

Gabapentinin parsiyel epilepsili çocuklarda etkin olan doz ve plazma düzey aralığının incelenmesi

Füsun Alehan¹, John M. Pellock²

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediatrici Yardımcı Doçenti,
Amerika Birleşik Devletleri "Medical College of Virginia" Hastanesi ²Nöroloji, Pediatrici ve Farmakoloji Profesörü

SUMMARY: Alehan F, Pellock JM. (Division of Child Neurology, Medical College of Virginia, Richmond, Virginia, USA). Investigation of therapeutic dose and plasma concentration of gabapentin in children with partial epilepsy. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2002; 45: 206-210.

There is inadequate data about the optimal dose, therapeutic plasma concentrations and renal clearance of gabapentin, a new antiepileptic drug, in routine pediatric practice. For this reason, this study was planned to determine the therapeutic dose and corresponding plasma-concentration range, as well as some pharmacokinetic properties of gabapentin in children with partial epilepsy. Patients maintained on gabapentin treatment at the Child Neurology Unit of the Medical College of Virginia, USA were included in the study. Plasma concentrations were obtained from 27 patients in whom more than 50% reduction in seizure frequency was achieved. The therapeutic dose ranged between 23.5 and 103.4 mg/kg/day, with a mean of 52.9 ± 18.8 mg/kg/day, and plasma concentration ranged from 2.1 to 17.2 mg/ml (mean 5.9 ± 3.0). A significant correlation was found between gabapentin dose and plasma concentration ($r=0.826$, $p<0.001$). Apparent gabapentin clearance ranged between 218 and 659 ml/kg/day and was independent of age. These results indicate that gabapentin has a wide range of therapeutic dose and plasma concentration. Since a positive correlation exists between doses and plasma concentrations, dose escalation should be attempted when no efficacy is obtained at lower doses.

Key words: partial epilepsy, gabapentin, plasma concentration, children.

ÖZET: Yeni bir antiepileptik ilaç olan gabapentinin çocuklarda optimal doz, terapötik plazma düzeyi aralığı ve renal klirensine ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. Bu çalışma parsiyel epilepsili çocuklarda gabapentinin etkin olduğu doz ile plazma düzey aralığını saptamak ve bazı farmakokinetik özelliklerini incelemek amacı ile planlandı. Amerika Birleşik Devletleri "Medical College of Virginia" Hastanesi Çocuk Nörolojisi Ünitesi'nde gabapentin tedavisi almakta olan hastalar çalışmaya alındı. Nöbetlerinde en az %50 azalma gözlenen 27 hastada gabapentin plazma konsantrasyonu çalışıldı. Grupta gabapentinin etkin dozu günde 23.5 ile 103.4 mg/kg arasında değişirken ortalama doz günde 52.87 ± 18.79 mg/kg ve plazma düzey aralığı 2.1-17.2 mg/ml (ortalama 5.91 ± 3.02) idi. Gabapentin dozu ile plazma düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($r=0.826$, $p<0.001$). Gözlenen gabapentin klirensi ise 218 ile 659 ml/kg/saat arası değişmekte olup yaş ile klirens arasında korelasyon bulunmayarak gabapentin atılımının yaş ile değişmediği sonucuna varıldı. Bu sonuçlar gabapentinin çocuklarda etkin olduğu geniş bir doz ve plazma konsantrasyon aralığı bulunduğunu, doz ile plazma konsantrasyonu arasında pozitif bir korelasyon bulunması nedeniyle düşük dozlarda etkinlik sağlanamayan hastalarda doz arttırımına gidilmesi gerektiğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: parsiyel epilepsi, gabapentin, plazma konsantrasyonu, çocuk.

Yapısal olarak bir gama-aminobütirikasit analogu olan gabapentin (GBP), parsiyel epilepsili erişkin hastalarda yaygın olarak kullanılmaya başlanan yeni bir antiepileptik ilaçtır. Çocuklarda az sayıda kontrollü çalışma ile etkinliği kanıtlanmış olmasına karşın, henüz optimal dozu, terapötik aralığı ve farmakokinetik özelliklerine ilişkin veriler yetersizdir¹.

Bu çalışma, Amerika Birleşik Devletleri'nde ticari kullanıma sunulduğu Ocak 1994 tarihinden itibaren "Medical College of Virginia" Hastanesi Çocuk Nörolojisi Ünitesi'nde özellikle dirençli parsiyel nöbetleri olan çocuk hastaların tedavisinde kullanılan GBP'nin etkin olduğu doz ve plazma düzeyi aralığı ve gözlenen klirens ile yaş arasındaki ilişki gibi farmakokinetik özelliklerini araştırmak amacıyla planlanmıştır.

Materyal ve Metot

Bu çalışma ABD'deki "Medical College of Virginia" Hastanesi Çocuk Nöroloji Ünitesi'nde izlenen ve Ocak 1994 - Eylül 1998 tarihleri arasında parsiyel nöbetler nedeniyle GBP tedavisi alan hastalarda yapıldı. Bu amaçla GBP başlanmış olan tüm hastaların dosyaları incelenerek, parsiyel nöbet geçirdiği klinik tanımlama ve/veya elektroensefalografi (EEG) bulgularıyla saptanmış olan, tedaviye uyum sorunu olmayan ve tedavinin başlangıcından beri düzenli izlenebilen hastalar saptandı. GBP tedavisine başka bir merkezde başlanıp daha sonra kliniğimizde izlenen vakalar çalışmaya alınmadı. Hastalarda GBP, anne-babalarından sözel onay alındıktan sonra, yaklaşık günde 10 mg/kg dozunda (en yakın 100 mg'a yuvarlatılarak) başlanıp birinci haftanın sonunda, günde üç kez verilmek üzere, günde 20-25 mg/kg'a yükseltildi. Daha sonra hastanın klinik yanıtına ve toleransına göre önceden saptanmış bir üst sınır olmaksızın arttırıldı. GBP hastanın aldığı doza göre 100, 300 veya 400 mg'lık kapsüller şeklinde sağlandı ve kapsülü yutamayan hastalarda kapsül içeriği elma püresi veya benzeri yiyeceklerle karıştırılarak verildi.

Çalışmada, tüm hastalara ilişkin yaş, cinsiyet, tanı, gelişme geriliğinin derecesi, ilk nöbetin geçirilme yaşı, nöbet tipleri, GBP tedavisi başlanmadan önceki nöbet sıklığı, EEG bulguları, daha önceki antiepileptik tedaviler ve süreleri, GBP tedavi süresi ve dozuna ilişkin bilgiler dosya incelenmesi ile elde edildi. GBP

tedavisine devam edilen hastalar Temmuz 1998-Ocak 1999 tarihleri arasında kontrole çağrılarak öyküleri derinleştirildi ve fizik muayeneleri yapıldı. Nöbet günlüğünün incelenmesi ve anne-babaların sorgulanması sonucu nöbet sıklığı belirlendi. Etkinlik analizleri, GBP tedavisini en az üç ay süre ile almış hastalarda yapıldı. GBP tedavisine başlandıktan sonra, tedaviye herhangi başka bir antiepileptik ilacın eklendiği veya cerrahi tedavi uygulanan hastalar çalışmaya alınmadı. Nöbet sayısında %50 veya daha fazla azalma, GBP tedavisinin etkinliğinin ana kriteri olarak belirlendi. Bunun için de tedavi sırasındaki son üç ayda geçirilen nöbet sayısının ortalaması GBP başlanmadan önceki üç aydaki aylık ortalama nöbet sayısı ile karşılaştırıldı.

GBP plazma düzeyleri ve gözlenen klirens

Gabapentin tedavisi ile etkinlik sağlandığı saptanan 27 hastada, kontrol sırasında, son GBP dozundan en az yedi saat sonra olmak üzere kan örnekleri alınarak standardize edilmiş yüksek performanslı bir sıvı kromatografisi yöntemiyle GBP düzeyi ölçüldü. Gözlenen klirens, birimi ml/kg/saat olmak üzere aşağıdaki formülle hesaplandı¹:

$$\text{Gözlenen klirens} = \frac{\text{Doz (mg/gün)} \times k}{\text{Vücut ağırlığı (kg)} \times \text{düzey (mg/L)}}$$

$$k = 41.67 \text{ (üniteyi ml/kg/saat'e çeviren sabit değer)}$$

İstatistiksel değerlendirmede GBP klirensi ve yaş ile GBP dozu ve plazma düzeyi arasında ilişki olup olmadığı Pearson korelasyon tekniği ile araştırıldı. Testlerde anlamlılık sınırı olarak $p < 0.05$ kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya yaşları 39 ay ile 20 yaş arasında değişen (ortalama 11.2 ± 4.7 yıl) 27 hasta alındı. Hastaların ikisi beş yaşından küçük, 11'i 5-10 yaşında, sekizi 10-15 yaşında olup, altısı 15 yaşından büyüktü.

Hastaların hepsi basit veya kompleks parsiyel nöbetler geçirmekte olup, yedisinde ikincil olarak jeneralize olan tonik-klonik nöbetler de görülmekte idi. Epilepsi etiyojisi araştırıldığında 13 hastada idiyopatik/kriptojenik, 14 hastada da semptomatik epilepsi olduğu saptandı. Nöbetlerin başlama yaşı 13 ay

ile 12 yaş arası değişmekteydi. Hastalarda GBP tedavisi süresi dört ay ile 4.8 yıl arasında değişmekte olup ortalama 27.2 ± 15.9 ay idi. GBP, üç hasta dışında tüm hastalara ek tedavi olarak başlanmıştır. GBP başlanmadan önce hastaların 17'si tek, altısı ikili, ikisi de üçlü antiepileptik tedavi almaktaydı. Tedavi sırasında ise tam nöbet kontrolü sağlanan dört hastada monoterapiye geçilmişti. GBP başlandığında hastaların 23'ünde daha önce üç veya daha fazla antiepileptik ilaca karşı direnç gözlenmişti. GBP başlanmadan önce ayda ortalama nöbet sayısı 7.6, sonrasında ise 1.7 idi.

Çalışmada GBP'nin etkin dozu günde 23.5 mg ile 103.4 mg/kg arasında değişirken ortalama doz günde 52.8 ± 18.8 mg/kg idi (Hastaların aldıkları günlük doz; üçünde 30 mg/kg'ın altında, 16'sında 30-60 mg/kg, sekizinde 60 mg/kg'ın üstündeydi). Etkinlik sağlanan plazma konsantrasyon aralığı ise 2.1- 17.2 mg/ml idi. GBP dozu ile plazma konsantrasyonu arasında korelasyona bakıldığında anlamlı bir ilişki saptandı ($r=0.83$, $p<0.001$; Şekil 1).

Hastalarda hesaplanan GBP'nin gözlenen oral klirensi 218 ile 659 ml/kg/saat arasında değişmekte olup ortalama 403 ± 101 ml/kg/saat idi. Çalışmada yaş ile klirens arasında bir korelasyon bulunmayarak GBP atılımının yaş ile değişmediği sonucuna varıldı ($r=0.11$).

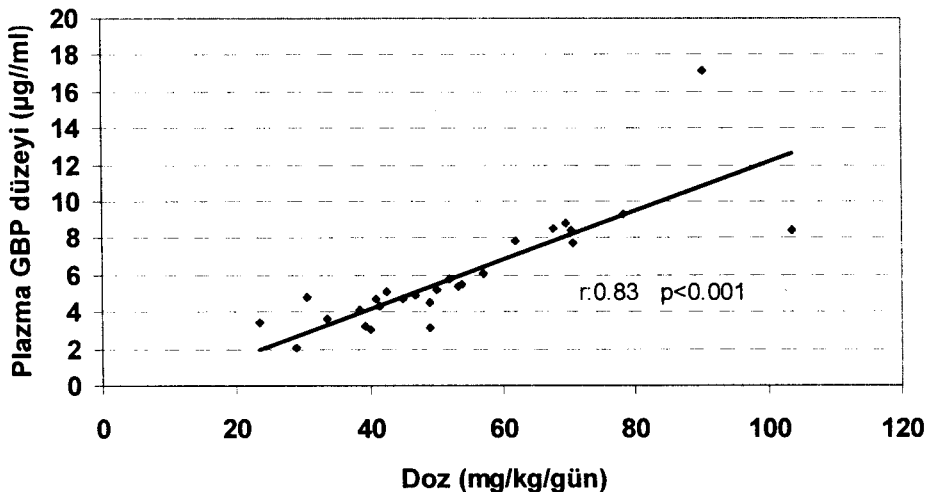
Tartışma

Epilepsi çocukluk çağında yaklaşık %0.5-1 sıklıkla görülen bir hastalıktır². Epilepsinin standart tedavisi ise antiepileptik ilaçlardır.

Tedaviye başlamadan önce, her hastada tanı koyma ve epilepsinin doğru olarak sınıflandırılması gerekmektedir. Nöbet tipine ve epilepsi sendromuna uygun olarak akılcı bir yaklaşımla ilaç seçimi yapılırsa bile, çocukluk çağındaki epilepsilerin yaklaşık %25'i klasik tedaviye dirençlidir³⁻⁶. Standart tedaviler başarısızlığa uğradığında veya istenmeyen yan etkiler gözlemlendiğinde, hekimler yeni ilaçlara yönelirler. Son yıllarda, uzun bir aradan sonra yeni antiepileptik ilaçların kullanıma sunulması epilepsi tedavisinde yeni seçenekler yaratmıştır. Epilepsili hastaların çoğunda hastalık ya çocukluk çağında başlamış ya da sadece bu dönemle sınırlanmış olmasına karşın, yeni antiepileptik ilaçların geliştirilmesinde çocuklar çoğunlukla ihmal edilegelmiştir. Yeni antiepileptik ilaçların çocuklardaki kullanımı, genellikle lisans dışıdır ve erişkinlerde yapılan etkinlik ve güvenilirlik çalışmaları ile, küçük gruplardan oluşan çocuklarda yapılan çalışmalardan elde edilen erken farmakokinetik verileri temel alır.

Gabapentin parsiyel nöbetlerin tedavisinde endikasyonu bulunan yeni bir antiepileptik ilaçtır. ABD'de ticari olarak kullanıma sunulduğu 1994 yılından itibaren, dozunun kolayca arttırılabilmesi, hafif yan etki profili, enzim değiştirici etkilerinin olmayışı ve önemli ilaç etkileşimlerine girmemesi nedenleri ile yeni antiepileptik ilaçlardan en kolay benimseneni olmuştur.

Dirençli parsiyel nöbetleri olan erişkin hastaları içeren kontrollü çalışmalarda, GBP'nin kombine



Şekil 1: Plazma gabapentin (GBP) konsantrasyonu ile alınan doz arasındaki korelasyon.

veya tekli tedavide etkinliği kanıtlanmıştır⁷⁻⁹. Başlangıçta önerilen doz günde 1800 mg veya 30 mg olup, daha sonra yapılan çalışmalarda günde 6000/mg'a varabilen dozlar kullanılmış ve etkinliğin arttığı bildirilmiştir¹⁰⁻¹².

Çocuklarda yapılan çok az sayıda çalışma olmasına karşın, bu çalışmalar da erişkinlerdekine benzer şekilde, GBP'nin etkinliğini göstermiştir. Bu çalışmalarda kullanılan dozlar, genellikle önceden saptanmış olup günde 23-45 mg/kg arasında değişmektedir^{1,13,14}.

Oldukça dirençli bir grup parsiyel epilepsili hastada yapılan çalışmamızda, GBP tedavisinde etkinlik sağlanan dozun geniş bir spektrum sergilediği ve ortalama dozun, başlangıçta önerilen doz olan günde 30 mg/kg'ın oldukça üzerinde olduğu göze çarpmaktadır. Ayrıca GBP'nin etkin olduğu geniş bir doz aralığı olmasına paralel olarak plazma düzeyleri de geniş bir dağılım göstermekte ve doz ile plazma düzeyi arasında oldukça lineer bir ilişki gözlenmektedir. Bu veriler tedaviye dirençli hastalarda yüksek dozların denenmesinin önemini göstermektedir. Çocuklarda bu konuda yapılmış başka çalışma bulunmamaktadır. Bununla birlikte, verilerimiz, hastaların kişisel cevaptaki farklılıklarına bağlı olarak, GBP'in geniş bir terapötik indeksi olduğunu bildiren erişkinlerde yapılmış çalışmalarla uyumludur¹⁵⁻¹⁷.

Bir ilacın gözlenen oral klirensi, aslında ilacın intravenöz yolla verilmesinden sonra ölçülen gerçek klirensin ancak tahminini yansıtır. Bununla birlikte, GBP'in klinik uygulamada kullanılabilecek intravenöz bir şeklinin olmaması nedeniyle çalışmamızda, GBP için gözlenen oral klirens değerlerini saptadık. Sitokrom P-450 sistemiyle metabolize olan diğer birçok ilacın aksine^{18,19} GBP klirensinin yaşla bağlantılı olarak değişmediğini gördük. Bu durum GBP'nin böbrek yoluyla vücuttan atılmasına ve klirensinin, 1-2 yaşlar arasında erişkin değerlerine erişen glomerüler filtrasyon hızı ile orantılı olmasına bağlıdır^{20,21}. Daha önce az sayıda bir grup çocuk hastayı içeren bir çalışmada¹, GBP'nin gözlenen klirensi 372 ml/kg/saat bulunmuş ve yaş ile GBP klirensi arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bizim sonuçlarımız da bu verilerle uyumludur ve yaş ile ilacın emilimi veya atılımında belirgin farklar gözlenmediğine işaret etmektedir.

Bu çalışma sonucunda, çocuklardaki parsiyel nöbetlerin kombine veya tekli tedavisinde etkin bir ilaç olan GBP'nin geniş bir doz aralığı bulunduğu, bu nedenle her hastanın ayrı ayrı değerlendirilip önerilen düşük doz ve plazma düzeylerinde etkinlik sağlanamayan hastalar için tedavi kesilmeden önce hastanın toleransına göre doz arttırımına gidilmesi gerektiği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Khurana DS, Riviello J, Helmers S, et al. Efficacy of gabapentin therapy in children with refractory partial seizures. *J Pediatr* 1996; 128: 829-833.
2. Hauser WA, Kuftand LT. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. *Epilepsia* 1975; 16: 1-66.
3. Pellock JM. Role of new medications in the treatment of childhood epilepsy. *Int Pediatr* 1994; 9 (Suppl): 100-108.
4. Pellock JM. Efficacy and adverse effects of antiepileptic drugs. *Pediatr Clin North Am* 1989; 36: 435-448.
5. Pellock JM. Seizures and epilepsy in infancy and childhood. *Neurol Clin* 1993; 3: 755-775.
6. Pellock JM, Appleton R. Use of new antiepileptic drugs in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40 (Suppl): 29-38.
7. Bower G, Bachinger D, Castelli M, et al. Gabapentin in the treatment of drug resistant epileptic patients. *Adv Epileptol* 1989; 7: 219-221.
8. US Gabapentin Study Group No. 5. Gabapentin as add-on therapy in refractory partial epilepsy: a double-blind, placebo-controlled, parallel group study. *Neurology* 1993; 43: 2292-2298.
9. Anhut H, Ashman P, Feuerstein TJ, et al. Gabapentin (Neurontin) as add-on therapy in patients with partial seizures: a double-blind, placebo-controlled study. The International Gabapentin Study Group. *Epilepsia* 1994; 35: 795-801.
10. McLean MJ, Morrell MJ, Willmore LJ, et al., and the Neurontin STEPS Study Group. Safety and tolerability of gabapentin as adjunctive therapy in a large multicenter study. *Epilepsia* 1999; 40: 965-973.
11. Bruni J. Outcome observation of gabapentin as add-on therapy for partial seizures. "NEON" Study Investigators Group. *Can J Neurol Sci* 1998; 25: 134-140.
12. Wilson AE, Sills GJ, Forrest G, Brodie MJ. High-dose gabapentin in refractory partial seizures. Clinical observations in 50 patients. *Epilepsy Res* 1998; 29: 161-166.
13. Appleton R, Fichtner K, LaMoreaux L, et al. Gabapentin as add-on therapy in children with refractory partial seizures: a 12-week, multi-centre, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 1999; 40: 1147-1154.
14. Franzoni E, Marchiani V, Pignotti M, et al. Gabapentin as add-on treatment in children and adolescents with refractory epilepsy (Abstract). *Epilepsia* 1999; 40 (Suppl): 239.

15. McLean MJ. Gabapentin in the management of convulsive disorders. *Epilepsia* 1999; 40 (Suppl): 39-50.
16. Crawford P, Ghadiali E, Lane R, et al. Gabapentin as an antiepileptic drug in man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 682-686.
17. Fisher JH, Barr AN, Rogers SL, et al. Lack of serious toxicity following gabapentin overdose. *Neurology* 1994; 44: 982-983.
18. Carmant L, Sawyer S, Anderson J, et al. The efficacy of felbamate in refractory partial seizures in children. *J Pediatr* 1994; 125: 481-486.
19. Dodson WE. Pharmacokinetic principles of antiepileptic therapy in children. In: Dodson WE, Pellock JM (eds). *Pediatric Epilepsy: Diagnosis and Therapy*. New York: Demos; 1993: 231-240.
20. Vollmer KO, Turck D, Bockbrader HN, et al. Summary of Neurontin (gabapentin) clinical pharmacokinetics (Abstract). *Epilepsia* 1992; 33 (Suppl): 77.
21. Blum RA, Comstock TJ, Sica DA, et al. Pharmacokinetics of gabapentin in subjects with various degrees of renal function. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56: 154-159.