

## Çocuklarda Antiepileptik İlaçlar

### Antiepileptic Drugs in Children

Burçin Nazlı Karacabey<sup>1</sup> , Edibe Pembegül Yıldız<sup>1</sup> , Mine Çalışkan<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: B.N.K. 0000-0001-8857-4356; E.P.Y. 0000-0002-8016-0404; M.Ç. 0000-0002-6869-3937

**Atf/Citation:** Karacabey BN, Pembegul Yildiz E, Caliskan M. Çocuklarda antiepileptik ilaçlar. Çocuk Dergisi - Journal of Child 2022;22(2):117-123.  
<https://doi.org/10.26650/jchild.2022.837819>

#### Öz

Antiepileptik ilaçlar (AEİ) ile epilepsi tanılı çocukların yaklaşık %70'nde nöbetler kontrol altına alınır. Seçilecek ilaç hastaların yaşı, nöbet semiyolojisi, epileptik sendrom, farmakogenetik yaklaşım ile belirlenir. Tedavide amaç bir veya daha fazla antiepileptik ilacın etkili dozunu muhafaza ederek nöbet oluşumunu önlemektir. Son yıllarda yan etki profili ve ilaç etkileşimi daha az olan birçok yeni nesil AEİ gündeme gelmiş olup bir kısmı klinik pratikte kullanılmaktadır. Çocuklarda, erişkinlere göre AEİ'lerin klinik kullanımları ve yan etkileri farklıdır. AEİ'lerin çocuk yaş grubuna ait özelliklerinin bilinmesi tedavi başarısında son derece önemlidir. Derlememizde çok sayıda güncel kaynak incelenerek çocukluklarda sık kullanılan AEİ'lerin etki mekanizmaları, farmakokinetik özellikleri, klinik kullanım ve dozları, yan etki ve ilaç etkileşimleri ele alınmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Antiepileptik ilaçlar, çocuklar, epilepsi

#### GİRİŞ

Antiepileptik ilaçlar (AEİ) ile epilepsi tanılı çocukların yaklaşık %70'nde nöbetler kontrol altına alınır (1). Seçilecek ilaç hastaların yaşı, nöbet semiyolojisi, epileptik sendrom, farmakogenetik yaklaşım ile belirlenir. Tedavide amaç bir veya daha fazla antiepileptik ilacın etkili dozunu muhafaza ederek nöbet oluşumunu önlemektir.

1858'den bu yana bromür, fenobarbital ve fenitoin gibi ilaçların bazıları hala günümüz epilepsi tedavisinde kullanılmaktadır. Son yıllarda yan etki profili ve ilaç etkileşimi daha az olan birçok yeni nesil AEİ gündeme gelmiş olup bir kısmı klinik pratikte kullanılmaktadır (2,3) (Tablo 1). Çoğu AEİ'nin birden fazla etki mekanizması olmakla birlikte epilepsi tedavisinden sorumlu olan ana mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır. Genel hatları ile AEİ'ler sodyum, potasyum ve kalsiyum iyon kanalları

#### ABSTRACT

Antiepileptic drugs (AEDs) lead to seizure freedom in about 70% of all children with epilepsy. Appropriate drug selection is determined by the patient's age, seizure semiology, epileptic syndrome, and pharmacogenetic approach. The aim of treatment is to prevent seizures by maintaining the effective dose of one or more antiepileptic drugs. In recent years, many new generation AEDs with less side-effect profiles and drug interactions have been used in clinical practice. The clinical uses and side effects of AEDs are different in children than adults. The characteristics of AEDs in the pediatric age group are extremely important in the success of treatment. In this review, many current sources are examined, and the mechanisms of action, pharmacokinetic properties, clinical use and doses, side effects and drug interactions of AEDs that are frequently used in children are discussed.

**Keywords:** Antiepileptic drugs, children, epilepsy

üzerinden eksitatör nörotransmitter salınımını azaltarak ya da GABA'nın inhibitör etkisini arttırarak etki gösterirler (4-5) (Şekil 1, Tablo 2).

Çocuklarda, erişkinlere göre AEİ'lerin klinik kullanımları ve yan etkileri farklı olabilmektedir ve AEİ'lerin çocuk yaş grubuna ait özelliklerinin bilinmesi tedavi başarısında son derece önemlidir. Çocukluk yaş grubunda özellikle yeni nesil antiepileptik ilaçlar olmak üzere pek çok ilacın etkili doz aralığı konusunda kesin bir uzlaşma yoktur. Aynı ilaç için farklı çalışmalarda tolere edilebilecek maksimum ilaç dozları arasında büyük farklılıklar olabilmektedir. Derlememizde çok sayıda güncel kaynak incelenerek çocukluklarda sık kullanılan AEİ'lerin etki mekanizmaları, farmakokinetik özellikleri, klinik kullanım ve dozları, yan etki ve ilaç etkileşimleri ele alınmıştır.

**Sorumlu Yazar/Corresponding Author:** Burçin Nazlı Karacabey E-mail: [bnazlikaracabey@hotmail.com](mailto:bnazlikaracabey@hotmail.com)

**Başvuru/Submitted:** 08.12.2020 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 26.02.2021 • **Son Revizyon/Last Revision Received:** 23.03.2021 • **Kabul/Accepted:** 13.07.2021

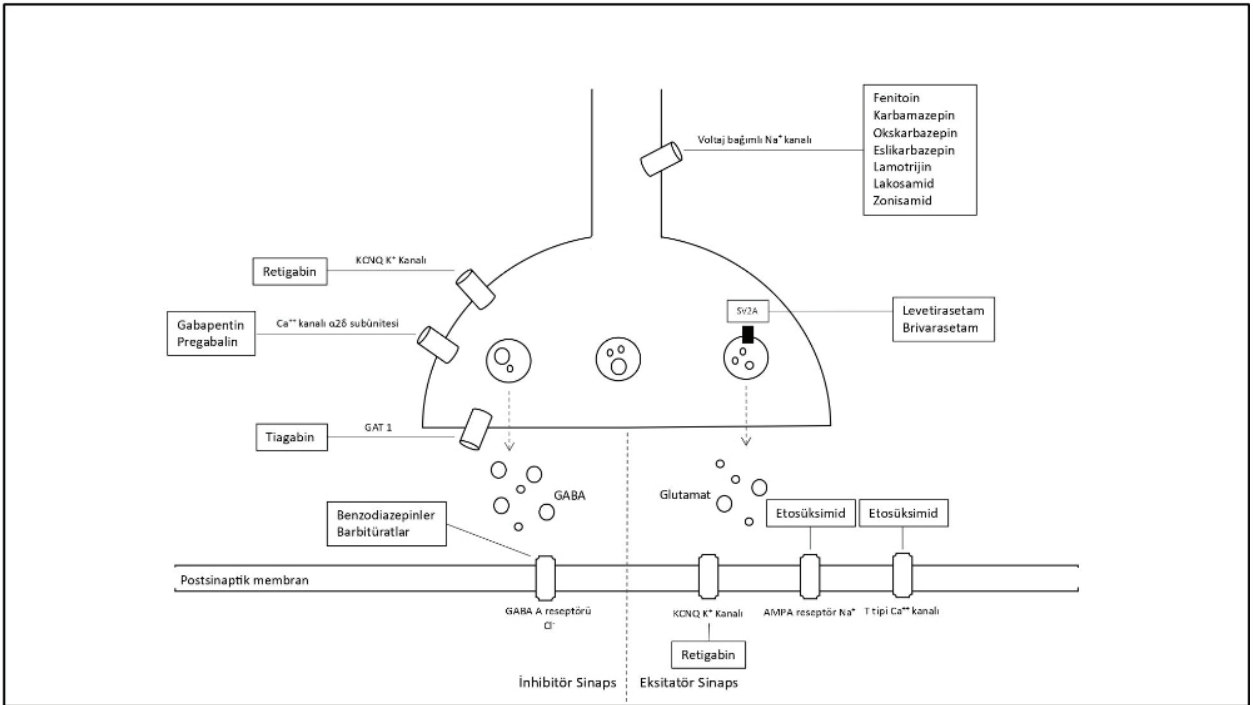


This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

**Tablo 1: Antiepileptik ilaçların nesillere göre sınıflaması (2,3)**

1. Nesil Antiepileptik İlaçlar	2. Nesil Antiepileptik İlaçlar	3. Nesil Antiepileptik İlaçlar
Fenobarbital	Vigabatrin	Fosfenitoin
Fenitoin	Okskarbazepin	Lakozamid
Etosüksimid	Lamotrijin	Rufinamid
Primidon	Felbamat	Stiripentol
Diazepam	Gabapentin	Klobazam
Klonazepam	Topiramet	Retigabin
Karbamazepin	Tiagabin	Perampnel
Valproat	Levetirasetam	Pregabalin
	Zonisamid	Eslikarbazepin asetat
		Brivarasetam
		Everolimus
		Kanabidiol

1. Nesil, 1980 yılına kadar olan kısıtlı sayıda antiepileptik ilaçları içermektedir. Yıllar içinde yan etki profili ve ilaç etkileşimi daha az olan yeni nesil antiepileptik ilaçlar çıkmıştır. 2. Nesil 1980-2000 yılları arasındaki; 3. Nesil 2000’li yıllardan sonra geliştirilen antiepileptik ilaçları kapsamaktadır.



**Şekil 1: Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları**

AMPA, α-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazol propionik asid; GABA, γ-aminobutirik asid; GAT-1, GABA transporter-1; SV2A, sinaptik vezikül glikoprotein-2A

**Tablo 2: Antiepileptik ilaçların primer ve/veya muhtemel etki ettiği yerler (4,5)**

Na <sup>+</sup> Kanalı	Ca <sup>+</sup> Kanalı	K <sup>+</sup> kanalı	GABA (Cl <sup>-</sup> )	SV2A proteini
Eslikarbazepin*	Etosüksimid*	Levetirasetam	Benzodiazepinler**	Brivarasetam*
Karbamazepin*	Felbamat	Okskarbazepin	Fenobarbital*	Levetirasetam*
Okskarbazepin*	Gabapentin		Primidon*	
Fenitoin*	Karbamazepin		Stiripentol*	
Lakozamid* Lamotrijin*	Lamotrijin Levetirasetam		Tiagabin*	
Rufinamid*	Okskarbazepin		Vigabatrin*	
Felbamat			Felbamat	
Topiramet			Gabapentin	
Valproat			Kanabidiol	
Zonisamid			Levetirasetam Pregabalin	
			Primidon	
			Topiramet	
			Valproat	

\*Primer etkili olduğu mekanizma, \*\*Diazepam, Lorezepam, Klonazepam, Klobazam

## FENOBARBİTAL

Fenobarbital, özellikle yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde yaygın kullanılan en eski antiepileptik ilaçtır. Postsinaptik GABA-A reseptörlerine bağlanır. GABA aracılı klor kanallarının açık kalma süresini uzatarak GABA'nın etki süresini uzatır. Geniş spektrumlu olup myoklonik, jeneralize, fokal nöbetlerde yenidoğan dönemi dahil her yaşta kullanımı ve FDA (Food and Drug Administration) onayı vardır. Ancak kognitif ve sedatif yan etkilerinden dolayı yenidoğan dönemi dışı nöbetlerde ilk basamak tedavide tercih edilmezler. Status epileptikusta etkili olmakla birlikte yerini daha az yan etkili antiepileptik ilaçlara bırakmıştır.

### Farmakokinetik

Oral biyoyararlanımı %90'nın üzerindedir. Maksimum serum konsantrasyonuna ulaşma zamanı (Tmax) 2-4 saattir. Serum proteinlerine %55 oranında bağlanır. Karaciğerde metabolize edilir ve sitokrom P450 sisteminin güçlü bir indükleyicisidir. Yarılanma ömrü yaklaşık 70-200 saattir (6).

### Klinik Kullanımı

Devam eden uzamış nöbetlerde kullanımı; yenidoğanlarda 20 mg/kg intravenöz (İV) yükleme yapılır, gerekirse 5-10 mg/kg yükleme dozu tekrarlanabilir ve maksimum total dozu 40 mg/kg'dır. 12-24 saat sonra idame tedaviye geçilir, günde 1 veya 2 dozda 2,5-5 mg/kg/gün İV veya oral olacak şekilde klinik yanıtı göre doz ayarlaması yapılır (7). Favie ve arkadaşlarının 2019'da yayınlanan çalışmasında hipoksik iskemik ensefalopati nedeni ile terapötik hipotermi yapılan terme yakın yenidoğanlarda 30 mg/kg yükleme dozu, gerekirse 10 mg/kg ek yükleme dozu önerilmektedir (8). Süt çocuklarında ise 10-20 mg/kg İV yükleme yapılır, maksimum doz 1000 mg'dır. Gerekirse 5-10 mg/kg yükleme dozu tekrarlanabilir, maksimum total doz 40 mg/kg'dır. Yüklemeden 12 saat sonra 3-6 mg/kg/gün İV veya oral 1-2 dozda idame tedaviye geçilir (9). Yükleme dozları yapılmadığı takdirde idame dozların kararlı duruma erişme süresi yaklaşık 2-3 haftaya kadar uzamaktadır.

### Yan Etkileri

Sık görülen yan etkileri; sedasyon, duyu-durum değişikliği, özellikle çocuklarda hiperaktivitedir. Ayrıca sinirlilik, dizartri, ataksi, koordinasyon bozukluğu, nistagmus görülebilir. Uzun süreli kullanımda kemik mineral dansitesinde azalma, depresyon, özellikle çocuklarda kognitif bozukluklar görülebilir. Nadir ancak hayatı tehdit eden yan etkileri ise; Stevens-Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve karaciğer yetmezliğidir.

### Takip Parametreleri

Tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, plazma fenobarbital düzeyi belirli aralıkla izlenmelidir. Optimum yanıt için plazma fenobarbital düzeyi 15-40 mg/L (60-180 mikromol/L) olmalıdır. İV kullanımlarda solunum depresyonu yapabileceğinden 1 mg/kg/dk'dan hızlı olmayacak şekilde verilmeli ve dakika solunum hızı, kalp hızı, kan basıncı takibi yapılmalıdır. Yoksunluk sendromu gelişebileceğinden aniden kesilmemeli, yavaş kademeli bir şekilde azaltılarak kesilmelidir.

## İlaç Etkileşimi

Fenobarbital birçok ilaç etkileşiminde yer alır. Özellikle sitokrom P450 sistemi ile metabolize olan ilaçlarla kullanıldığında bu ilaçların plazma düzeyini azaltarak etkinliğini azaltır. Örnek olarak fenitoinin ve midazolamın klirensini artırarak plazma düzeylerini azaltır.

## PRİMİDON

Primidon vücuda alındıktan sonra iki aktif metabolite dönüşür. Bunlardan biri fenobarbital olup primidonun etkilerine birincil katkı sağladığı düşünülmektedir. Diğer aktif metaboliti ise feniletilmalonamittir ve fenobarbitalden bağımsız nöbetlere etki ettiği gösterilmiştir ancak tam mekanizması bilinmemektedir. Fokal başlangıçlı nöbetlerde veya jeneralize tonik klonik nöbetlerde ikinci veya üçüncü tercih olup çocuk ve erişkinlerde FDA onayı vardır. Fenobarbitala göre tolere edilebilirliği daha az olup klinik kullanımı nadirdir (10,11).

### Farmakokinetik

Oral biyoyararlanımı %90'ın üzerindedir. Maksimum serum konsantrasyonuna ulaşma zamanı çocuklarda 4-6 saattir. Serum proteinlerine %10 oranında bağlanır. Kararlı durum konsantrasyonuna geçme süresi 2-4 gündür. Karaciğerde metabolize edilir ve sitokrom P450 sisteminin güçlü bir indükleyicisidir. Yarılanma ömrü çocuklarda 5-11 saattir (12).

### Klinik Kullanımı

Sadece oral formu mevcuttur. Akut toksik reaksiyondan kaçınmak için küçük dozlarda başlanmalıdır. 8 yaş altı çocuklarda 50 mg tek doz gece, 8 yaş üstü çocuklarda 125 mg tek doz gece başlanır. Tolere edilirse her 3 günde bir artış yapılarak 2-3 dozda 10-20 mg/kg/gün idameye geçilir.

### Yan Etkileri

Yan etki profili fenobarbital ile benzerdir ancak fenobarbitalden bağımsız akut toksik reaksiyon görülebilir. Sık görülen yan etkileri; sedasyon, uyuşukluk, özellikle çocuklarda hiperaktivite ve sinirlilik, dizartri, ataksi, koordinasyon bozukluğu ve nistagmustur. Uzun süreli kullanımda kemik mineral dansitesinde azalma, depresyon, özellikle çocuklarda kognitif bozukluklar görülebilir. Nadir ancak hayatı tehdit eden yan etkileri ise; SJS, TEN ve karaciğer yetmezliğidir.

### Takip Parametreleri

Aktif metaboliti olan fenobarbitalin terapötik plazma konsantrasyonu 15-40 mg/L (60-180 µmol/L)'dir. Fenobarbital plazma düzeyi, 25-hidroksivitamin D düzeyi belirli aralıklarla izlenmelidir.

## İlaç Etkileşimi

Primidon, fenobarbital gibi birçok ilaç etkileşiminde yer alır. Fenitoin ve midazolamın klirensini artırarak plazma düzeylerini azaltır.

## KARBAMAZEPİN

Karbamazepin voltaj bağımlı sodyum kanallarını inhibe ederek etki gösterir. Özellikle fokal başlangıçlı nöbetlerde tercih edilir. Jeneralize tonik-klonik nöbetlerin ilk basamak tedavisinde

yer alır. Ayrıca bipolar bozukluk gibi affektif hastalıkların ve trigeminal nevralji gibi kronik ağrı sendromlarının tedavisinde etkilidir. Atonik, miyoklonik ve absans nöbetleri şiddetlendirebileceği için bu nöbet türlerinde kullanılmaz. Aromatik yapıda olup hipersensivite reaksiyonları görülebilir.

#### **Farmakokinetik**

Oral biyoyararlanımı %75-85'tir. Serum proteinlerine %70 oranında bağlanır. Maksimum serum konsantrasyonuna ulaşma zamanı (Tmax); 0,5-9 saattir. Kararlı durum konsantrasyonuna geçme süresi 2-3 gündür. Karaciğerde metabolize edilir ve sitokrom P450 sisteminin güçlü ve geniş spektrumlu bir indükleyicisidir. Ana metaboliti antikonvülsan etkiye sahip olan karbamazepin 10,11-epoksit olup serum düzeyi ölçülebilir (13).

#### **Klinik Kullanımı**

Sadece oral formu mevcuttur. Nöbet tedavisinde; 6 yaş altı çocuklarda 10-20 mg/kg/gün, uzun salınımlı tabletlerde 2 veya 3 dozda, süspansiyon formda 2-4 dozda oral başlanır. Optimal yanıt alınana kadar ve terapötik plazma seviyesine ulaşılan kadar haftalık doz artımı yapılır. Günlük maksimum doz 35 mg/kg/gün'dür. 6-12 yaş arası çocuklarda uzun salınımlı tabletlerde günde 2 kez 100 mg veya süspansiyon formda günde 2-4 kez 50 mg oral başlanır. Optimal yanıt ve terapötik seviyeler elde edilene kadar haftalık 100 mg/gün arttırılır. Önerilen günlük idame doz 400-800 mg/gün olup total günlük maksimum doz ise 1000 mg/gün'dür. Adolesanlarda uzun salınımlı tabletlerden günde 2 kez 200 mg veya süspansiyon formda günde 2-4 kez 100 mg oral başlanır. Optimal yanıt ve terapötik seviyeler elde edilene kadar haftalık 200 mg/gün doz artımı yapılır, idame doz 800-1200 mg/gün olup total günlük maksimum doz 1200 mg/gün'dür (14).

#### **Yan Etkileri**

Sık görülen yan etkileri sedasyon, baş dönmesi, konfüzyon, kararsızlık, baş ağrısı, bulantı, kusma, ishal, bulanık görme, benign lökopeni, hiponatremi, nötropeni, döküntüdür. Nadir ancak hayatı tehdit eden yan etkileri arasında ise aplastik anemi, agranülositoz, ciddi dermatolojik reaksiyonlar, SJS, TEN, karaciğer toksitesi, kardiyak aritmiler yer alır. Kardiyak sorunu hastalarda hiç başlanmamalıdır. Aplastik anemi ilaç başlandıktan sonraki ilk 3-4 ay içerisinde görülür. SJS ve TEN ise genellikle tedavinin ilk sekiz haftasında görülmekte olup HLA-B\*1502 alelli taşıyıcılarında risk daha yüksektir (15). İlaç başlanırken aileler döküntüye karşı uyarılmalı, döküntü olursa ilacı kesip acile başvurması konusunda bilgilendirilmelidir. Bazen DRESS'de (Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu-Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) olduğu gibi döküntü yerine ateş gibi sistemik semptomlarla hastanın karşımıza gelebileceği unutulmamalıdır.

#### **Takip Parametreleri**

Tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, serum sodyum düzeyi, serum ilaç düzeyi, tiroid fonksiyon testleri belirli aralıklarla izlenmelidir. Asya kökenli hastalarda tedaviye başlamadan önce HLA-B\*1502 genotip taraması önerilmektedir.

#### **İlaç Etkileşimi**

Karbamazepin, güçlü ve geniş spektrumlu bir enzim indükleyici ilaç olduğu için birçok farmokokinetik ilaç etkileşiminde yer alır. Klobazam, klonazepam, fenitoin, topiramamat, valproat, levitirasetam gibi birçok antiepileptik serum seviyelerini azaltabilir. Valproat ise karbamazepin 10,11-epoksit karbamazepinin serum düzeylerini arttırabilir.

#### **OKSKARBAZEPİN**

Okskarbazepin, karbamazepine benzer kimyasal yapı ve etki mekanizmasına sahiptir. Voltaj bağımlı sodyum kanallarını bloke eder, potasyum iletkenliğini arttırır ve yüksek voltajlı kalsiyum kanallarının aktivitesini düzenleyerek etki gösterir. 2 yaş ve üzeri hastalarda fokal başlangıçlı nöbetlerde ek tedavi; 4 yaş ve üzeri hastalarda fokal başlangıçlı nöbetlerin monoterapi veya ek tedavisinde FDA onayı vardır (16). Miyoklonik ve absans nöbetleri şiddetlendirebileceği için bu nöbet türlerinde tercih edilmez.

#### **Farmakokinetik**

Oral biyoyararlanımı %100'dür. Maksimum serum konsantrasyonuna ulaşma zamanı (Tmax); 3-6 saattir. %40 oranında serum proteinlerine bağlanır. Karaciğerde metabolize olur ancak sitokrom P450 sistemini minimal düzeyde etkiler ve bu özelliği ile politerapi gerektiren durumlarda karbamazepine üstünlük sağlar. Kararlı durum konsantrasyonu süresi 2-3 gündür. Yarılma ömrü yaklaşık 2 saattir (17).

#### **Klinik Kullanımı**

Sadece oral formu mevcuttur. 2-16 yaş çocuklarda 10 mg/kg/gün oral günde 2 dozda başlanır, maksimum başlangıç dozu 600 mg/gün'dür. Haftalık 10 mg/kg/gün'lük artışlarla 30-45 mg/kg/gün'e çıkarılır. Maksimum dozu 60 mg/kg/gün'dür. Total günlük maksimum dozu vücut ağırlığına göre değişmek olup ortalama 1800 mg/gün'dür (18).

#### **Yan Etkileri**

Sık görülen yan etkileri; uyuşukluk, baş dönmesi, baş ağrısı, depresyon, ilgisizlik, ajitasyon, kafa karışıklığı durumu, diplomi, bulanık görme, vertigo, bulantı kusma, hiponatremi, döküntü, alopesidir. Nadiren görülen ancak hayatı tehdit eden yan etkileri arasında SJS, TEN ve eritema multiforme ve kardiyak aritmiler yer alır.

#### **Takip Parametreleri**

Tam kan sayımı, serum sodyum düzeyi, tiroid fonksiyon testleri, 25-hidroksi D vitamini belirli aralıklarla takip edilmelidir.

#### **İlaç Etkileşimi**

Okskarbazepinin karbamazepine göre ilaç etkileşimi daha azdır. Okskarbazepin; karbamazepin, levitirasetam, topiramatin plazma seviyelerini düşürebilir. Fenitoin ve fenobarbitalin ise plazma düzeylerini arttırabilir.

#### **ESLİKARBAZEPİN ASETAT**

Eslikarbazepin asetat üçüncü nesil bir AEİ olup yapısal olarak karbamazepin ve okskarbazepine benzer. Voltaj bağımlı sodyum kanallarını bloke eder (19). 4 yaş ve üzeri çocuklarda fokal

başlangıçlı nöbetlerin monoterapisinde veya ek tedavisinde onayı vardır (20). Yan etki profili karbamazepine benzerdir ancak daha az sıklıktadır. PR uzaması yapabilir ve kardiyak aritmiler görülebilir. Türkiye’de henüz bulunmamaktadır.

## BENZODİAZEPİNLER

Benzodiazepinler, postsinaptik membranda GABA-A reseptörüne bağlanarak GABA’nın inhibe edici özelliğini artırırlar. Diazepam, lorazepam, klonazepam ve klobazam benzodiazepin grubu ilaçlardır. Tolerans gelişimi nedeni ile epilepsinin kronik tedavisindeki yerleri kısıtlıdır. Sadece klonazepam ve klobazam epilepsinin uzun dönem tedavisinde kullanılmaktadır. Tolerans gelişimi ve uyku hali klobazamda daha az gözlenmektedir.

## KLOBAZAM

Lennox-Gastaut sendromu (LGS) tanılı 2 yaş ve üzeri çocuklarda ek tedavide FDA onayı vardır. Sistemik bir derlemede; çocuklarda fokal nöbetlerin başlangıç monoterapisinde etkili olabileceği bildirilmiştir (21). Ancak monoterapide kullanımına dair veriler kısıtlı olup tipik olarak ek tedavide kullanılmaktadır.

### Farmakokinetik

Oral biyoyararlanımı %95’in üzerindedir. Maksimum serum konsantrasyonuna ulaşma zamanı (Tmax); 1-3 saattir. Serum proteinlerine %85 oranında bağlanır. Karaciğerde sitokrom P450 (CYP) sistemi ve CYP dışı sistemlerle metabolize edilir. Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması yapılmalıdır. Kararlı durum konsantrasyonuna geçme süresi 2-7 gündür. Yarılanma ömrü çocuklarda yaklaşık 16 saattir (22).

### Klinik Kullanımı

2 yaş ve üzeri LGS’de; 30 kg ve altındaki çocuklarda günde bir kez 5 mg oral başlanır. ≥1 hafta sonra günde 2 kez 5 mg’a çıkarılır. Devamında günde 2 kez 10 mg’a çıkılabilir (maksimum günlük doz 20 mg/gün). 30 kg üzerindeki çocuklarda günde bir kez 5 mg oral başlanır. ≥1 hafta sonra günde 2 kez 10 mg’a çıkarılır. Devamında günde 2 kez 20 mg’a çıkılabilir (maksimum günlük doz 40 mg/gün).

Jeneralize veya fokal nöbetlerin monoterapi veya ek tedavisinde sınırlı sayıda veri mevcut olup reçete bilgileri ve 1998 Kanada çalışma grubu ve 2007 Ng YT ve arkadaşlarının verilerine göre (23,24); 2 yaş altı çocuklarda 0,5-1 mg/kg/gün oral günde 2 kez başlanır (maksimum başlangıç günlük dozu 5 mg/gün). 5-7 günden daha sık olmamak üzere doz artımı yapılarak maksimum günlük doz 10 mg/gün’e çıkarılır. 2-16 yaş arası çocuklarda günde bir kez 5 mg oral başlanır, 5 günden daha sık olmamak üzere yavaşça arttırılır. İdame dozu 10-20 mg/gün veya 0,3-1 mg/kg/gün günde 2 kez olup maksimum günlük dozu 40 mg/gün’dür.

### Yan Etkileri

Sık görülen yan etkileri; yorgunluk, uyku hali, sedasyon, dizartri, hiposalivasyon, saldırganlık veya diğer davranış değişiklikleri ve kabızlıktır. Uzun süreli kullanımlarda kesilme aşamasında çekilme sendromu görülebilir. Nadir ancak hayatı tehdit eden

yan etkileri arasında; SJS, TEN ve yüksek dozlarda solunum depresyonu yer alır.

### Takip Parametreleri

Akciğer fonksiyon takibi, tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri, davranış değişiklikleri ve psikiyatrik açıdan belirli aralıklarla takibi önerilir.

### İlaç Etkileşimi

Klobazam; fenitoin, primidon, karbamazepin ve valproat gibi bazı antiepileptiklerin plazma seviyelerini artırabilir.

## LEVETİRASETAM

Levetirasetam geniş spektrumlu bir antiepileptiktir. İdiyopatik jeneralize epilepsilerin monoterapisinde ve ek tedavisinde; sekonder jeneralizasyon gösteren/göstermeyen fokal nöbetlerde etkilidir. Basit farmakokinetik özellikleri ve ilaç etkileşiminin az olması nedeni ile yaygın olarak kullanılmaktadır. Etki mekanizması çok açık olmamakla birlikte; presinaptik bölgede yer alan sinaptik vezikül proteine (SV2A) bağlanıp vezikül ekzositozunu regüle etmektedir. Bir aydan büyük çocuklarda fokal başlangıçlı nöbetlerin ek tedavisinde; >4-6 yaş çocuklarda jeneralize tonik-klonik nöbetlerde ek tedavisinde; ≥12 yaş çocuklarda miyoklonik nöbetlerin ek tedavisinde FDA onayı mevcuttur.

### Farmakokinetik

Oral biyoyararlanımı %95’in üzerindedir. Maksimum serum konsantrasyonuna ulaşma zamanı (Tmax); 1-2 saattir. Serum proteinlerine %0 oranında bağlanır. Kararlı durum konsantrasyonuna geçme süresi 1-2 gündür. Yarılanma ömrü çocuklarda 5-8 saat olup, büyük oranda değişmeden böbreklerden atılır (25).

### Klinik Kullanımı

Yenidoğanlarda kısıtlı sayıda çalışma olmakla tercihen yükleme dozu IV 30-50 mg/kg’dır. Klinik gereklilik halinde toplam doz 80-100 mg/kg’ı geçmeyecek şekilde yükleme dozları tekrarlanabilir. 40-100 mg/kg/gün oral 2 veya 3 dozda idame tedavie geçilir (26). 2 ay- 12 yaş arası çocuklarda yetişkinlere göre levetirasetam klirensi %30-70 daha fazla olduğu için bu yaş gurubu çocuklarda daha yüksek levetirasetam dozları gerekebilir (27). 12 yaş altı çocuklarda; 20 mg/kg/gün oral 2 veya 3 dozda başlanır, 1-2 haftalık periyodlar ile 10-20 mg/kg artış yapılarak 30-40 mg/kg/gün tedavi dozuna çıkarılır. İlaça dirençli nöbetleri olan hastalarda yakın klinik ve laboratuvar takibi ile doz 60-80 mg/kg/gün’e çıkılabilir. 12 yaş üstü çocuklarda; 250-500 mg/doz günde 2 kez oral veya IV başlanır. Hastaların klinik yanıtına göre 1-2 haftalık periyodlar ile 500 mg/gün artış yapılarak 2000 mg/gün oral tedavi dozuna geçilir.

Levetirasetam, status epileptikus tedavisinde benzodiazepinlerden sonra ikinci basamak tedavide yer alır. Brophy ve arkadaşlarının 2012 yılında yayınladığı status epileptikus rehberinde levetirasetam dozu 20-60 mg/kg/doz IV infüzyon şeklinde belirtilmiştir (maksimum doz 1000-3000 mg) (9). Bildirilen diğer iki çalışmada ise 50 mg/kg/doz IV

(maksimum doz 2.500 mg) infüzyon sonrası idame dozu 30-55 mg/kg/gün IV veya oral olarak belirtilmiştir (28,29).

#### **Yan Etkileri**

Sık görülen yan etkileri arasında; somnolans, asteni, ataksi, baş dönmesi, özellikle çocuklarda davranış değişiklikleri, ajitasyon, anksiyete, saldırganlık, duygu-durum değişikliği, depresyon, intihar eğilimi yer alır.

#### **Takip Parametreleri**

Tam kan sayımı, böbrek fonksiyonları ve psikiyatrik belirtiler açısından (davranış değişikliği, intihar eğilimi) belirli aralıklarla takibi önerilir. Levitirasetamın plazma düzeyi rutinde bakılması önerilmez ancak enzim indükleyici ilaç kullanımı, yenidoğan dönemi, gebelik gibi daha yüksek doz gereksinimi olan durumlarda levitirasetam düzeyi bakılması önerilmektedir (27).

#### **İlaç Etkileşimi**

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda levitirasetamın diğer antiepileptik ilaçların klirensini ve plazma seviyelerini etkilediğine dair bilgi rapor edilmemiştir. Ancak beraberinde enzim indükleyici ilaç alanlarda (örneğin; karbamazepin levitirasetamın klirensini %7-13 arttırmaktadır) daha yüksek dozlarda levitirasetam kullanımı gerekebilir.

#### **BRİVARASETAM**

Brivarasetam yapısal ve etki mekanizması olarak levitirasetama benzeyen üçüncü nesil bir AEİ'dir. SV2A proteinine bağlanma oranı ve santral sinir sistemine geçişi levitirasetama göre çok daha yüksektir (30). 4 yaş ve üstü hastalarda fokal başlangıçlı nöbetlerin monoterapi ve ek tedavisinde FDA onayı almıştır (31). İlaç etkileşimi levitirasetama göre daha fazladır (11). Türkiye'de henüz bulunmamaktadır.

#### **VALPROAT**

Valproat kısa dallı zincirli bir organik yağ asitidir. Voltaj bağımlı sodyum kanallarını inhibe ederek tekrarlayan nöronal ateşlemeyi bastırır. Ayrıca beyin GABA konsantrasyonunu artırır. Geniş spektrumlu bir antiepileptik olup her nöbet türünde etkilidir. Ancak çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda, 2 yaş altı çocuklarda ve/veya metabolik hastalığı olanlarda kullanımı uygun değildir.

#### **Farmakokinetik**

Oral biyoyararlanımı %90'nın üzerindedir. Maksimum serum konsantrasyonuna ulaşma zamanı (Tmax); 1-7 saattir. Serum proteinlerine %90 oranında bağlanır. Kararlı durum konsantrasyonuna geçme süresi 2-4 gündür. Karaciğerde metabolize olur ve sitokrom P450 ve UGT-glukuronidasyonun güçlü ve geniş spektrumlu bir indükleyicisidir. Yarılanma ömrü 9-60 saattir (32).

#### **Klinik Kullanım**

Doğumsal metabolik hastalık tanısı dışlanmamış 2 yaşın altındaki hastalarda hepatotoksisite riski nedeniyle tercih edilmez. 5-10 mg/kg/gün oral, 1-3 dozda başlanır. Nöbetler kontrol altına alınana kadar haftalık 5-10 mg/kg artış yapılır. 30-60 mg/kg/gün oral 2-3 dozda idame tedaviye geçilir. Status

epileptikus tedavisinde 20-40 mg/kg IV yavaş infüzyon şeklinde uygulanır (9).

#### **Yan Etkileri**

Sık görülen yan etkileri; tremor, uyuşukluk, baş dönmesi, ataksi, asteni, baş ağrısı, mide bulantısı, kusma, iştahsızlık, kabızlık, hazımsızlık, ishal, alopesi, hiperamonyemi, hipokarnitinemi, hipotiroidizm, kilo alımı, uzun dönemde ise kemik mineral yoğunluğunun azalmasıdır. Kız çocuklarda polikistik over sendromu, hiperandrojenizm, hiperinsülinemi ve insülin direnci gibi endokrin yan etkiler görülebilir (33). Hayatı tehdit eden yan etkileri arasında ise; özellikle 2 yaşın altındaki çocuklarda fatal karaciğer yetmezliği, pankreatit, ensefalopati, nötropeni, kemik iliği baskılanması yer alır. Metabolik hastalıklarda fulminan karaciğer yetmezliği ile ölüme neden olabileceği unutulmamalıdır.

#### **Takip Parametreleri**

Tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon, tiroid fonksiyon testleri, serum amonyak düzeyi, serum valproat düzeyi (istenen düzey 50-100 mg/L), 25-hidroksivitamin D vitamini belirli aralıklarla izlenmelidir.

#### **İlaç Etkileşimi**

Valproat; karbamazepin, oksarbazepin, midazolam, fenobarbital, fenitoin gibi bazı antiepileptik ilaçların plazma seviyelerini artırabilir. Topiramatin ise plazma düzeyini düşürebilir.

#### **SONUÇ**

Günümüzde çocuk hastaların yaklaşık %30'unda AEİ'ler nöbet kontrolünde hala yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle yeni nesil AEİ çalışmaları devam etmektedir. Çocuk yaş grubunda AEİ'ler ile ilgili klinik çalışmalar erişkinlere göre yetersiz olsa da lakozamid, perampnel, eslikarbazepin asetat ve brivarasetam 4 yaş üstü çocuklarda fokal nöbetlerde onay almıştır (11). AEİ seçimi hasta için kişiselleştirilmelidir. Nöbetler hastanın tolere edebileceği maksimum ilaç dozuna rağmen tek bir AEİ ile kontrol altına alınamazsa ilaç değişimi veya ek tedavi düşünülmelidir. Çocuk yaş grubu hastalarda AEİ'ler ile kontrol altına alınamayan nöbetlerde; glukoz transporter tip- 1 eksikliği, serebral folat eksikliği, piridoksin ve piridoksal fosfat eksikliği, serin biyosentez bozuklukları gibi tedavi edilebilir nörometabolik hastalıklar ve kardiyak kökenli nedenler mutlaka dışlanmalıdır. Ayrıca genetik tanı yöntemlerinin gelişmesi ve hızlanması ile birlikte epilepsi ilişkili birçok gen saptanmış ve hedef moleküle yönelik tedaviler gündeme gelmiştir. Örneğin SCN1A gen ilişkili Dravet sendromunda stiripentol; KCNQ2 ilişkili epilepside retigabin kullanımı gibi gen tedavi seçenekleri akılda tutulmalıdır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- B.N.K., E.P.Y., M.Ç.; Veri Toplama- B.N.K., E.P.Y., M.Ç.; Veri Analizi/Yorumlama- B.N.K., E.P.Y., M.Ç.; Yazı Taslağı- B.N.K., E.P.Y., M.Ç.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- B.N.K., E.P.Y., M.Ç.; Son Onay ve Sorumluluk- B.N.K., E.P.Y., M.Ç.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- B.N.K., E.P.Y., M.Ç.; Data Acquisition- B.N.K., E.P.Y., M.Ç.; Data Analysis/Interpretation- B.N.K., E.P.Y., M.Ç.; Drafting Manuscript- B.N.K., E.P.Y., M.Ç.; Critical Revision of Manuscript- B.N.K., E.P.Y., M.Ç.; Final Approval and Accountability- B.N.K., E.P.Y., M.Ç.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

- Sillanpää M, Saarinen M, Schmidt D. Clinical conditions of long-term cure in childhood-onset epilepsy: a 45-year follow-up study. *Epilepsy Behav* 2014;37:49-53.
- LaPenna P, Tormoehlen LM. The Pharmacology and Toxicology of Third-Generation Anticonvulsant Drugs. *J Med Toxicol* 2017;13:329-42.
- V. Singh KP, Verma N. Teratogenic potential of third-generation antiepileptic drugs: Current status and research needs. *Pharmacol Rep* 2019;71:491-502.
- Davies JA. Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Seizure* 1995;4:267-71.
- Kobayashi K, Endoh F, Ohmori I, Akiyama T. Action of antiepileptic drugs on neurons. *Brain Dev* 2020;42:2-5.
- Heimann G, Gladtko E. Pharmacokinetics of phenobarbital in childhood. *Eur J Clin Pharmacol* 1977;12:305-10.
- Nicholas SA, Frances EJ, Terrie EI, Joseph JV. *Volpe's Neurology of the Newborn*. 6th ed. Elsevier 2018;311-7.
- Favié LMA, Groenendaal F, van den Broek MPH, Rademaker CMA, de Haan TR, van Straaten HLM et al. Phenobarbital, Midazolam Pharmacokinetics, Effectiveness, and Drug-Drug Interaction in Asphyxiated Neonates Undergoing Therapeutic Hypothermia. *Neonatology* 2019;116:154-162.
- Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T et al. Neurocritical Care Society Status Epilepticus Guideline Writing Committee. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care* 2012;17:3-23.
- Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D, Koyfman S, Salas-Humara C, Bazil CW. Comparison and predictors of rash associated with 15 antiepileptic drugs. *Neurology* 2007;68:1701-9.
- Abou-Khalil BW. Update on Antiepileptic Drugs 2019. *Continuum* 2019;25:508-36.
- Patsalos PN, St Louis EK. *The Epilepsy Prescriber's Guide to Antiepileptic Drugs*. 3rd ed. Cambridge: Cambridge University Press 2018;256-7.
- Tolou-Ghamari Z, Zare M, Habibabadi JM, Najafi MR. A quick review of carbamazepine pharmacokinetics in epilepsy from 1953 to 2012. *J Res Med Sci* 2013;81-5.
- Gilman JT. Carbamazepine dosing for pediatric seizure disorders: the highs and lows. *DICP* 1991;25:1109-12.
- Chung W H, Hung SI, Hong HS, Hsieh MS, Yang LC, Ho HC et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004;428-86.
- US Food and Drug Administration. Oxcarbazepine [prescribing information]. 2017. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/021014s0361bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021014s0361bl.pdf)
- May TW, Korn-Merker E, Rambeck B. Clinical pharmacokinetics of oxcarbazepine. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:1023-42.
- Bang LM, Goa KL. Spotlight on oxcarbazepine in epilepsy. *CNS Drugs* 2004;18:57-61.
- Kanner AM, Ashman E, Gloss D, Harden C, Bourgeois B, Bautista JF et al. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2018;91:82-90.
- US Food and Drug Administration. Eslicarbazepine acetate [prescribing information]. 2017. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/022416s0091bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/022416s0091bl.pdf)
- Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013;54:551-63.
- Tolbert D, Larsen FA. Comprehensive Overview of the Clinical Pharmacokinetics of Clobazam. *J Clin Pharmacol* 2019;59:7-19.
- Canadian Study Group for Childhood Epilepsy. Clobazam has equivalent efficacy to carbamazepine and phenytoin as monotherapy for childhood epilepsy. *Epilepsia* 1998;39:952-9.
- Ng YT, Collins SD. Clobazam. *Neurotherapeutics* 2007;4:138-44.
- Patsalos PN. Clinical pharmacokinetics of levetiracetam. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:707-24.
- Nicholas SA, Frances EJ, Terrie EI, Joseph JV. *Volpe's Neurology of the Newborn*. 6th ed. Elsevier 2018; 315.
- Sourbron J, Chan H, Wammes-van der Heijden EA, Klarenbeek P, Wijnen B, de Haan, et al. Review on the relevance of therapeutic drug monitoring of levetiracetam. *Seizure* 2018;62:131-5.
- Kirman BF, Crisp ED, Kayani S, Rajab H. Role of intravenous levetiracetam in acute seizure management of children. *Pediatr Neurol* 2009;41:37-9.
- Ng YT, Hastriter EV, Cardenas JF, Khoury EM, Chapman KE. Intravenous levetiracetam in children with seizures: a prospective safety study. *Journal of child neurology* 2010;25:551-5.
- Gillard M, Fuks B, Leclercq K, Matagne A. Binding characteristics of brivaracetam, a selective, high affinity SV2A ligand in rat, mouse and human brain: relationship to anti-convulsant properties. *Eur J Pharmacol* 2011;664:36-44.
- Brandt C, Klein P, Badalamenti V, Gasalla T, Whitesides J. Safety and tolerability of adjunctive brivaracetam in epilepsy: In-depth pooled analysis. *Epilepsy Behav* 2020;103:106864.
- DeVane CL. Pharmacokinetics, drug interactions, and tolerability of valproate. *Psychopharmacol Bull* 2003;2:25-42.
- Belcastro V, D'Egidio C, Striano P, Verrotti A. Metabolic and endocrine effects of valproic acid chronic treatment. *Epilepsy Res* 2013;08:1-8.