

Epilepsialääkkeet

Epilepsia on aivoperäinen kohtauksittain esiintyvä oire, joka liittyy aivosolujen epänormaaliin purkaustoimintaan ja johon liittyy usein EEG-muutoksia. Kohtauksen saanut henkilö saattaa menettää tajuntansa, saada kouristuksia, tuntohäiriöitä tai käyttäytymishäiriöitä, tai vain kokea ajatusten katkeamisia tai aistimisen häiriöitä. Epilepsian tyypit eroavat toisistaan purkauksen lähtökohdan ja sen leviämisen mukaan. Taulukossa 27-1 esitetään karkea epileptisten kohtausten luokittelu, joka antaa pohjaa lääkevaikutusten käsittelylle. Kliinisesti erityyppisiä epileptisiä kohtauksia ja oireyhtymiä (ryhmä oireita, jotka usein esiintyvät yhdessä: kohtaustyyppi, etiologia, alkamisikä ym.) on kuvattu yli 40. Niillä on merkitystä lähinnä kliinisen kuvan arvioinnissa.

Paikallisalkuiset epilepsiat muodostavat noin 60 % kaikista epilepsioista. Niissä kohtaus alkaa toispuolisesti jossakin aivokuorella olevalta ns. epileptogeeniselta alueelta ja leviää siitä usein muille aivojen alueille. Etenkin kohtauksen alkuoireet määräytyvät epileptogeenisen alueen sijainnin mukaan (esim. näkö-, haju-, tuntoaistimuksia, paikallisia motorisia oireita). Paikallisalkuisten kohtausten syynä voi olla aivokuorta vaurioittava kasvain, kehityshäiriö, tapaturman aiheuttama vaurio, verenkiertohäiriö tms., harvemmin perinnöllinen taipumus. Välittömästi yleistyviä kohtauksia, joissa kumpikin aivopuolisko on mukana alusta lähtien, on vajaat 40 % epilepsioista. Tämäntyyppisissä epilepsioissa on usein geneettinen tausta ja ne alkavat nuorella iällä. Useat muodot ovat hyvänlaatuisia ja reagoivat lääkehoitoon. Joukossa on kuitenkin myös vaikeasti hoidettavia epileptisiä oireyhtymiä.

Epilepsialääkkeet ovat kouristuksia estäviä aineita. Ne estävät epileptisiä kohtauksia annoksina, jotka eivät aiheuta unta tai anestesiaa.

- *epilepsiatyypit*
- *paikallisalkuinen*
- *välittömästi yleistyvät*

Keskushermostoon vaikuttavat lääkeaineet

Taulukko 27-1. Epileptisten kohtausten luokittelu, tyypilliset piirteet ja lääkitysmahdollisuudet (lisälääkkeinä käytetyt suluisia).

Kohtaustyyppi	Piirteet	Antikonvulsivinen lääkitys	
		Perinteinen	Uudet lääkkeet
Partiaaliset eli paikallis-alkuiset kohtaukset:			
Yksinkertaiset partiaaliset	Vaihtelevia oireita sen mukaan, mikä aivokuoren osa aktivoituu (esim. jos motorisella aivokuorella vasenta peukaloa edustava alue aktivoituu, seuraa vasemman peukalon kloonisia nykäyksiä, jos vasenta peukaloa vastaava somatesensorinen aivokuori aktivoituu, seuraa vasemman peukalon tunnottomuutta), oireet kestävät 20–60 sekuntia. Tyypillistä on, että tajunta säilyy.	Karbamatsepiini/ Okskarbatsepiini Valproaatti Fenytoiini (Primidoni)	Lamotrigiini (Vigabatriini) (Tiagabiini) (Gabapentiini) (Topiramaatti)
Kompleksiset partiaaliset	Tajunnan menetys tai heikkeneminen kestää 30 sekunnista 2 minuuttiin ja siihen liittyy usein tarkoituksettomia liikkeitä, kuten huulten maiskuttelua tai käsien vääntelyä, toisinaan vain reagoimattomuus (eli pitkäkestoinen poissaolo).	Karbamatsepiini/ Okskarbatsepiini Valproaatti Fenytoiini (Primidoni)	Lamotrigiini (Vigabatriini) (Tiagabiini) (Gabapentiini) (Topiramaatti)
Partiaalinen kohtaus, joka toissijaisesti yleistyy toonis-klooniseksi kouristukseksi	Yksinkertainen tai kompleksinen partiaalinen kohtaus kehittyy toonisklooniseksi kouristukseksi. Siinä tajunta häviää ja tulee ensin pitkäaikaisia luurankolihas-ten supistuksia (tooninen), joita seuraa lihassupistusten ja relaksaation vuorottelu (klooninen). Kohtauksen tyypillinen kesto on 1–2 minuuttia. Yleistyminen voi olla niin nopea, että partiaalisia oireita ei ole havaittavissa. Useimmat aikuisten tajuttomuus-kouristuskohtaukset ovat tätä tyyppiä.	Karbamatsepiini/ Okskarbatsepiini Valproaatti Fenytoiini (Primidoni)	Lamotrigiini (Vigabatriini) (Tiagabiini) (Gabapentiini) (Topiramaatti)
Välittömästi yleistyneet kohtaukset (aina molemmipuoleisia):			
Varsinaiset poissaolo-kohtaukset	Äkillinen tajunnanmenetys, johon liittyy tuijottava katse ja meneillään olleen toiminnan keskeytyminen. Tyypillinen kesto alle 30 sekuntia, usein vain muutama sekunti.	Valproaatti Etosuksimidi Klonatsepaami	Lamotrigiini (Topiramaatti)
Myoklooninen kohtaus	Lyhyt (ehkä 1 sekunti) sokinomainen lihaskouristus, joka voi rajoittua johonkin raajan osaan tai olla yleistynyt.	Valproaatti Klonatsepaami	Lamotrigiini (Topiramaatti)
Toonis-klooninen kohtaus	Yleistyvään epilepsiasyndroomaan liittyvät toonis-klooniset kohtaukset, kliininen kuva samantyyppinen kuin toissijaisesti yleistyvissä kohtauksissa.	Valproaatti Klonatsepaami	Lamotrigiini (Topiramaatti)

Antiepileptisen vaikutuksen mekanismit ja tutkimusmallit

Antiepileptiset mekanismit

- paikallisalkuinen

Paikallisalkuisessa epilepsias- sa vaurioalueella syntyy poikkeavaa sähköistä aktiivisuutta, joka leviää naapurisoluihin neurotransmis- sion välityksellä. Syynä voi olla kiihottavien tekijöiden lisääntymi- nen, esim. glutamaatin NMDA- tai AMPA-reseptorin kautta tapahtu-

27. Epilepsialääkkeet

va stimulaatio, tai GABA-välitteisen synaptisen estovaikutuksen heikentyminen.

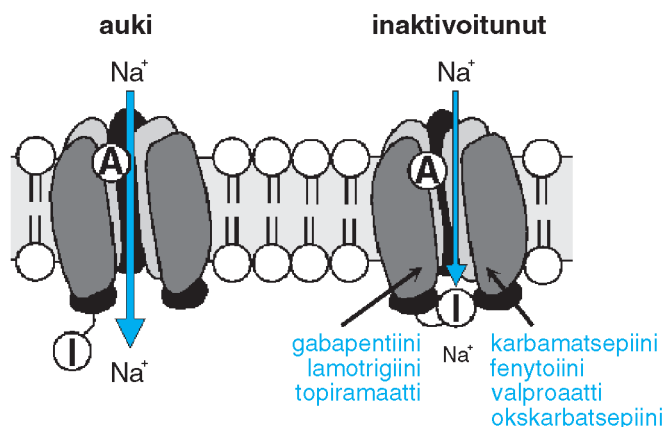
Paikallisalkuisten kohtausten aikana on tyypillistä, että epileptogeenisen alueen neuronit depolarisoituvat ja aktiopotentiaaleja syntyy hyvin tiheään tahtiin, toisin kuin fysiologisissa tilanteissa. Purkaukset ylittävät ympäröivän alueen ärsytyskynnyksen ja epänormaali aktiivisuus leviää. Depolarisaation edellytys on solukalvon Na^+ -kanavien aukeaminen ja Na^+ :n virtaaminen solun sisään. Avauduttuaan kanavat sulkeutuvat spontaanisti ja ovat inaktiivisessa tilassa ns. refraktaariajan, jonka kuluessa uusi depolarisaatio ei ole mahdollinen. Yksi tapa estää tiheästi toistuvia purkauksia ja ärsytyksen leviämistä onkin tämän refraktaariajan pidentäminen. Epilepsialääkkeitä, jotka hidastavat Na^+ -kanavien toipumista, ovat karbamatsepiini, okskarbatsepiini, fenytoiini, valproaatti, lamotrigiini ja topiramaatti (kuva 27-1). Inaktiivisen vaiheen piteneminen ei kuitenkaan vaikuta tai vaikuttaa vain vähän normaaleihin impulsseihin, koska niiden frekvenssi on harvempi.

Kohtausten leviämistä voidaan estää myös vahvistamalla GABA-ergistä vaikutusta (kuva 27-2). GABA_A-reseptorien kautta tapahtuva negatiivisesti varautuneiden kloridi-ionien virtaus soluun lisää jännite-eroa neuronin sisä- ja ulkopuolen välillä eli polarisoi solukalvoa. Siksi solun depolarisoituminen vaikeutuu eli käytännössä ärsytyskynnys nousee. GABA-vaikutusta tehostavia pitkään käytössä olleita aineita ovat barbituraatit ja bentsodiatsepiinit, jotka vaikuttavat suoraan reseptoriin ja voimistavat GABA:n aiheuttamaa Cl^- -virtausta, sekä valproaatti, joka estää GABA:a hajottavaa GABA-transaminaasientsyymiä (GABA-T) ja siten pidentää GABA:n vaikutusta. Uudemmissa kliiniseen käyttöön tulleista aineista γ -vinyyligaba eli vigabatriini estää GABA:n hajoamista, tiagabiini estää GABA:n soluunottoa ja siten lisää sen pitoisuutta synapsiraossa. GABA-reseptoriin vaikuttamalla myös topiramaatti tehostaa GABA:n aiheuttamaa Cl^- -virtausta.

o tiheet depolarisaatiot

o natriumkanavien merkitys

o kloridikanavien merkitys



Kuva 27-1: Antikonvulsivisten aineiden Na^+ -kanavan inaktivaatiota tehostava vaikutus. Värillisellä merkityt kouristuksia estävät aineet pidentävät Na^+ -kanavan inaktiivista vaihetta ja rajoittavat siten neuronien kykyä purkautua tiheästi. Inaktivoitunut kanava näyttää aukinai-selta kohdassa A, mutta sen sulkee inaktivaatioportti I.

Keskushermostoon vaikuttavat lääkeaineet

- *suoraan yleistyvät kohtaukset*

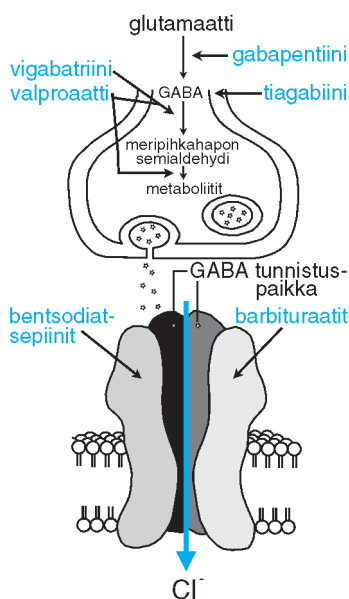
- *kalsiumkanavien merkitys*

- *glutamatergisen transmission esto*

Suoraan yleistyvien kohtausten, etenkin poissaolokohtausten, syntymekanismi on toisenlainen. Kohtausten aikana laajoilla alueilla molemmiin puolin aivokuorella esiintyy tyypillisiä hidasrytmisiä (3/sekunti) ”piikki ja aalto” -purkauksia. Niiden katsotaan johtuvan siitä, että talamuksesta tulevat impulssit synkronoivat, tahdistavat, aivokuoren neuronit epänormaaleihin yhtäaikaisiin purkauksiin. Talamusneuroneilla onkin samanlaisia ominaisuuksia kuin sydämen tahdistinsoluilla. Niissä on T-tyypin kalsiumkanavia, joiden kautta tapahtuva Ca^{2+} -virtaus johtaa määrävälein solun depolarisaatioon. Tämä tehostaa muiden neuronien jaksoittaisia purkauksia, mistä seuraa oskillaatiota, heilahtelua, esimerkkinä juuri poissaolokohtausten piikki-aaltopurkaukset 3 kertaa sekunnissa. Useimmat poissaolokohtauksia estävät lääkeaineet (etosuksimidi, valproaatti) vaikuttavatkin salpaamalla näitä Ca^{2+} -kanavia (kuva 27-3).

Viime aikoina on pyritty kehittämään myös aineita, joiden anti-epileptinen vaikutus perustuu suoraan glutamaattivälitteisen kiihottavan neurotransmission estoon. Suomessa on markkinoilla topiramaatti, joka muiden vaikutusten ohessa salpaa kainaatti/AMPA-tyypin glutamaattireseptoria (taulukko 27-2).

Kouristuksissa vaikuttavien mekanismien jäljille on päästy sekä eläinkokeiden että paljolti myös *in vitro* erilaisilla hermosoluvalmisteilla tehtyjen kokeiden ja mm. aivoleikkeillä tehtyjen elektrofysiologisten tutkimusten perusteella. Kuitenkaan anti-epileptisen vaikutuksen mekanismeja ei vielä täysin tunneta. On todettu myös, että yksilön kouristusherkkyyteen vaikuttavat monet yleiset seikat. Hypoglykemia, alkaloosi, jotkin elektrolyyttihäiriöt ja psyykinen stressi ym. voivat herkistää kohtauksille. Kudosten happamuuden lisääntyminen puolestaan vähentää kohtauksia, ja tätä vaikutusta on aikojen kuluessa myös hyödynnetty epilepsian hoidossa (asetatsoliamidi).

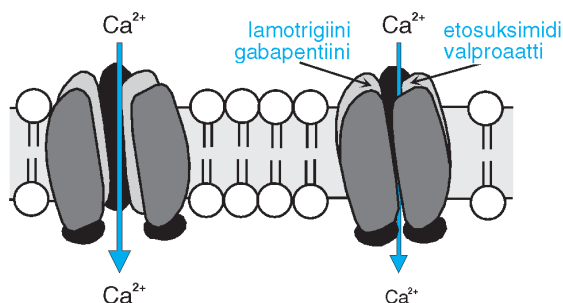


Kuva 27-2. GABAergistä synaptista transmissiota tehostavat lääkeaineet ja niiden vaikutuskohdat. GABA:n paikallisessa GABA_A-reseptori aukeaa ja Cl⁻-ionit pääsevät virtaamaan soluun.

Taulukko 27-2. Epilepsialääkkeiden ryhmittelyä vaikutusmekanismien mukaan (jotkin etenkin uudemmat lääkeaineet vaikuttavat useaan kohtaan).

Ehdotettu	vaikutusmekanismi	Perinteinen lääke	Uudemmat lääkkeet
Jännitteestä riippuvan Na ⁺ -kanavan salpaus, liian tiheiden purkausten esto		fenytoiini karbamatsepsiini/ okskarbatsepiini valproaatti	lamotrigiini gabapentiini topiramaatti
GABAergisen estovaikutuksen lisääminen, Cl ⁻ -ionien soluunoton tehostaminen		bentsodiatsepiinit barbituraatit valproaatti	vigabatriini tiagabiini gabapentiini topiramaatti
Jännitteen säätölemän T-tyyppisen Ca ²⁺ -kanavan salpaus		etosuksimidi valproaatti	lamotrigiini gabapentiini
Glutamaattivälitteisen eksitaation suora vähentäminen			topiramaatti

27. Epilepsialääkkeet



Kuva 27-3. Kohtauksia estävien aineiden aiheuttama virtauksen väheneminen T-tyyppin Ca^{2+} -kanavassa.

Lääkeaineiden seulontatutkimukset

Uusia epilepsialääkkeitä on etsitty sattumanvaraisen seulonnan ohella aikaisemmin tunnettujen lääkeaineiden johdoksista (okskarbatsepiini) ja kehittämällä rationaalisesti yhdisteitä, joilla pyritään tiettyyn vaikutukseen (esim. GABA-transaminaasin esto). Pelkät *in vitro* -kokeet eivät kuitenkaan riitä osoitukseksi uusien yhdisteiden kouristuksia estävästä tehosta, vaan potentiaalisten antiepileptisten aineiden teho selvitetään aina myös eläinkokein. Tutkimuksissa käytetään useita erilaisia koe-eläinmalleja, jotta saataisiin käsitys uuden aineen kliinisestä käyttökelpoisuudesta erityyppisiin kouristuksiin. Tässä esitetään vain tavallisimmat lääketutkimuksissa käytettävät kokeelliset mallit (taulukko 27-3).

Taulukko 27-3. Epilepsialääkkeiden eläinkokeissa todetun tehon ja kliinisen käyttökelpoisuuden vertailu (MS = maksimaalinen sähköosokki, PT = pentyleenitetratsolikouristus, + = edullinen vaikutus, - = epäedullinen vaikutus).

	MS	Toonis-klooniset sekundaarisesti yleistyneet kohtaukset	PT	Myo-klooniset kohtaukset	Piikki-aalto kohtaukset	Poissaolo-kohtaukset	Kindling-kohtaukset	Paikallis-alkuiset kohtaukset
Karbamatsepiini	+	+	-				+	+
Okskarbatsepiini	+	+	-				+	+
Fenytoiini	+	+	-				+	+
Lamotrigiini	+	+		+	+	+	+	+
Valproaatti	+	+	+	+	+	+	+	+
Fenobarbitaali	+	+	+	+	-	-	+	+
Vigabatriini			+		-	-	+	+
Tiagabiini			+		-	-	+	+
Gabapentiini	+	+	+	+	-	-	+	+
Bentsodiatsepiinit	+	+	+	+	+	+	+	+
Topiramaatti	+	+		+	+	+	+	+
Etosuksimidi			+		+	+		

Keskushermostoon vaikuttavat lääkeaineet

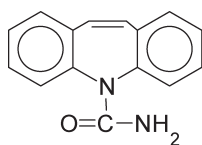
Maksimaalinen sähkösokki -testissä tutkitaan, miten uusi yhdiste estää eläimelle sähkösokillä aiheutettuja lihasten maksimaaliseen ekstensioon johtavia toonisia kouristuksia. Tämä malli ennustaa varsin hyvin aineen tehon yleistyneissä toonis-kloonisissa kohtauksissa. Ns. kindling-kohtausten estolla puolestaan on hyvä vastaavuus paikallisalkuisissa kohtauksissa todettavaan tehoon. Kindling-kohtaukset kehittyvät tavallaan herkistymisen seurauksena, kun tiettyä aivojen aluetta, esim. amygdalaa, toistuvasti ärsytetään pienellä sähkövirralla, joka sinänsä ei alussa aiheuta kouristuksia. Tällaiset kohtaukset matkivat hyvin esim. aivovaurion tai kasvaimen aiheuttaman ärsytyksen seurauksena kehittyvää epilepsiaa.

Subkutaanisesti annetun pentyleenitetratsolin aiheuttamia kouristuksia on perinteisesti pidetty poissaolokohtausten mallina. Vastaavuus kliiniseen tehoon ei kuitenkaan ole yhtä hyvä kuin kahdella edellä mainitulla testillä. Jotkin aineet kuten fenobarbitaali saattavat estää tehokkaasti pentyleenitetratsolin aiheuttamia kloonisia kouristuksia, mutta kliinisesti jopa pahentavat ihmisen poissaolokohtauksia. Sittemmin on todettu, että pentyleenitetratsolitesti on erittäin hyödyllinen tunnistettaessa myokloonisia kohtauksia estäviä aineita.

Viime vuosina on tullut käyttöön kolme poissaolokohtausten eläinmallia, joiden ennustearvo on pentyleenitetratsolitestiä parempi. Näitä ovat γ -butyrolaktonilla aiheutetut piikki-aaltopurkaukset ja kaksi geneettisellä pohjalla olevaa mallia, geneettistä poissaolokohtausepilepsiaa sairastava Strasburgin rottakanta (GAERS) ja mutantti ns. letarginen hiiri (lh/lh). Paitsi tehokkaita aineita kaikki kolme testiä ovat paljastaneet oikein myös ihmisen piikki-aaltopurkauksia pahentavat aineet, esim. GABA-pitoisuuksia suurentavat aineet vigabatriinin ja tiagabiinin sekä barbituraatit ja GABA_B-reseptorin agonistit.

Pääasiassa natriumkanavia salpaavat epilepsialäkkeet

Karbamatsepiini



Karbamatsepiini

- *käyttöaiheet*

Karbamatsepiini on iminostilbeenin johdos ja sukua trisyklisille masennuslääkkeille. Karbamatsepiinia käytetäänkin myös mielialahäiriöiden, lähinnä manian, hoitoon antiepileptisinä annoksina ja pitoisuuksina. Antimaanisen vaikutuksen mekanismia ei tunneta, mutta kyseessä voi olla serotonerginen vaikutus. Karbamatsepiinin teho masennukseen on epämääräisempi eikä se ole suhteessa plasman lääkepitoisuuksiin. Vaikka karbamatsepiini auttaa mielialahäiriöissä, trisykliset masennuslääkkeet saattavat jopa pahentaa epilepsiaa.

Karbamatsepiinin klinisiä käyttöaihteita ovat erilaiset paikalliset kohtaukset ja sekä välittömästi että välillisesti yleistyneet toonis-klooniset kohtaukset (ns. grand mal) (taulukko 27-1). Poissaolokohtauksiin karbamatsepiini ei auta. Karbamatsepiini on myös kohtalaisen vahva analgeetti. Erityinen merkitys sillä on trigeminusneuralgian hoidossa: puolet resistenteistä kroonisistakin tapauksista lievittyy. Trigeminusneuralgiaa on pidetty epilepsiaa vastaavana ilmiönä, mutta karbamatsepiini voi myös estää sensorisia impulsseja trigeminuksen sentraalisissa synapseissa.

- *vaiheet elimistössä*

Karbamatsepiini imeytyy suun kautta otettuna hitaasti mutta melko täydellisesti ja sen puoliintumisaika on 15–30 tuntia. Se metaboloituu 10,11-epoksidijohdokseksi, jolla on myös antikonvulsiovinen vaikutus, mutta jonka puoliintumisaika on lyhyempi (5–8 tun-

tia) kuin karbamatsepiinin. Plasman terapeuttiset karbamatsepiinipitoisuudet ovat 4–8 mg/l, ja ne vaihtelevat, etenkin jos annetaan samanaikaisesti fenytoiinia tai muuta metaboliaa indusoivaa lääkeainetta.

Karbamatsepiini kiihdyttää fenobarbitaalin ja fenytoiinin tavoin vierasainemetaboliaa, myös omaa metaboliaansa, ja aiheuttaa siten erilaisia kineettisiä yhteisvaikutuksia. Karbamatsepiini lisää myös estrogeenien metaboliaa. Siksi ainakaan vähäestrogeenisten ehkäisytablettien teho ei ole varma karbamatsepiinihoidon aikana. Toisaalta useat aineet (erytromysiini, simetidiini, fluoksetiini, verapamiili ym.) suurentavat karbamatsepiinin pitoisuuksia estämällä sen metaboliaa ja tämä voi ilmetä sivuvaikutusten lisääntymisenä.

Haittavaikutuksia esiintyy hoidon alussa runsaasti: pahoinvointia, näköhäiriöitä, ataksiaa ja vanhoilla potilailla jopa sekavuustiloja. Hitaasti luovuttavilla valmisteilla voidaan minimoida imeytymisvaiheen suuret pitoisuudet ja vähentää keskushermostohaittoja, ja osa haitoista menee muutenkin ohi hoidon jatkuessa. Karbamatsepiini voi aiheuttaa kardiovaskulaarisia oireita, verenpaineen muutoksia ja sydämen rytmihäiriöitä. Pitkäaikainen karbamatsepiinihoito aiheuttaa entsyymi-induktion takia luuston kalkkikatoa ja pehmenemistä, osteomalasiaa, kun D-vitamiinin eliminaatio nopeutuu. Tätä voidaan kompensoida lisäämällä hoitoon profylaktisesti D-vitamiinia. Karbamatsepiinia ei tule käyttää samanaikaisesti trisyklisten masennuslääkkeiden eikä MAO:n estäjien kanssa.

Erilaiset ihottumat ja luuydinvauriot ovat vaarallisia sivuvaikutuksia ja niiden ilmaantuessa hoito on lopetettava. Luuydinvaurioiden vaara onkin jarruttanut karbamatsepiinin käyttöä, vaikka se muutoin olisi edullista, koska aine väsyttää vain vähän. Karbamatsepiinia on suositeltu ensisijaiseksi lääkkeeksi, koska fenytoiinin ja primidonin psyykkisiä sivuvaikutuksia on korostettu – ehkä liikaakin.

Okskarbatsepiini

Karbamatsepiinin johdos okskarbatsepiini ei muodosta epoksidi-metaboliittia mutta kylläkin 10-hydroksikarbamatsepiinia; tämä aktiivinen metaboliitti vastanee pääosin okskarbatsepiinin antikonvulsivisesta tehosta. Emoaineen puoliintumisaika on 3–5 tuntia ja aktiivisen metaboliitin 10–12 tuntia. Okskarbatsepiinin käyttöaiheet ovat samat kuin karbamatsepiinin, annokset suunnilleen samat, ja hoidon seurannassa mahdollisesti tehtävät pitoisuusmittaukset tehdään metaboliitista. Sivuvaikutukset ovat samoja tai vähäisempiä kuin karbamatsepiinilla, entsyymien induktio on vähäisempää kuin karbamatsepiinilla. Allergia niille ei ole välttämättä ristiallergiaa, vaan karbamatsepiini voidaan tarvittaessa korvata okskarbatsepiinilla.

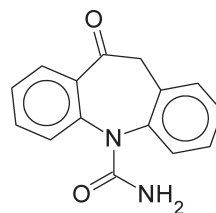
- *yhteisvaikutukset*

- *haittavaikutukset*
 - *keskushermosto*

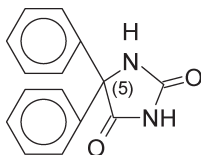
- *verenkierto*

- *luu*

- *luuydinvauriot*



Okskarbatsepiini



Fenytoiini

Fenytoiini

Fenytoiini on edelleen tärkeä epilepsialääke, vaikka karbamatsepiinia käytetäänkin enemmän. Rakenteeltaan fenytoiini on sukua sitä vanhemmalle fenobarbitaalille. Jos C5-hiileen liittyvät fenyyliryhmät korvataan esim. etyyli-ryhmillä, antikonvulsioivinen teho heikkenee ja sedatiivisuus lisääntyy. Toisenkin C5-fenyyliryhmän hydroksyloituminen riittää inaktivoimaan fenytoiinin. Fenytoiinin nopeita sähköpurkauksia hillitsevä vaikutus ei rajoitu yksin aivoihin, vaan fenytoiinia on käytetty menestyksellisesti esim. sydämen rytmihäiriöiden hoitoon.

- *käyttöaiheet*

Kliinisesti fenytoiini tehoaa parhaiten yleistyneisiin toonikloonisiin kohtauksiin, mutta myös paikallisalkuisiin osittaisiin kohtauksiin. Sen sijaan poissaolo-kohtauksiin se ei tehoa lainkaan. Sitä käytetään myös *status epilepticuksen* hoitoon, jos bentsodiatsepiinijohdoksilla ei saada tulosta. Tavanomaisina pitoisuuksina fenytoiinilla ei ole vaikutusta epileptiseen fokukseen; potilas voi olla oireeton ja hänellä on kuitenkin EEG-muutoksia.

- *vaiheet elimistössä*

Fenytoiini on heikko happo, joka liukenee huonosti veteen. Se imeytyy suolistosta suhteellisen hitaasti (huippupitoisuus 4–8 tuntia) mutta melko täydellisesti (hyötyosuus 90 %). Se sitoutuu plasman proteiineihin 90-prosenttisesti, ja jakautumisvaiheessa tasapaino kehittyy hitaasti. Fenytoiinista vain pieni osa erittyy sellaisenaan virtsaan. Pääosa parahydroksyloituu maksassa, lähinnä CYP2C9-entsyymin avulla, inaktiiviseksi aineenvaihduntatuotteiksi. Erityisesti on muistettava, että maksan kyky metaboloida fenytoiinia on rajallinen. Plasman pitoisuuksien suurentuessa (n. 10–15 mg/l) parahydroksylaatioreaktio satureituu ja mahdollisesti tarvittava annoksen lisääminen pitää tehdä varoen, jotta ei aiheuteta toksisia oireita.

- *yhteisvaikutukset*

Käytännössä varsin tärkeä on muiden samanaikaisesti annettavien lääkkeiden yhteisvaikutus (ks. luku 65). Fenytoiini kiihdyttää vierasainemetaboliaa kuten karbamatsepiinikin ja voi siksi pienentää muiden lääkeaineiden pitoisuuksia (karbamatsepiini, valproaatti, primidoni, estrogeenit ja muut steroidit, digitalisglykosidit, furosemidi, doksisykliini, ym.). Toisaalta metabolian kiihtyminen pienentää fenytoiinin pitoisuutta (karbamatsepiini, barbituraatit, krooninen alkoholismi) ja metaboliaa estävien aineiden (erytromysiini, sienilääkkeet, simetidiini ym.) samanaikainen käyttö suurentaa sen pitoisuutta. Pitkäaikaishoito vaatiikin tarkkaa valvontaa ja seerumin fenytoiinitason tarkkailua tarvittaessa. Seerumista mitattava terapeuttinen fenytoiinipitoisuus on 10–20 mg/l; aivoissa pitoisuus on tällöin suunnilleen sama mutta likvorissa vain kolmasosa tästä, sillä fenytoiini sitoutuu proteiiniin. Fenytoiinin metabolia saattaa olla perinnöllisesti vajavaista, ja tunnetaan tapauksia, joissa tavanomainen annos on johtanut aineen kumuloitumiseen ja myrkytystiloihin.

- *pitoisuuden valvonta*

Fenytoiinin sivuvaikutuksina alkaa esiintyä nystagmusta, kun plasman fenytoiinipitoisuus ylittää arvon 20 mg/l, ataksiaa, kun pitoisuus on yli 30 mg/l, ja uneliaisuutta, kun pitoisuus suurenee tason 40

- *haittavaikutukset*
 - *hermosto*

27. Epilepsialääkkeet

mg/l yläpuolelle. Vuosikymmeniä kestävä hyvinkin valvottu hoito voi heikentää älyllistä suorituskkyä. Tyypillinen sivuvaikutus on ikenien paksuntuminen, joka on histologisesti hyvänlaatuista hyperplasiaa. Sitä ilmenee 20 %:lla potilaista ja siihen vaikuttaa annoksen suuruus. Tulehdusten välttämiseksi hyvä suuhygienia on tarpeen. Tuhkarokon kaltaista ihottumaa esiintyy 2–5 %:lla potilaista ja liiallista karvankasvua huomattavasti useammin. Suolisto-oireina esiintyy mahavaivoja ja oksentelua sekä harvoin allergista maksatulehdusta. Veren kuvan muutoksista granulosityopenia on harvinainen. Imusolmukkeet voivat suurentua. Maksatulehdus ja granulosityopenia ovat vaarallisia, ja niiden vuoksi lääkitys on lopetettava. Megaloblastista anemiaa voi kehittyä muunkin epilepsialääkityksen aikana foolihappopitoisuuden pienentyessä, ja se korjautuu yleensä foolihappoa antamalla. Fenytoiini nopeuttaa karbamatsepiinin tavoin D-vitaamiinin eliminaatiota.

Fenytoiinia on käytetty menestyksellisesti tavanomaisina annoksina (100–300 mg/vrk) sydämen rytmihäiriöiden hoitoon. Parhaiten se estää digitaalisen aiheuttamia rytmihäiriöitä. Suoneen annettaessa (esim. *status epilepticuksen* hoidossa) arytmiat ja hypotensio voivat olla sivuvaikutuksena.

Fosfenytoiini

Fosfenytoiini on suoneen tai lihakseen annettava fenytoiinin aihiolääke, joka muuntuu nopeasti ja täysin fenytoiiniksi parenteraalisen annon jälkeen. Se aiheuttaa fenytoiinia vähemmän suonen seinämän ärsytystä ja todennäköisesti myös vähemmän kardiovaskulaarisia komplikaatioita.

Lamotrigiini

Lamotrigiini on uusi aine, joka fenytoiinin ja karbamatsepiinin tavoin estää hermosolujen Na⁺-kanavia. Lisäksi se estää Ca²⁺-kanavia ja stimuloitua glutamaatin vapautumista glutamatergisestä hermopäätteestä, mutta ei vaikuta glutamaatin normaaliin vapautumiseen. Tämän onkin katsottu olevan lamotrigiinin erityisen antikonvulsivisen vaikutuksen perusta. Kliinisesti lamotrigiini estää laajasti eri kohtaustyyppisiä, parhaiten paikallisalkuisia kohtauksia ja eräitä vaikeita lapsuusiän epilepsioita. Se on vaihtoehtoinen lääke myös välitömästi yleistyneessä epilepsiassa.

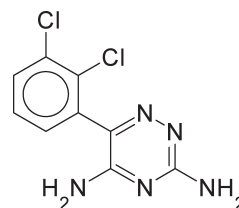
Sivuvaikutuksina ovat väsymys, ataksia ja päänsärky. Lamotrigiini aiheuttaa muita epilepsialääkkeitä useammin vaikeita ihoreaktioita, ja silloin lääkitys on lopetettava. Lamotrigiini imeytyy täysin, jakautuu tasaisesti, sitoutuu plasman proteiineihin 50–60-prosenttisesti ja metaboloituu lähes täysin. Puoliintumisaika vaihtelee, keskimäärin se on 24 tuntia. Samanaikaisesti annetut lamotrigiinin metaboliaa

- o *ikenet*

- o *ihottuma*

- o *ruoansulatuskanavan oireet*

- o *verenkuva*



Lamotrigiini

- *vaikutukset*

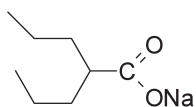
- *haittavaikutukset*

- *vaiheet elimistössä*

kiihdyttävät (karbamatsepiini ym.) ja estävät (valproaatti) epilepsialääkkeet muuttavat sen pitoisuuksia.

Natriumvalproaatti

- *vaikutukset*



Natriumvalproaatti

Valproehappo on suhteellisen laaja-alainen antikonvulsiivinen aine, koska sen vaikutus perustuu useaan mekanismiin. Se estää virtausta Na^+ -kanavien kautta ja isompina pitoisuuksina myös Ca^{2+} -kanavien kautta. Mahdollisesti GABA:n kaltaisen rakenteensa vuoksi valproehappo estää GABA:a hajottavia entsyymejä (GABA-transaminaasi ja meripihkahapposemialdehydidehydrogenaasi) ja suurentaa siten GABA:n pitoisuutta ja tehostaa Cl^- -virtausta (kuva 27-2). Natriumvalproaattia käytetään etenkin välittömästi yleistyneiden kohtausten hoitoon, ja se tehoaa myös poissaolo-kohtauksiin. Sitä voidaan käyttää myös paikallisalkuisten kohtausten estolääkityksenä.

Tavallinen ylläpitoannos aikuiselle on 0,9–1,5 g/vrk, plasman terapeuttiset pitoisuudet 50–100 mg/l ja puoliintumisaika 8–15 tuntia. Natriumvalproaattia on käytetty myös mielialahäiriöiden hoitoon. Sillä on kiistaton vaikutus maniaan, ja se sopii myös maniaa estäväksi ylläpito-ohjaukseen.

- *yhteisvaikutukset*

Toisin kuin useimmat muut antiepileptit, natriumvalproaatti ei kiihdytä lääkeainemetaboliaa, ja ehkä tästä syystä se ei aiheuta mairittavaa D-vitamiinin puutteesta johtuvaa luun pehmenemistä. Natriumvalproaatti päinvastoin estää useiden lääkeaineiden metaboliaa aiheuttaen siten kliinisestikin merkittäviä interaktioita. Toisaalta muut, metaboliaa kiihdyttävät epilepsialääkkeet nopeuttavat valproaatin metaboliaa. Tärkeimmät haittavaikutukset ovat pahoinvointi ja oksentelu, ja niiden vuoksi päiväannos on jaettava kolmeen erään. Myös maksavaurioita on raportoitu ja etenkin nuorilla naisilla hormonaalisia häiriöitä.

- *haittavaikutukset*

Barbituraatit ja primidoni

Fenobarbitaali

- *vaikutukset*

Kaikki barbituraatit estävät kouristuksia suurina annoksina. C5-hiileen liittyvä fenyyliryhmä saa aikaan fenobarbitaalin muita spesifisemmän antikonvulsiivisen vaikutuksen. Muiden barbituraattien tavoin fenobarbitaali estää epäspesifisesti mm. strykniinikouristuksia, mutta sillä on myös spesifinen antikonvulsiivinen vaikutus. Annoksina, jotka aiheuttavat väsymystä mutta eivät unta (100 mg \times 2), fenobarbitaali estää paikallisalkuisia kohtauksia ja yleistyneitä toonis-kloonisia kohtauksia, mutta voi pahentaa poissaolo-kohtauksia. Sedatiivista vaikutusta kohtaan kehittyä tietty toleranssi antikonvulsiivisen tehon heikkenemättä.

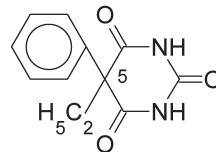
- *vaiheet elimistössä*

Fenobarbitaali imeytyy suolistosta hyvin (hyötyosuus 90 %), on pitkävaikutteinen (puoliintumisaika 2–3 vrk) ja erittyy suurelta osin muuttumattomana virtsaan. Tois-

27. Epilepsialääkkeet

tuvasti annettuna se nopeuttaa omaa metaboliaansa ja useiden muidenkin aineiden metaboliaa kiihdyttämällä maksasolun sileän sisäverkon metaboloivien entsyymien synteesiä (ks. luku 5). Tämä vaikutus on selvä myös ihmisessä, koska epilepsian hoitoon käytetyt annokset ovat suhteellisen suuria. Emäksinen virtsa jouduttaa fenobarbitaalin erittymistä. Fenobarbitaalin käyttöä rajoittavat väsymys ja mahdolliset mentaaliset muutokset (dementia). Fenobarbitaalihoitoa lopetettaessa lääkitystä on vähennettävä varovaisesti, koska kouristustaipumus on lisääntynyt. Fenobarbitaali nopeuttaa samanaikaisesti annetun fenytoiinin metaboliaa ja pienentää sen pitoisuuksia, mutta fenobarbitaalin oman antiepileptisen vaikutuksen takia tästä ei ole olennaista haittaa.

Fenobarbitaali aiheuttaa tulirokon näköistä ihottumaa noin 2 %:lle potilaita. Luultavasti induktion perusteella se voi provosoida piilevien sairauksien (eräät porfyriat) ilmaantumisen. Suomessa fenobarbitaali on viime vuosina jäänyt pois markkinoilta.



Fenobarbitaali

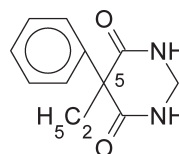
- *haittavaikutukset*

Primidoni

Primidoni on fenobarbitaalin sukulaisaine, joka imeytyy hyvin (hyötyosuus 75 %). Sitä käytetään huomattavasti suurempina annoksina (0,75–2 g/vrk), se on lyhytvaikutteisempi (puoliintumisaika 10–12 tuntia), ja huomattava osa siitä metaboloituu maksassa fenobarbitaaliksi. Primidoni tehoaa yleistyyviin toonis-kloonisiin kohtauksiin. Lisäksi se auttaa usein muulle hoidolle resistenteissa paikallisalkuisissa kohtauksissa. Käytännössä primidonilla on oma fenytoiinin kaltainen vaikutuksensa, jonka kirjoa metaboliittina muodostuva fenobarbitaali laajentaa.

Primidoni aiheuttaa enemmän haittoja kuin fenobarbitaali. Hoidon alussa esiintyy jo pieniä annoksia käytettäessä ohimenevä humalan kaltainen tila, uneliaisuutta, päänsärkyä ja ataksiaa. Merkittävimmät haitat ovat sedaatio ja kognitiiviset vaikutukset, lapsilla oppimishäiriöt. Hoidon aikana voi esiintyä tuhkaron näköistä ihottumaa, imusolmukkeiden suurenemista, ruokahaluttomuutta, näköhäiriöitä, psyykkisiä häiriöitä, libidon heikkenemistä ja megaloplastista anemiaa. Väsymys johtunee pitkävaikutteisen fenobarbitaalin kumuloitumisesta. Barbituraattihoito tulee lopettaa asteittain vieroituskohtausten välttämiseksi.

- *vaikutukset*



Primidoni

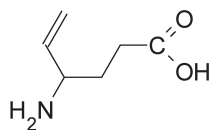
Pääasiassa GABAergistä neurotransmissiota vahvistavat aineet

Vigabatriini

Vigabatriini eli γ -vinyyli-GABA on ensimmäinen varta vasten GABA-T-entsyymin estäjäksi kehitetty GABA-analogi. Se estää GABA-T:a pysyvästi, lisää GABA-pitoisuutta synapsissa ja siten tehostaa GABA:n välittämää neuronien salpausta. Näin saadaan voimakas GABAerginen jarrutus mm. glutamatergiseen järjestelmään, mikä näkyy likvorin pienentyneenä glutamaattipitoisuutena.

- *vaikutukset*

Keskushermostoon vaikuttavat lääkeaineet



Vigabatriini

- *vaiheet elimistössä*

Eläinkokeissa saadut tulokset (taulukko 27-3) vastaavat hyvin vigabatriinin kliinisesti todettua vaikutusta. Paikallisalkuista epilepsiaa sairastavista potilaista 30–60 % hyöttyy vigabatriinihoidosta, ja siitä on ollut apua eräissä lasten vaikeahoitoisissa epilepsioissa (kuten infantilispasmeissa ja Lennox–Gastautin oireyhtymässä). Välittömästi yleistyneet poissaolo-kohtaukset ja myokloniset kohtaukset voivat kuitenkin pahentua. Tämä johtuu mahdollisesti siitä, että talamuksessa suurentunut GABA:n pitoisuus lisää myös GABA_B-reseptorien aktivaatiota, mikä puolestaan stimuloi T-tyypin Ca²⁺-kanavien virtausta ja luo edellytyksiä neuronien tahdistetulle toiminnalle ja piikki-aaltopurkauksille.

Vigabatriini imeytyy suolistosta hyvin, hyötyosuus on 80 % ja sitoutuminen plasman proteiineihin vähäistä. Vigabatriini erittyy virtsaan pääosin muuttumatta, puoliintumisaika on 5–8 tuntia, mutta pitenee, jos munuaiset toimivat vajavaisesti. Vigabatriinin vaikutuksen ja plasman pitoisuuden välillä ei ole suoraa korrelaatiota, vaikutuksen keston ratkaisee se, miten nopeasti uutta GABA-T-entsyymiä syntetisoituu. Vigabatriinin tärkeä etu on yhteisvaikutusten puuttuminen muiden lääkeaineiden kanssa, koska se ei vaikuta maksan P450-entsyymijärjestelmään, ei juuri sitoudu proteiiniin eikä metaboloitu. Yhtaikaa fenytoiinin kanssa käytettynä se kuitenkin pienentää fenytoiinin pitoisuuksia n. 20–30 % toistaiseksi tuntemattomalla mekanismilla.

- *käyttö*

Vigabatriinia käytetään muiden lääkkeiden lisänä paikallisalkuissa epilepsiaa silloin, kun hoitovaste on huono, sekä lasten vaikeissa epilepsioissa. Sivuvaikutuksina voi esiintyä väsymystä, huijausta, päänsärkyä, levottomuutta, sekavuutta ja ataksiaa. Vigabatriini on aiheuttanut näön sumentumista ja kaksoiskuvia, mutta vasta viime aikoina on todettu, että se voi myös supistaa näkökenttää. Muutos on todennäköisesti pysyvä, ja sen vuoksi lääkkeen myyntilupaa ja käyttöaiheita harkitaan parhaillaan uudelleen EU:ssa. Joka tapauksessa potilaan näkökentät tulee tarkistaa ennen lääkityksen aloittamista ja niitä tulee seurata hoidon aikana.

- *haittavaikutukset*

Eläinkokeissa suuria annoksia käytettäessä havaittua aivojen myeliinin mikrovakuolisoitumista ei ole todettu ihmisissä. Sen sijaan koe-eläinmalleissa on viitteitä siitä, että vigabatriini voisi olla epilepsian syntyä estävä aine ja suojaisi pitkittyneen kohtauksen aiheuttamalta solutuholta.

Tiagabiini

- *vaikutus*

Tiagabiini estää GABA:n soluunottoa sekä neuroneihin että gliasoluihin ja lisää siten GABA:n pitoisuutta synapsiraossa. Tiagabiinia käytetään lisälääkkeenä paikallisalkuisten kohtauksen hoitoon, jos muulla lääkityksellä ei ole saatu tyydyttävää vaikutusta. Tiagabiini voi vigabatriinin tavoin pahentaa poissaolo-kohtauksia aiheuttamalla lisääntyneen GABA-pitoisuuden vuoksi talamuksen GABA_B-resep-

27. Epilepsialääkkeet

torien stimulaatiota. Eläinkokeissa tiagabiini on estänyt pitkittyneen kohtauksen aiheuttamaa soluvauriota, mutta ihmisellä tästä ei ole näyttöä.

Tiagabiini imeytyy hyvin ruoansulatuskanavasta, sitoutuu runsaasti plasman proteiineihin (n. 96 %) ja metaboloituu maksassa pääasiassa CYP3A-järjestelmän kautta. Tiagabiinin ei tiedetä aktivoivan eikä estävän P450-metaboliaentsyymejä, mutta sen oma metabolia vilkastuu metaboliaa kiihdyttäviä epilepsialääkkeitä kuten fenytoiinia, karbamatsepiinia tai primidonia samanaikaisesti käytettäessä. Tiagabiinin puoliintumisaika voi tällöin lyhentyä 7–9 tunnista 2–3 tuntiin. Tiagabiinin annos tulee muutenkin suhteuttaa maksan toimintakykyyn.

Väsymyksen ohella tyypillinen haittavaikutus on annoksesta riippuvainen huimaus, myös hermostuneisuutta tai masennusta voi ilmetä. On epäilty, että vigabatriinin käytön yhteydessä todettu näkökentän supistuminen johtuisi nimenomaan suurentuneesta GABA-pitoisuudesta. Siksi tiagabiinia saavien potilaidenkin näkökenttää on syytä seurata.

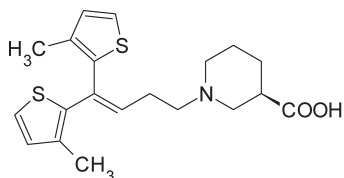
Gabapentiini

Gabapentiini suunniteltiin alun perin veri-aivoesteen läpäiseväksi GABA-agonistiksi. Sen rakenteessa GABA-molekyyli on kovalenttisesti sidottu lipofiiliseen sykloheksaanirenkaaseen. Gabapentiini ei kuitenkaan osoittautunut GABA-agonistiksi eikä sen vaikutusmekanismi ole vielä täysin selvä. Sen on osoitettu lisäävän GABA:n pitoisuutta joillakin aivoalueilla mahdollisesti stimuloimalla GABA:a syntetisoivaa entsyymiä glutamaattidekarboksylaasia tai estämällä GABA-T:a. Vain pitkään jatkuneen altistuksen yhteydessä on todettu vaikutusta Na⁺-kanaviin.

Gabapentiinillä on myös muita vaikutuksia. Sillä on erityinen sitoutumispaikka, josta se voidaan syrjäyttää useilla aminohapoilla, ja tämä voisi viitata gabapentiinin L-aminohappojen kuljetusta ehkäisevään vaikutukseen. Yhdeksi vaikutusmekanismiksi on esitetty, että gabapentiini muuttaa aminohappojen suhteellisia osuuksia aivoissa ja siten vähentää glutamaatin synteesiä. Lisäksi gabapentiinin on todettu sitoutuvan jännitteen säätelien Ca²⁺-kanavien $\alpha_2\delta$ -yksikköön, jonka tehtävästä ei tosin ole varmuutta, mutta on arveltu, että se vaikuttaisi amiinivälittäjäaineiden vapautumiseen. Osa gabapentiinin vaikutuksista voikin kulkea muiden välittäjäainejärjestelmien kuin GABA:n kautta.

Gabapentiini imeytyy suolistosta hyvin, ei juurikaan sitoudu plasman proteiiniin ja erittyy sellaisenaan virtsaan. Näin ollen merkittäviä farmakokineettisiä interaktioita muiden lääkeaineiden kanssa ei ole odotettavissa. Sen sijaan merkittävää on, että gabapentiinin imeytymisprosessi on saturoituva. Siksi suurista kerta-annoksista osa jää

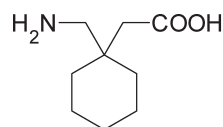
- *vaiheet elimistössä*



Tiagabiini

- *haittavaikutukset*

- *vaikutukset*



Gabapentiini

- *vaiheet elimistössä*

imeytymättä, ja vuorokausiannos tulee jakaa vähintään kolmeen osaan. Riittävän vaikutuksen saamiseksi annoksia on jouduttu lisäämään jopa 3 600 mg:aan/vrk. Puoliintumisaika on 5–9 tuntia.

- *käyttö*
 - *haittavaikutukset*
- Gabapentiiniä käytetään lisälääkkeenä, kuten vigabatriinia ja tiagabiiniakin, erilaisissa paikallisalkuisissa kohtauksissa, joita ei tavanomaisilla epilepsialäkkeillä saada hallintaan. Haittavaikutuksina esiintyy vireyden ja keskittymiskyvyn heikentymistä, muisti- ja puhehäiriöitä, nystagmusta ja ataksiaa. Kaksoiskuvia ja näköhäiriöitä esiintyy, ja vigabatriinin tapaan näkökenttämuutoksien mahdollisuutta selvitetään.

Bentsodiatsepiinit

Tässä yhteydessä käsitellään vain bentsodiatsepiinien antikonvulsivista vaikutusta. Niiden käytöstä sedatiiveina ja tuskaisuutta poistavina aineina ks. luku 24. Diatsepaami, nitratsepaami, klonatsepaami ja klobatseami ovat eläinkokeissa laajakirjoisia antikonvulsiveja (taulukko 27-3). Perinteisten bentsodiatsepiinien sitoutuminen GABA_A-bentsodiatsepiinireseptorikompleksiin korreloituu paremmin niiden antikonvulsiviseen kuin anksiolyyttiseen vaikutukseen. Ne lyhentävät mutta eivät poista sähköshokkihoitoon liittyviä kouristuksia (ero fenytoiiniin). Klonatsepaamin reseptorit eivät liene täysin identtisiä diatsepaamin reseptorien kanssa.

- *diatsepaami*
 - *klonatsepaami*
- Diatsepaamin tärkein käyttöaihe on *status epilepticuksen* pysäyttäminen. Se on tehon kouristuksia estävässä pitkäaikaishoidossa. Koska diatsepaami on laajakirjoinen ja osin epäspesifinenkin antikonvulsivi, se sopii monentyppisiin kohtauksiin. Aikuisille annetaan 5–10 mg hitaasti laskimoon, ja annos voidaan toistaa muutaman minuutin välein useitakin kertoja. Vaikutus alkaa nopeasti ja menee myös nopeasti ohi, vaikka diatsepaami itse viipyy elimistössä kauan. Diatsepaami on turvallisempi kuin barbituraatit ja tehokkaampi ja turvallisempi kuin fenytoiini. Liian suuret annokset aiheuttavat verenpaineen laskua ja voivat lamata hengitystäkin; normaaliannosten sedatiivisesta ja amnestisesta vaikutuksesta ei ole haittaa.
- Klonatsepaami on uudempi bentsodiatsepiinijohdos, jota on alkujaan käytetty ruiskeena *status epilepticuksen* hoitoon, mutta nykyisin sitä käytetään etupäässä suun kautta annettuna ylläpitohoitona (0,1 mg/kg) etenkin lasten vaikeahoitoisissa epilepsioissa ja pois-saolokohtausten ehkäisyyn. Se tehostaa GABA-vaikutusta, mutta estää myös Na⁺-kanavia. Sitä käytetään myös paniikkihäiriöihin, erityisesti jos oireiston taustaksi epäillään epilepsiaa. Klonatsepaami imeytyy hyvin, hyötyosuus on yli 80 %, puoliintumisaika noin 30 tuntia ja käyttöannos enimmillään 4–10 mg/vrk. Klonatsepaamilla on tavanomaisia bentsodiatsepiiniryhmän sivuvaikutuksia (väsymys, hengityslama, muistamattomuus, lihasheikkous), joita kohtaan ke-

hittyy tiettyä toleranssia. Luultavasti myös riippuvuutta kehittyä, mikä on haitta pitkäaikaishoidossa.

Nitratsepaami estää eräitä vaikeasti hoidettavia epileptisiä kohtauksia (infantiilispasmit, myokloninen epilepsia), joita aikaisemmin on hoidettu suurilla ACTH-annoksilla. Tapauksittain annos on 5–30 mg/vrk. Annosten suurentaminen tason 60 mg/vrk yli ei paranna vaikutusta mutta aiheuttaa sivuvaikutuksia (väsymys, huimaus, ataksia). Nitratsepaamia kohtaan kehittyä toleranssia selvästi vähemmän kuin diatsepaamia kohtaan.

Klobatsaami on 1,5-bentsodiatsepiini johdos ja lienee sedatiivisen vaikutuksen suhteen osittainen agonisti, joskus jopa aktivoiva. Tämä ominaisuus sallii suuremmat annokset (jopa 10–40 mg/vrk) kohtuullisin sivuvaikutuksin. Se imeytyä hyvin, hyötyosuus on yli 95 %, ja norklobatsaami on aktiivinen metaboliitti. Se sopii mm. eräisiin huonosti hoitoon reagoiviin kouristuksiin lisälääkitykseksi etenkin lapsille. Se muistuttaa sivuvaikutuksiltaan klonatsepaamia, joskin sitä kohtaan kehittyä toleranssia vähemmän kuin tavanomaisia bentsodiatsepiini johdoksia kohtaan. Klobatsaamin kliinisten pitoisuuksien ja vaikutusten suhteet ovat epämääräisiä. Sen interaktio alkoholin kanssa on vähäisempää kuin diatsepaamin. Kaikki edellä mainitut bentsodiatsepiinit ovat suhteellisen pitkävaikutteisia ja pyrkivät kumuloitumaan.

- *nitratsepaami*

- *klobatsaami*

Topiramaatti

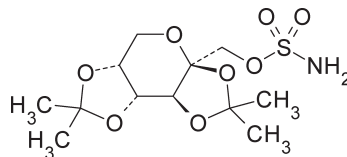
Topiramaatti on uusi lääkeaine, jolla on useita eri vaikutusmekanismeja. Se inhiboi Na⁺-kanavia, potensoi GABA-välitteistä estovaiikutusta uudentyypin GABA_A-reseptorivaikutuksen kautta ja estää glutamaatin kinaatti/AMPA-reseptorin kautta tapahtuvaa stimulatiota. Topiramaatti on myös heikko hiilihappoanhydraasin estäjä.

Topiramaatti imeytyä suun kautta otettuna kohtuullisesti, siitä sitoutuu plasman proteiineihin n. 15 % ja n. 20 % metaboloituu. Samanaikaisesti fenytoiiniin tai karbamatsepiiniin kanssa käytettäessä topiramaatin pitoisuus plasmassa pienenee metabolian lisääntymisen vuoksi. Viime vaiheessa erittyminen tapahtuu munuaisten kautta, ja munuaisten vajaatoimintaa sairastaville topiramaatin annosta tulee pienentää. Topiramaatti puolestaan voi lisätä plasman fenytoiinipitoisuutta, vaikka ei vaikuta karbamatsepiinin pitoisuuteen. Topiramaatilla on useita mahdollisia metabolisia interaktioita, esim. digoksiinipitoisuudet jäävät tavanomaista pienemmiksi ja ehkäisy-pillerien estrogeenien metabolia vilkastuu, mikä heikentää ehkäisytehoa.

Topiramaatti on käytössä lisälääkkeenä paikallisalkuisissa epilepsioissa ja suoraan yleistyvissä toonis-kloonisissa kohtauksissa. Se on osoittautunut erittäin tehokkaaksi ja lupaavaksi lääkkeeksi, mutta sillä on jonkin verran enemmän haittavaikutuksia kuin muilla epilep-

- *vaikutus*

- *vaiheet elimistössä*



Topiramaatti

- *käyttö*
- *haittavaikutukset*

Keskushermostoon vaikuttavat lääkeaineet

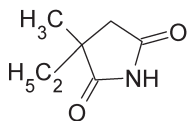
sialäkkeillä. Yleisiä ovat pahoinvointi, väsyminen, keskittymishäiriöt, impotenssi, näkö- ja puhehäiriöt, nystagmus, ataksia, tuntohäiriöt ym. Myös erilaisia psyykkisiä oireita voi esiintyä. Tyypillistä on ruokahalun väheneminen ja painon lasku. Munuais kivien muodostumisriskiä siihen taipuvaisilla potilailla voidaan vähentää huolehtimalla hyvin nestetasapainosta.

Etosuksimidi

- *vaiheet*
- *vaiheet elimistössä*
- *haittavaikutukset*

Suurin osa käytössä olevista epilepsialäkkeistä ei tehoa poissaolo-kohtauksiin (ns. petit mal -epilepsia). Perinteisistä epilepsialäkkeistä niihin tehoa selektiivisimmin T-Ca²⁺-kanavia estävä etosuksimidi. Se on meripihkahapon johdos, jossa suksimidirenkaan C5-atomiin liittyvät metyyli- ja etyyli-radikaalit. Etosuksimidi imeytyy hyvin suolesta, päiväannos on 0,5–1,75 g. Eliminaation puoliintumisaika vakaassa tilassa on lapsilla noin 30 tuntia ja aikuisilla 50 tuntia, ja plasman etosuksimidipitoisuudet hoitoalueella ovat 40–100 mg/l.

Haittavaikutuksina esiintyy annoksen mukaan suolisto-oireita (pahoinvointi, ruokahaluttomuus) ja keskushermostovaikutuksia (väsymys, unihäiriöt, päänsärky, euforia, hikka), joita vastaan kehittyä hoidon aikana toleranssia. Harvinaisia ovat parkinsonismoireet ja fotofobia sekä veren kuvan muutokset (leukopenia, aplastinen anemia). Tuskaisuutta, aggressioita ym. käyttäytymishäiriöitä esiintyy potilailla, joiden anamneesissa on psykiatrisia häiriöitä. Tooniklooniset kohtaukset saattavat pahentua. Annoksen mukaan ilmenevät keskushermostohaitat voivat kestää useita päiviä lääkityksen lopettamisen jälkeen, koska aine eliminoituu hitaasti. Entsyymi-induktion takia voi esiintyä luuston kalkkikatoa, ja D-vitamiinia on annettava lapsille riittävästi.



Etosuksimidi

Asetatsoliamidi

Hiilihappo- eli karboanhydraasientsyymiä on useissa kudoksissa. Se katalysoi reaktiota $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$. Asetatsoliamidi on karboanhydraasin estäjä, jota on käytetty diureettina, silmänpaineen alentajana ja epilepsian hoitoon. Munuaistiehyissä karboanhydraasin estyminen johtaa Na⁺:n ja HCO₃⁻:n ja veden erityksen lisääntymiseen, jolloin kudosten pH laskee. Silmän *corpus ciliaressa* kamionesteen muodostus vähenee ja silmäpaine pienenee. Keskushermostossa selkäydinnesteen muodostus vähenee, aivokudoksen hiilidioksidipitoisuus suurenee ja kouristusalttius vähenee.

Asetatsoliamidi estää eläinkokeissa supramaksimaalisen sähköärsytyksen aiheuttamia kouristuksia. Tämä antikonsulsiivinen vaikutus on verrannollinen samanaikaiseen karboanhydraasin estymiseen. Vaikutus on sama sellaisissakin eläimissä, joilta on poistettu munuaiset. Aivokuoressa mitokondrioiden karboanhydraasi katalysoi CO₂:n muuttumista hiilihapoksi. Soluplasman karboanhydraasi muuttaa hiilihapon CO₂:ksi, joka lähtee helposti solusta. Asetatsoliamidi estää entsyymiä vain soluplasmassa ja

hidastaa näin CO₂:n poistumista aivokudoksesta. Aivokudoksen pH:n laskulla on ilmeisesti merkitystä, koska sen aiheuttaminen muillakin keinoilla, kuten ammoniumkloridilla, estää kouristuksia. Kiinnostavia ovat *in vitro* -tutkimustulokset ja hypoteesi, jonka mukaan GABAergisiin vaikutuksiin, lähinnä kloridikanavan avautumiseen, liittyisi olennaisesti pH:n aleneminen. Asetatsoliamidi on lyhytvaikutteinen, ja karboanhydraasin tehokkaaseen estoon tarvitaan 0,25 g × 4/vrk. Käytännössä sitä annetaan vähemmän, ja hitaasti imeytyviä valmisteita käyttäen päästään harvempiin antoker-toihin. Sivuvaikutuksina on diureesin lisäksi pahoinvointia, väsymystä, parestesioita, munaiskivimuodostusta, allergisia ihottumia ja verenkuvaan muutoksia.

Yleistä epilepsialääkkeiden käytöstä

Epilepsian lääkehoidossa pyritään yhden lääkeaineen käyttöön, ns. monoterapiaan, mahdollisimman pieninä tehokkaina annoksina. Hoito aloitetaan kohtaustyyppin perusteella valitulla ensisijaislääkkeellä (taulukko 27-1) pienellä annoksella, ja annosta suurennetaan vähitellen, kunnes kohtaukset loppuvat tai tulee annoksesta riippuvaisia haittavaikutusoireita. Elleivät kohtaukset lopu ensimmäisellä lääkkeellä, kokeillaan vielä yhtä tai kahta lääkettä yksinään. Uutta lääkettä annetaan ensin entisen lisäksi suurenevin annoksin, ja vasta kohtaus-ten pysyttyä pois jonkin aikaa lopetetaan ensimmäinen lääkitys vähitellen. Näin pyritään välttämään lääkeainepitoisuuksien suuria heilahteluja, jotka voisivat provosoida kohtauksia.

Vasta ellei yhden lääkkeen siedettävillä annoksilla saada toivottua tulosta, lisätään hoitoon toinen lääkeaine. Lääkeaineita yhdistettäessä ei välttämättä saada parempaa tehoa, mutta haittavaikutukset lisääntyvät ja kineettiset interaktiot voivat vaikeuttaa oikeiden annosten löytämistä ja hyvän hoitotasapainon ylläpitoa, mikä kuitenkin pitkäaikaishoidossa on erittäin tärkeää. Noin 35 %:lla epilepsiapotilasta joudutaan turvautumaan useamman lääkeaineen käyttöön, ja noin 20 % potilaista saa toistuvia kohtauksia nykyisin käytössä olevista yhdistelmähoidoista huolimatta. Toisaalta jos hoitovaste on hyvä, voidaan joissakin kohtaustyypeissä 2–5 vuoden oireettoman kauden jälkeen harkita lääkityksen asteittaista vähentämistä ja lopettamista.

- *monoterapia*

- *yhdistelmähoito*

Status epilepticus

Status epilepticus tarkoittaa tilaa, jossa kouristukset kestävät poikkeuksellisen pitkään (> 10 min) tai toistuvat lyhyin välein ilman, että potilas on ehtinyt toipua edellisestä kohtauksesta. Sen voi laukaista epileptikoilla lääkkeiden unohtuminen tai muista syistä johtuva lääkeainepitoisuuksien pieneminen (interaktiot), univelka, infektiot ym. Myös muille kuin epilepsiaa sairastaville voi tulla *status epilepticus*; synnä voi olla mm. äkillinen keskushermostotulehdus, aivokasvain, kokaiinin, alkoholin tai muiden huumeiden käyttö, nestetasapainon häiriöt, rauhoittavista aineista vieroittaminen, lääkemyrkytykset, ylenmääräinen fyysinen rasitus, raskaus ja synnytys. Primaarisesti tai sekundaarisesti yleistyneistä toonis-kloonisista kohtauksista muodostuva *status epilepticus* on yleisin ja vakavin muoto. Kyse on lääketieteellisestä hätätilanteesta, johon liittyy suuri kuolleisuus.

Vitaalitoiminnot turvataan ja kouristusten nopeaksi hillitsemiseksi lääkkeet annetaan suoneen. Ensisijaisia lääkkeitä ovat diatsepaami ja fenytoiini (fosfenytoini), myös natriumvalproaattia on suoneen annettava valmistemuoto. Mikäli kohtausta ei saada lakkaamaan toistetuillakaan lääkeannoksilla, potilas kuuluu tehostetun hoidon osastolle, jossa barbituraatti-infuusion ja yleisanestesian antaminen sekä EEG:n seuranta ovat mahdollisia.

Raskaus ja imetys

- *raskaus* Epilepsia kuuluu tauteihin, joita tulee hoitaa lääkkeillä myös raskauden aikana, koska epileptiset kohtaukset ovat vaaraksi sekä sikiölle että äidille. Epilepsian hoito raskauden aikana on tasapainoteltua taudin ja lääkehoidon riskien välillä. Epilepsia sinänsä lisää jonkin verran epämuodostumien mahdollisuutta, ja perinteisten epilepsialääkkeiden (karbamatsipiini, fenytoiini, fenobarbitaali, valproaatti) aiheuttamasta lisäriskistä (mm. suu- ja kitalakihalkiot, neuraaliputken sulkeutumishäiriöt, synnynnäiset sydänviat) ollaan melko yksimielisiä. Koska uusien epilepsialääkkeiden aiheuttamista riskeistä ei ole tietoa, suositetaan yleisesti kuitenkin, mikäli mahdollista, näiden ”vanhojen” tunnettujen aineiden käyttöä pienimpinä vaikuttavina annoksina.
- *monoterapia* Teratogeenisuuden riski näyttää lisääntyvän paitsi suurina annoksina yksittäisiä lääkeaineita käytettäessä, myös sitä enemmän, mitä useampia lääkeaineita käytetään samanaikaisesti. Siksi erityisesti raskauden aikana epilepsian hoidossa pyritäänkin aina yhden lääkkeen käyttöön. Epilepsialääkkeet saattavat aiheuttaa seerumin foolihappopitoisuuden pienenemistä, ja tämä voi olla yksi epämuodostumien syntyyn vaikuttavista mekanismeista. Siksi epilepsiaa sairastaville suositellaankin päivittäisen foolihappolisän ottamista jo useita kuukausia ennen suunniteltua raskautta. Myös K-vitamiinilisä on paikallaan kuukauden ajan ennen laskettua aikaa, jos äiti on käyttänyt karbamatsipiinia, fenytoiinia tai fenobarbitaalia.
- *foolihappo*
- *K-vitamiini*
- *imetys* Imetyksen aikana lapsen kannalta todennäköisesti turvallisimmat epilepsialääkkeet ovat fenytoiini ja valproaatti, jotka erittyvät vain vähän äidinmaitoon. Varsinkin fenobarbitaali ja primidoni ovat aiheuttaneet vastasyntyneissä väsymystä eikä niiden käyttöä suositella. Uudempien epilepsialääkkeiden riskeistä ei ole tietoa.

Tulevaisuuden epilepsialääkkeet

Uusien epilepsialääkkeiden kehittämiseksi on selvä tarve, sillä nykyisillä lääkevaihtoehdoilla jopa viides osa potilaista jää ilman riittävää hoitovastetta. Viime aikoina kehitetyt uudet lääkeaineet eivät kuitenkaan ole ratkaisevasti muuttaneet hoitoa, ja useat niistä ovat toistaiseksi lisälääkkeen asemassa. Lupaavien NMDA-antagonistien ongelmana on ollut hoidon kannalta tehokkaiden annosten ai-

27. Epilepsialääkkeet

heuttamat kielteiset vaikutukset käyttäytymiseen ja muistiin. Myöskään yritykset estää epilepsian kehittymistä ihmisellä esim. trauman jälkeen eivät toistaiseksi ole onnistuneet, vaikka eläinkokeissa joillakin aineilla onkin ollut tämänsuuntaisia antiepileptogeenisiä vaikutuksia.

Joissakin maissa ovat markkinoilla olleet tsonisamidi ja felbamaatti, mutta edellisen käyttöä estää munuaiskivien muodostumisen ja jälkimmäisen käyttöä aplastisen anemian riski. Kliinisissä kokeissa eri puolilla maailmaa on useita potentiaalisia antiepileptisiä aineita, kuten levetirasetaami, logisamoni, remasemidi, rufinamidi ja stiripentoli.

Periaatteessa epilepsialääkkeiden kehitysmahdollisuuksia on. Taudin mekanismien tarkempi selvittäminen tuo lisää mahdollisia lääkevaikutuksen kohteita (GABA_B-reseptorit, K⁺-kanavat, eri välittäjäaineet ym.) ja laajentaa siten loogisen, vaikutusmekanismin rationaaliseen hyödyntämiseen perustuvan lääkekehittelyn mahdollisuuksia. Sitä kautta voi myös löytyä perusteita tiettyntyyppisten lääkeaineiden samanaikaiselle käytölle. Nykyisille lääkkeille resistenttien epileptisten eläinten käyttäminen tutkimuksissa voi auttaa löytämään tehokkaita aineita ihmisen vaikeasti hoidettaviin kohtautyyppeihin. Lääkkeitä voidaan ehkä kohdentaa epileptogeeniselle alueelle tai hyödyntää aivojen kuvantamismenetelmiä valittaessa yksilöllisesti tehokasta lääkettä. Joidenkin epilepsiamuotojen taustalla olevien geenivirheiden paikantaminen puolestaan mahdollistaisi *in vitro* -ekspressiojärjestelmät ja uusien lääkeaineiden nopean seulonnan molekyylibiologian keinoin.

Leena Tuomisto

Valmisteita

Primidonum, primidoni (Mysoline®)
Phenytoinum, fenytoiini (Hydantin®, Pro-Epanutin®)
Carbamazepinum, karbamatsepiini (Neurotol®, Neurotol slow®, Tegretol®, Trimonil®)
Oxcarbazepinum, okskarbatsepiini (Apydan®, Trileptal®)
Ethosuximidum, etosuksimidi (Suxinutin®)
Natriumvalproas, natriumvalproaatti (Absenor®, Deprakine®, Orfiri®)
Vigabatrinum, vigabatriini (Sabrilix®)
Clonazepamum, klonatsepaami (Rivatriil®)
Clobazamum, klobatsaami (Frisium®)
Acetazolamidum, asetatsoliamidi (Diamox®, Ödemin®)
Lamotriginum, lamotrigiini (Lamictal®)
Tiagabinum, tiagabiini (Gabitril®)
Gabapentinum, gabapentiini (Neurontin®)
Topiramatum, topiramaatti (Topimax®)

