

Obat-obat Anti Epilepsi Baru

Dr. Budi Riyanto W.

Dokter Spesialis Saraf Bogor Indonesia

PENDAHULUAN

Epilepsi merupakan kelainan neurologik yang sering dijumpai, beberapa jenis di antaranya merupakan penyakit serius yang sulit ditangani. Diperkirakan 0,4–1% populasi mengidap salah satu jenis epilepsi.

Penyakit ini masih tetap menjadi perhatian karena sifat serangannya yang spontan dan tidak dapat diperkirakan, sehingga menyebabkan pengidapnya merasa cemas, malu dan takut bergaul dengan masyarakat umum.

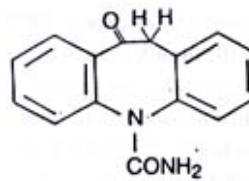
Cara penanggulangan epilepsi yang utama sampai saat ini ialah dengan penggunaan obat-obat anti epilepsi. Kendati saat ini obat-obat anti epilepsi yang ada cukup efektif untuk sebagian besar kasus diperkirakan sekitar 25% pasien epilepsi masih mengalami serangan, meskipun telah menggunakan obat. Selain itu obat-obat yang ada tidak bebas dari efek samping; dan yang ringan sampai yang cukup serius seperti gangguan kognitif, gangguan fungsi hepar, leukopeni atau dismorfogenesis. Ada juga yang menyebabkan reaksi hipersensitif berupa ruam kulit sampai sindrom Steven-Johnson.

Oleh karena itu para peneliti masih terus mengembangkan berbagai zat baru untuk diselidiki kemungkinannya sebagai obat anti epilepsi yang lebih efektif dan aman. Beberapa di antaranya telah dipasarkan, tetapi masih banyak yang dalam taraf uji klinis; obat-obat ini diharapkan dapat menjadi pilihan, terutama bagi kasus-kasus yang selama ini refrakter terhadap obat-obat anti epilepsi yang ada.

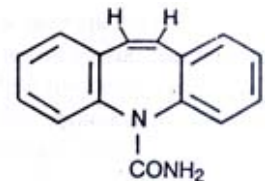
OXCARBAZEPINE

Obat ini merupakan pengembangan lebih lanjut dari karbamazepin untuk mendapatkan profil terapeutik yang lebih baik dengan mengurangi efek samping dan efek induksi enzim-hepar.

Rumus kimia oxcarbazepine



Oxcarbazepine



Carbamazepine

Obat ini diserap dengan baik setelah pemberian per oral; konsentrasi plasma maksimum (*C_{max}*) 1 mg/l (4 mmol/l.) tercapai dalam 1 jam setelah dosis tunggal 600 mg. atau 900 mg. pada sukarelawan sehat. Metabolitnya – 10,11-dihidro 10-hidroksi karbamazepin – juga aktif, bahkan mungkin merupakan zat utra yang berkhasiat dalam klinik. Obat ini tersebar merata dalam tubuh, kira-kira 50% terikat dengan protein plasma; waktu paruhnya sekitar 2,5 jam, tetapi metabolit aktifnya mempunyai waktu paruh yang lebih panjang yaitu 8–14 jam, bahkan ada yang melaporkan sampai 26,5 jam. Makin lanjut usia penggunaannya, *C_{max}* dan AUC nya makin tinggi, sedangkan ekskresinya makin berkurang; pasien-pasien dengan *creatinine clearance* kurang dari 30 ml/menit mungkin memerlukan penyesuaian dosis. Konsentrasi plasma berhubungan linear dengan dosis, sehingga memudahkan penyesuaian dosis bila diperlukan.

Percobaan klinik umumnya membandingkan efektivitas obat ini dengan pendahulunya – karbamazepin, termasuk juga penggunaannya untuk neuralgia trigeminal dan gangguan afektif. Suatu studi buta-ganda yang melibatkan 235 pasien epilepsi tonik-klonik dan epilepsi parsial menunjukkan efektivitas yang sama antara karbamazepin dengan oxcarbazepine, yaitu sekitar 80% pasien mengalami pengurangan serangan

lebih dari 50%; tetapi kelompok oxcarbazepine lebih sedikit yang mengalami efek samping ataupun yang harus menghentikan pengobatan akibat efek samping. Keunggulan oxcarbazepine lainnya ialah dalam hal perbaikan kewaspadaan dan fungsi kognisi.

Karena perbedaan metabolisme, penggantian karbamazepin dengan oxcarbazepine pada poli-terapi dapat mempengaruhi kadar obat anti epilepsi lainnya; kadar fenitoin serum naik rata-rata 25% dan kadar asam valproat naik 20–30%. Keadaan ini perlu diperhatikan karena memperbesar risiko toksisitas obat bersangkutan. Fenitoin dan fenobarbital dapat menginduksi metabolisme oxcarbazepine, tetapi secara klinis tidak bermakna.

Obat ini digunakan dengan dosis 600–1200 mg./hari; selain itu telah pula dicobakan pada kasus-kasus neuralgia trigeminal dengan dosis 900–2100 mg./hari yang ekuivalen dengan karbamazepin 400–1200 mg./hari. Efektivitasnya serupa dalam periode evaluasi selama 1 bulan sampai 3 tahun.

Pada kasus-kasus mania oxcarbazepine 2400 mg/hari dibandingkan dengan haloperidol 42 mg./hari, sedang oxcarbazepine 1400 mg./hari dibandingkan dengan lithium 1100 mg./hari; setelah dua minggu, efeknya sama baiknya, tetapi efek samping haloperidol 3½ kali lebih banyak, sedangkan lithium lebih baik ditoleransi daripada oxcarbazepine.

Efek samping dapat berupa gangguan susunan saraf seperti rasa mengantuk, pusing, nyeri kepala, diplopi, nistagmus, gangguan koordinasi dan sulit berbicara; gangguan gastrointestinal seperti mual dan muntah, diare juga dilaporkan. Pada pasien-pasien psikotik dapat dijumpai gejala mirip Parkinson, sulit tidur, depresi, hipotensi, krisis okulogirik dan sialorea. Oxcarbazepine sampai saat ini tidak diketahui menyebabkan sindrom Steven-Johnson, peninggian kadar enzim-enzim hati ataupun diskrasia darah yang selama ini dikaitkan dengan penggunaan karbamazepin; sebaliknya hipernatremi lebih sering dijumpai pada penggunaan oxcarbazepine, tetapi makna klinisnya belum jelas.

Dosis yang dianjurkan pada dewasa sebagai monoterapi berkisar antara 600–1200 mg./hari dibagi tiga dosis, meskipun kadang-kadang dapat diberikan dua kali sehari; dosis ini dapat dinaikkan sampai 3000–4000 mg/hari. Bila digunakan untuk menggantikan karbamazepin, tiap 200 mg. karbamazepin diganti dengan 300 mg. oxcarbazepine secara bertahap. Secara umum dapat disimpulkan bahwa oxcarbazepine merupakan alternatif bagi karbamazepin pada pasien-pasien yang sensitif karena obat ini mempunyai profil keamanan yang lebih baik.

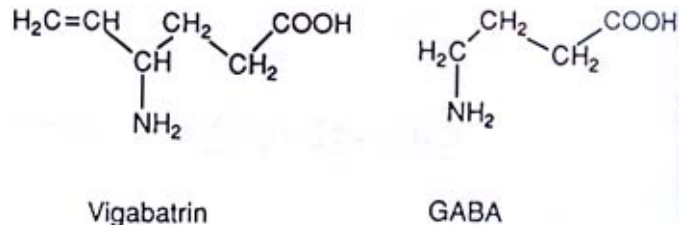
Obat ini telah beredar di beberapa negara dengan nama dagang Trileptal®.

VIGABATRIN

Vigabatrin (*gamma-vinyl GABA*) merupakan hasil usaha mencari zat yang dapat menghambat aktivitas enzim GABA-T (*gamma-amino butyric acid alpha-oxoglutarate transaminase*), suatu enzim yang berperan dalam katabolisme GABA – suatu neurotransmitter yang bersifat menghambat (*inhibitor*). Dengan terhambatnya aktivitas enzim GABA-T maka katabolisme GABA berkurang, sehingga kapasitas hambatan GABA di sistem

saraf akan bertambah.

Rumus kimia vigabatrin



Obat ini diserap dengan baik pada pemberian oral, agaknya tidak dipengaruhi oleh makanan; konsentrasi puncak plasma tercapai dalam 1–2 jam dan waktu paruhnya 5–8 jam. Vigabatrin sebagian besar tidak terikat protein, tidak dimetabolisme dalam tubuh dan diekskresi dalam bentuk utuh (70% dalam 24 jam) melalui urine. Secara teoretik vigabatrin tidak mempengaruhi metabolisme obat lain, tetapi pada percobaan klinik, obat ini menurunkan kadar plasma obat anti epilepsi lain; kadar plasma fenitoin turun 20%, sedangkan kadar fenobarbital dan primidon juga turun pada penggunaan bersama vigabatrin.

Dalam klinik, vigabatrin digunakan oleh pasien kejang parsial kompleks yang resisten terhadap obat anti epilepsi sebelumnya; selain itu tampaknya juga bermanfaat untuk serangan umum dan pada sindrom Lennox-Gastaut dan spasme infantil. Sebaliknya agaknya merugikan bila digunakan pada kasus-kasus *absence* dan mioklonik karena dapat mempersempit serangan.

Vigabatrin digunakan dengan dosis 1–3 g./hari; selama masa *follow-up* 7–12 minggu menghasilkan penurunan frekuensi serangan lebih dari 50% pada 33–67% pasien. Percobaan lain menggunakan vigabatrin 2–4 g./hari sebagai obat tambahan secara acak buta-ganda selama 7–12 minggu, umumnya terhadap pasien-pasien epilepsi parsial kompleks dengan/tanpa umum sekunder yang telah resisten terhadap pengobatan terdahulu; dari 98 pasien, 46% mengalami penurunan frekuensi serangan lebih dari 50%. Percobaan lain menyimpulkan bahwa dosis efektif vigabatrin ialah 3–6 g./hari.

Penggunaan sebagai monoterapi belum banyak dipelajari; suatu percobaan yang membandingkannya dengan monoterapi karbamazepin menghasilkan efektivitas yang sama.

Di kalangan anak-anak, percobaan sebagai obat tambahan pada berbagai jenis epilepsi termasuk spasme infantil dan sindrom Lennox-Gastaut menurunkan frekuensi serangan lebih dari 50% pada 34% anak.

Pasien-pasien dengan kejang kompleks, EEG abnormal multifokal, gangguan intelek dan yang senangnya berat dan sering, cenderung resisten terhadap pengobatan vigabatrin, seperti juga umumnya terhadap obat anti epilepsi lain.

Eksaserbasi dapat dijumpai, terutama pada epilepsi parsial; di beberapa percobaan klinis, rata-rata 6% pasien harus berhenti karena vigabatrin ternyata menambah frekuensi serangan.

Sebagai obat tambahan, vigabatrin relatif aman; dari kira-kira 2000 pasien, efek samping yang sering dikeluhkan ialah mengantuk (12,5%), dan rasa lelah (9,2%). Keluhan-keluhan

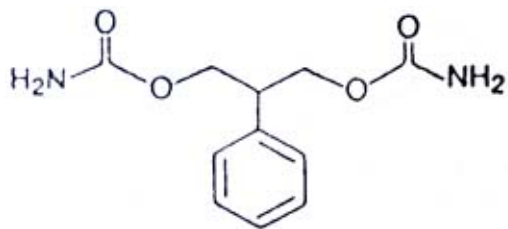
lain seperti pusing, nyeri kepala, gangguan daya ingat, depresi, agitasi terjadi pada kurang dari 4% pasien. Sampai saat ini tidak dijumpai reaksi alergi. Reaksi psikiatrik juga dapat timbul, mungkin akibat efek vigabatrin yang menurunkan daya ikat reseptor D2.

Dosis yang dianjurkan mulai dari 2 g./hari pada dewasa, dapat diberikan 1–2 kali sehari; dosis di atas 4 gram tidak menambah efektivitas. Pada anak-anak dosisnya berkisar antara 40–80 mg./kgbb/hari, pada spasme infantildapat dicoba sampai 50–100 mg./kgbb/hari pada anak dan 100–200 mg./kgbb/hari pada bayi.

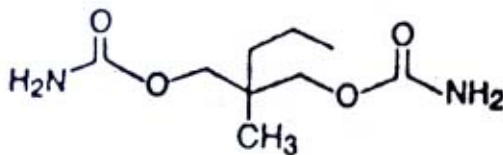
Obat ini telah dipasarkan di beberapa negara dengan nama dagang Sabril®.

FELBAMAT

Struktur kimia:



Felbamate



Meprobamate

Struktur kimianya mirip dengan meprobamat – suatu anxiolitik yang telah lama beredar.

Pada percobaan binatang, obat ini menghambat perluasan kejang dan meningkatkan ambang rangsang terhadap kejang.

Pada penggunaan oral, penyerapannya bersifat linear, tidak dipengaruhi oleh makanan dan profil farmakokinetiknya sama, baik pada anak-anak maupun pada dewasa. Waktu paruhnya berkisar antara 13,5–23,1 jam, sedangkan kadar puncak plasma tercapai dalam 3–5 jam setelah pemberian dosis tunggal; pemberian berulang menghasilkan kadar plasma puncak 2,5–3 kali lebih tinggi daripada pemberian dosis tunggal; meskipun demikian tidak dijumpai tanda-tanda bahwa obat ini terakumulasi dalam tubuh.

Felbamate menaikkan konsentrasi fenitoin bila digunakan bersama, sehingga dianjurkan untuk menurunkan dosis fenitoin sebesar 20%; diduga hal ini disebabkan karena metabolisme fenitoin dihambat oleh felbamate. Bila digunakan bersama arbamazepin, kadar karbamazepin turun sekitar 20–25%, mungkin akibat induksi felbamate terhadap pembentukan

metabolit epoksid sehingga menurunkan kadar zat aktifnya. Felbamate juga menurunkan *clearance* asam valproat sehingga kadar asam valproat dalam plasma meningkat. Sebaliknya kadar plasma felbamate juga dipengaruhi oleh obat anti epilepsi lain, kadarnya meningkat bila digunakan bersama asam valproat, sebaliknya turun bila digunakan bersama fenitoin atau karbamazepin. Hal-hal di atas perlu mendapat perhatian karena saat ini felbamate digunakan terutama sebagai terapi tambahan (*add-on therapy*).

Obat ini sempat dipermasalahkan karena munculnya laporan kasus anemia aplastik dan hepatotoksitas di kalangan penggunaannya, di samping efek samping lain seperti gangguan saluran cerna, insomnia, penurunan berat badan, pusing, rasa lelah, ataksia dan letargi. Sampai Agustus 1994 telah dilaporkan 32 kasus anemia aplastik, 10 di antaranya fatal, meskipun hanya 6 di antaranya yang menjalani monoterapi felbamate. Kasus-kasus tersebut telah menggunakan felbamate rata-rata selama 163 (72–539) hari dengan dosis rata-rata 3055 mg/hari (600–5400 mg./hari). Bila dibandingkan dengan seluruh pengguna, angka kejadian anemia aplastik ini diperkirakan sekitar 1 : 4000–5000. Kasus-kasus hepatotoksitas yang dilaporkan ternyata tidak ada yang jelas terkait dengan penggunaan felbamate; sampai saat ini dilaporkan 19 kasus gagal hati yang fatal, hanya 8 kasus yang setelah diselidiki lebih lanjut mungkin berkaitan dengan penggunaan felbamate; 5 di antaranya meninggal dunia.

Saat ini felbamate masih beredar dengan indikasi terbatas – yaitu untuk sindrom Lennox-Gastaut dan *localisation-related epilepsy*; para penggunaannya dianjurkan menjalani pemeriksaan hematologik dan fungsi hati secara berkala – sebelum pengobatan dan tiap 2 minggu selama pengobatan.

Felbamate digunakan dengan dosis awal 1200 mg/hari atau 15 mg./kgbb/hari pada anak-anak dalam dosis terbagi, kemudian dapat ditingkatkan sampai 45 mg./kgbb/hari atau maksimum 3600 mg./hari; umumnya diberikan 3–4 kali sehari.

Obat ini beredar di Amerika Serikat dan beberapa negara Eropa dengan nama dagang antara lain Felbatol® dan Taloxa®.

CLOBAZAM

Struktur kimia:

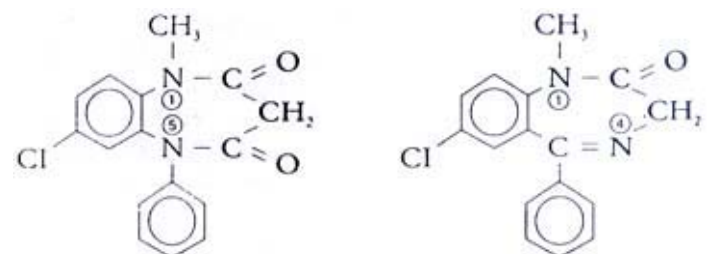


Figure 1. The structure of the 1,5-benzodiazepine, clobazam, contrasted with the 1,4-benzodiazepine, diazepam.

Merupakan derivat benzodiazepin yang telah lama beredar sebagai anxiolitik; potensinya sebagai antikonvulsan mulai diketahui dari percobaan binatang. Dibandingkan dengan benzodiazepin lain, clobazam mempunyai efek antikonvulsan yang lebih spesifik dengan efek sedasi yang minimal.

Clobazam diserap dengan baik pada pemberian oral; dalam tubuh dimetabolisme menjadi N-desmetil clobazam – metabolit yang lebih aktif berperan dalam pencegahan serangan epilepsi daripada bentuk asalnya. Dalam darah, bentuk N-desmetil konsentrasinya 10–20 kali lebih tinggi daripada bentuk aslinya.

Penggunaannya sebagai antikonvulsan dimulai oleh Gastaut pada tahun 1978, dan sampai sekarang telah digunakan oleh lebih dari 2000 pasien, di antaranya melalui 8 uji klinis buta-ganda. Laporan-laporan khinis tersebut menunjukkan bahwa 10 mg. clobazam dosis tunggal efektif untuk jenis serangan umum, sedangkan serangan fokal lebih efektif diatasi dengan dosis tunggal 20 mg. Suatu studi yang melib 1300 kasus di Canada menunjukkan bahwa clobazam dapat menurunkan frekuensi serangan lebih dari 50% pada sedikitnya 40% pasien selama 4 tahun. Studi lain pada epilepsi katamenial menunjukkan bahwa clobazam yang diberikan selama 10 hari di sekitar saat menstruasi dapat menurunkan frekuensi serangan sampai 63%, bahkan 12 dari 16 pasien menjadi bebas serangan.

Masalah yang mungkin timbul pada penggunaan jangka lama ialah adanya toleransi, seperti yang umum dijumpai pada penggunaan derivat benzodiazepin pada umumnya. Besarnya kemungkinan toleransi bervariasi pada beberapa uji klinik, angkanya berkisar antara 0–86%; studi di Canada mendapatkan 9% pasiennya menjadi toleran sehingga pengobatan dihentikan, sedangkan pada studi di Australia, angka toleransi tersebut mencapai 19,6%. Toleransi timbul terutama pada 3 bulan pertama pengobatan, mekanismenya belum diketahui secara pasti, tetapi dapat dicegah/diperlambat dengan pemberian dosis kecil, dosis tunggal atau secara intermiten. Masalah toleransi timbul pada ± 18,8% pasien setelah pengobatan selama 8 bulan; masalah ini dapat dikurangi kemungkinannya bila menggunakan dosis kecil 10–20 mg./hari. Bila timbul toleransi, sebaiknya berangsur-angsur diganti dengan obat lain.

Efek samping yang dapat dijumpai kurang lebih sama dengan sediaan benzodiazepin lain, berupa sedasi, pusing (*dizziness*), rasa kering di mulut, konstipasi, mual dan kadang-kadang inenyebabkan tremor halus. Umumnya muncul pada awal pengobatan dan berangsur-angsur hilang bila terapi dilanjutkan. Pada kasus-kasus tertentu dapat timbul rasa gelisah dan kelemahan otot. Obat ini tidak menyebabkan reaksi idiosinkratik ataupun alergi, juga tidak mempengaruhi fungsi kognitif. Efek anxiolitiknya dapat memperbaiki kualitas hidup para pasien.

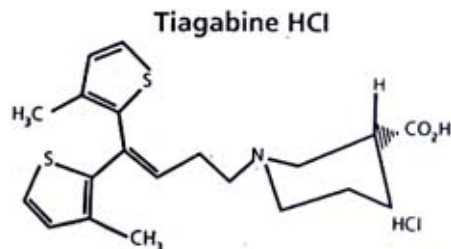
Clobazam digunakan sebagai obat tambahan, terutama pada epilepsi parsial kompleks dengan/tanpa serangan umum sekunder, dengan dosis antara 5–30 mg./hari (rata-rata 14 ± 5,7 mg./hari).

Obat ini beredar dengan indikasi utama anxiolitik, dengan nama Frisium®.

TIAGABINE

Tiagabine HCl, suatu derivat asam nipekotat yang terangkai dengan senyawa hipofihik, mempunyai efek spesifik menghambat masuknya (uptake) GABA ke dalam astrosit dan neuron; sebaliknya obat ini tidak mempengaruhi *uptake* neurotransmitter lain seperti dopamin, norepinefrin, serotonin, glutamat ataupun asetilkolin. Pada percobaan binatang, tiagabine terbukti meningkatkan konsentrasi GA3A ekstrasel; dan berkhasiat mencegah kejang yang disebabkan oleh pentilentetrazol, pikrotoksin atau kejutan listrik.

Rumus kimia tiagabine:



Pada manusia, obat ini diserap dengan baik melalui saluran cerna; makanan mempengaruhi kecepatan penyerapan tetapi tidak mengurangi jumlah obat yang diserap, bioavailabilitasnya mendekati 100%. Terikat sebagian besar (96%) dengan protein plasma, dimetabolisme terutama di hati. Kadar puncak plasma tercapai dalam 1 jam. Waktu paruhnya 5–8 jam dengan proses eliminasi melalui urine.

Penggunaan bersama obat-obat *enzyme-inducers* seperti fenobarbital dapat memperpendek waktu-paruh menjadi 2–3 jam. Tiagabine sendiri tidak mempengaruhi kadar plasma obat anti epilepsi lain, kecuali sedikit menurunkan kadar asam valproat (sekitar 10–12%).

Saat ini obat ini sedang dicoba sebagai *add-on therapy* pada berbagai jenis epilepsi dengan dosis berkisar antara 8–80 mg./hari (median 45 mg./hari), dibagi 2–4 dosis.

Efek samping yang paling sering dijumpai ialah pusing (*dizziness*) pada 30% subjek yang menggunakan obat ini, astenia dirasakan oleh 24%, nasa gugup (*nervousness*) – 12%, tremor – 9%, diare – 9%, depresi – 5% dan labilitas emosi pada 4%, kebanyakan efek samping ini dirasakan ringan. Sekitar 15,4% pasien hams menghentikan pengobatan karena efek samping yang mengganggu. Efek samping dapat dikurangi dengan pemberian yang lebih sering karena pemberian 4 kali sehari lebih ditoleransi daripada pemberian 2 kali sehari.

Dibandingkan dengan plasebo, obat ini menunjukkan efektivitas yang bermakna; dalam 4 minggu, obat ini dapat mengurangi frekuensi serangan hingga 25%; setelah 9–12 bulan, pengurangan frekuensi serangan lebih dari 50% dicapai pada 30–40% pasien.

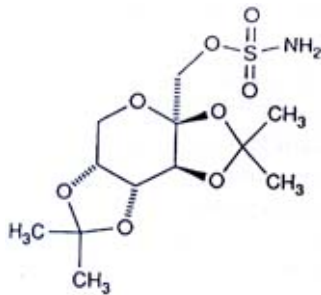
Obat ini baru akan dipasarkan di Denmark dengan nama Gabitol®.

TOPIRAMATE

Merupakan derivat monosakhanida yang unik karena

struktur kimia yang sama sekali berbeda dari obat antiepilepsi yang ada sebelumnya.

Rumus kimia topiramate :



Obat ini diserap dengan baik pada pemberian oral, farmakokinetiknya bersifat linear dengan waktu paruh sekitar 22 jam, sedangkan kadar puncak plasma tercapai dalam 1,3 jam sampai 4,8 jam, tergantung pada besarnya dosis, atau apakah ditelan bersama makanan. Meskipun demikian AUC (*area under curve*) nya tidak berbeda bermakna, sehingga penggunaannya tidak terlalu dipengaruhi oleh saat makan obat. Dalam darah, hanya 9–17% terikat dengan protein plasma, tetapi banyak yang terikat pada eritrosit. Ekskresinya terutama melalui urine sebagian besar dalam bentuk utuh.

Penggunaannya bersama obat antiepilepsi lain harus diperhatikan; fenitoin dan karbamazepin menurunkan kadar topiramate plasma sampai 50% bila digunakan bersama; sedangkan pengaruh asam valproat sangat kecil. Sebaliknya penambahan topiramate tidak mempengaruhi kadar plasma dan fenitoin, karbamazepin ataupun asam valproat secara berarti.

Saat ini topiramate digunakan pada pasien-pasien yang refrakter terhadap obat antiepilepsi sebelumnya sebagian besar terdiri dari kasus kasus epilepsi umum sekunder tetapi di kemudian hari mungkin juga dapat digunakan untuk jenis epilepsi lainnya. Studi klinis menunjukkan bahwa dosis optimal berkisar antara 2 dd 100–300 mg./hari. Dosis ini pada *add-on therapy* ialah 50 mg. dosis tunggal, dinaikkan sampai 2 dd 100 mg./hari.

Sebagai obat tambahan, dosis 200 mg., 400 mg. dan 600 mg. masing-masing menghasilkan penurunan frekuensi serangan lebih dari 50% pada 27%, 47% dan 46% pasien, dibandingkan dengan 18% di kalangan penerima plasebo.

Efektivitasnya tidak bertambah pada dosis di atas 600 mg/hari meskipun pada beberapa percobaan beberapa pasien memerlukan dosis sampai 800–1000 mg/hari untuk mengendalikan serangannya.

Data yang diperoleh dari 1244 pasien yang menggunakan topiramate, 336 di antaranya lebih dari 1 tahun dan 119 lainnya lebih dari 3 tahun, menunjukkan bahwa efek samping yang utama hampir sama dengan efek samping obat antiepilepsi lain yaitu rasa lelah pusing nyen kepala mengantuk *abnormal thinking* dan ataksia sebagian besar ringan dan bersifat sementara. Selain itu terdapat peningkatan kejadian nefrolitiasis pada 1,5% pasien yang menggunakan topiramate. Dalam percobaan yang sama, 13% pasien harus menghentikan peng-

obatannya karena efek samping yang timbul.

Obat ini baru beredar di Inggris dengan nama dagang Topamax®.

ZONISAMID

Merupakan obat antiepilepsi yang dikembangkan di Jepang; berasal dari turunan 1,2 bensizoxazole.

Percobaan pada binatang menunjukkan bahwa obat ini menunjukkan aktifitas yang serupa dengan fenitoin atau karbamazepin; dapat menekan atau menghilangkan aktifitas kejang sekaligus mencegah penyebarannya, diduga melalui efek hambatannya terhadap saluran natrium dan/atau kalsium.

Obat ini diserap dengan baik setelah pemberian per oral; konsentrasi puncak plasma dicapai dalam 2,4–3,6 jam, berkisar antara 2,3 mg/l setelah dosis 200 mg. sampai 12,5 mg/l setelah dosis 800 mg. Penyerapannya tidak dipengaruhi oleh makanan. Dalam tubuh, zonisamid terutama ditemukan di dalam eritrosit – konsentrasinya dapat mencapai 4–9 kali lebih tinggi daripada konsentrasinya dalam plasma; kurang dari 50% terikat dengan protein plasma. Waktu paruh plasmanya berkisar antara 50–68 jam setelah pemberian dosis tunggal 200–800 mg. Kadar plasma terapeutik berkisar antara 7–40 mg/l; kadar lebih dari 30 mg/l dikaitkan dengan timbulnya efek samping. Saat ini kadar plasma yang dianjurkan berkisar antara 20 mg/l.

Dalam tubuh zonisamid dimetabolisme melalui proses asetilasi dan konjugasi dengan asam glukuronat; hampir 50% dapat ditemukan dalam urine; pada percobaan binatang, metabolitnya jugaditemukan dalam faeces dalam jumlah yang cukup bermakna, sedangkan pada manusia belumjelas. Sampai saat ini ekskresi zonisamid dosis tunggal diketahui tidak dipengaruhi oleh adanya gangguan fungsi ginjal.

Sebagian besar percobaan klinis dilakukan di Jepang; sampai saat ini telah mehabatkan sedikitnya 1008 pasien anak dan dewasa dengan berbagai jenis .epilepsi yang refrakter terhadap pengobatan sebelumnya. Dosis rata-rata yang digunakan antara 5,9–8,8 mg/kgbb/hari yang menghasilkan kadar plasma sekitar 20mg/l. Zonisamid terutama efektif untuk kejang parsial, dengan keberhasilan antara 50–60% (pengurangan frekuensi serangan lebih dari 50%); keberhasilan tersebut berkisar antara 59% di kalangan kejang tonik klonik umum, 41% di kalangan serangan kompleks, sampal 26% di kalangan kejang tonik umum. Obat ini juga dilaporkan efektif untuk sindrom West dan sindrom Lennox Gastaut.

Zonisamid diketahui dapat meningkatkan kadar plasma obat lain, terutama karbamazepin; sebaliknya kadar plasma zonisamid meningkat bila digunakan bersama fenobarbital atau kanbamazepin; asam valproat juga dilaporkan meningkatkan kadan zonisamid bebas dalam plasma.

Efek samping yang terutama diamati ialah mengantuk

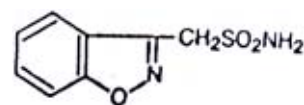


Fig. 2. Chemical structure of zonisamide

(24%), ataksia (13%), hilang nafsu makan (11%) dan gangguan gastrointestinal (7%), kehilangan spontanitas (6%) dan perlambatan fungsi mental (5%). Leukopeni dan peningkatan kadar enzim-enzim hati menyebabkan penghentian pengobatan pada 2% pasien. Dibandingkan dengan efek samping karbamazepin, efek samping zonisamid kira-kira seimbang; zonisamid lebih sering menyebabkan anoreksia, sedangkan karbamazepin lebih sering menyebabkan ataksia. Batu ginjal juga ditemukan pada 1,9–3,5% pasien pada beberapa percobaan klinis, tetapi percobaan klinis di Jepang hanya menunjukkan insidens sekitar 0,2%.

Zonisamid sampai saat ini baru digunakan di Jepang dengan dosis awal 100–200 mg/hari, dapat ditingkatkan sampai 600/hari, diberikan dalam dosis tunggal atau terbagi. Dosis untuk anak dimulai dari 2–4 mg/kgbb/hari, dapat dinaikkan sampai maksimum 12 mg/kgbb/hari. Penyesuaian dosis dilakukan tiap 1–2 minggu sampai tercapai dosis optimal.

REMACEMIDE

Suatu obat antiepilepsi baru yang dikembangkan berdasarkan konsep blokade reseptor NMDA (N-metil D-aspartat); reseptor NMDA bersifat eksitatorik, bereaksi terhadap glisin, glutamat dan beberapa poliamin. Dalam percobaan laboratorium remacemide memblokir saluran Na^+ dan saluran Ca^{++} , memperkuat efek inhibisi GABA dan juga memperkuat inhibisi terhadap efek *excitatory amino acids* seperti glutamat.

Dalam laboratorium, remacemide dan metabolit aktifnya – API 12495 – terbukti efektif menghambat pelepasan listrik neuron yang berulang, mencegah kejang yang dibangkitkan oleh kainat, 4-aminopiridin dan oleh NMDA. Selain itu zat ini juga dapat mencegah kerusakan neuron akibat iskemi.

Pada pemberian oral, kadar puncak plasma tercapai dalam 1–2 jam, sedangkan metabolit aktifnya – dalam bentuk desglisinil – mencapai kadar puncak plasma dalam 4–6 jam. Dalam plasma, 77% remacemide dan 90% metabolit aktifnya terikat dengan protein. Waktu paruhnya 3–4 jam untuk remacemide dari 12–15 jam untuk metabolit aktifnya.

Dalam tubuh, remacemide HCl dimetabolisme melalui beberapa cara; melalui deaminasi di hepar menjadi desglisinil remacemide yang juga aktif, melalui oksidasi dan glukuronidasi juga di hepar. Ekskresinya terutama melalui ginjal; hanya kurang dari 1% yang masih ditemukan dalam bentuk utuh.

Sampai April 1995, obat ini telah dicobakan pada kira-kira 600 pasien dengan dosis antara 300–1200 mg/hari diberikan dalam dosis terbagi 2–4 kali sehari, terutama pada pasien epilepsi parsial kompleks yang refrakter terhadap pengobatan sebelumnya; selain itu juga sebagai obat tambahan terhadap obat antiepilepsi yang telah digunakan. Percobaan atas 25 pasien yang dibandingkan dengan 23 pasien lain yang mendapat plasebo menghasilkan bebas serangan pada 16%, reduksi serangan lebih dari 75% pada 29% dan reduksi serangan lebih dari 50% pada 32% pasien; dibandingkan dengan hanya 9% yang mengalami reduksi lebih dari 50% di kalangan penerima plasebo.

Penggunaannya bersama antikonvulsan lain menyebabkan

peningkatan konsentrasi plasma karbamazepin dan fenitoin, tetapi tidak mempengaruhi kadar asam vaiproat.

Efek samping yang dilaporkan berupa rasa pusing (*dizziness*) yang agaknya tergantung dosis; efek samping lain berupa dispepsia atau nyeri abdomen; dosis lebih dari 800 mg/hari dikaitkan dengan timbulnya perubahan suasana hati (*mood*). Rasa lelah, ataksia dan diploopia dijumpai pada penggunaan kombinasi dengan antiepilepsi lain. Sampai saat ini tidak diketahui mempengaruhi fungsi kognitif.

Dalam bentuk preparat parenteral, obat ini diberikan intravena pada kasus-kasus stroke iskemik akut dengan dosis sampai 2 dd 500 mg/hari selama 3 hari.

RINGKASAN

Dalam tahun-tahun terakhir ini, banyak obat antiepilepsi baru diteliti; beberapa di antaranya telah mulai dipasarkan di beberapa negara sebagai obat tambahan (*add-on therapy*) untuk meningkatkan efektifitas pengobatan yang telah berlangsung. Obat-obat baru ini masih tetap diperlukan mengingat sekitar 25% penyandang epilepsi masih mengalami serangan meskipun telah menggunakan (kombinasi) obat-obat antiepilepsi yang ada.

Penelitian dan pengembangan obat baru dengan demikian memperbesar harapan keberhasilan pengendalian serangan-serangan epilepsi, terutama pada kasus-kasus yang selama ini sulit ditangani.

KEPUSTAKAAN

1. Ben-Menachem E. Vigabatrin. Chemistry, absorption, distribution and elimination. Dalam: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS. Antiepileptic Drugs. 4th ed. New York: Raven Press Ltd., 1995. pp. 915-23.
2. Bernus I, Dickinson RG, Hooper WD, Franklin ME, Eadie IN. Effect of felbamate on the plasma protein binding of valproate. Clin. Drug Invest. 1995; 10(5): 288-95.
3. Brodie MJ, Pellock JM. Taming the brain storms: felbamate updated. Lancet 1995; 346: 918-19.
4. Clinical Controversies in Epilepsy. Satellite Symposium to the 21st International Epilepsy Congress. Sydney, September 3, 1995.
5. Clobazam. The management of epilepsy with special reference to intractable seizure disorders. Medication Disease Monograph. 1995.
6. Clobazam. A New Perspective. Satellite Symposium to the 21st International Epilepsy Congress. Sydney, September 2, 1995.
7. Drug News 1995; 4(36): 5.
8. Fisher RS, Kerrigan JJ, Vigabatrin. Toxicity. Dalam: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS. Antiepileptic Drugs. 4th ed. New York: Raven Press Ltd., 1995. pp. 931-39.
9. Grant SM, Faulds D. Oxcarbazepine. A review of its pharmacology and therapeutic potential in epilepsy, trigeminal neuralgia and affective disorders. Drugs 1992; 43(6): 873-88.
10. Jung J, Paifreyman MG. Vigabatrin. Mechanism of action. Dalam: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS. Antiepileptic Drugs. 4th ed. New York: Raven Press Ltd., 1995. pp.
11. Oxcarbazepine – a first line drug. Abstracts. 21st International Epilepsy Congress. Sydney, September 3, 1995.
12. Palmer Ki, McTavish DM. Felbamate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in epilepsy. Drugs 1993; 45(6): 1041-65.
13. Pellock JM, Liggans JG. Felbamate: A unique anticonvulsant. Drugs of Today 1995; 31(1): 9-16.
14. Peters DH, Sorokin EM. Zonisamide, A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in epilepsy.

- Drugs 1993; 45(5): 760-87.
15. Remacemide hydromchloride – anticonvulsant and neuroprotectant ? Satellite Symposium to the 21st International Epilepsy Congress. Sydney, September 2, 1995.
16. Scrip 1995; 2067: 20.
17. Taloxa. Product Monograph. Schering-Plough. 1995.
18. Tiagabine: the art of epilepsy care. Abstracts. 21st International Epilepsy Congress. Sydney, September 2-8, 1995.
19. Topiramate: a promising new agent for the treatment of epilepsy. Internat. Symposium Proc. Advances in AED Therapy 1995; 1(1).

Kalender Peristiwa

Juli 3-6, 1996 – KONGRES NASIONAL RADIOLOGI ke VIII

Hotel Papandayan, Bandung, Indonesia
Bandung, INDONESIA
Skr.: Bagian Radiologi RS Hasan Sadikin/FK
Universitas Padjadjaran
Jl. Pasteur 38
Bandung, INDONESIA

**8-10 juli 1996 – KONGRES NASIONAL VIII
PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS MATA INDONESIA**

Hotel Savoy Homann
Bandung, INDONESIA
Skr.: Bagian Ilmu Penyakit Mata FK Unpad
RS Mata Cicendo
Jl. Cicendo 4
Bandung 40171
INDONESIA
Tel.: 62-22 431281
Fax : 62-22 4201962

8-10 Juli 1996 – MUKTAMAR AHLI BEDAH INDONESIA (MABI) XII

Surabaya, 8-10 Juli 1996
Skr.: Kantor IKABI Wilayah Jawa Timur
d/a Chef de Clinique
Lab./UPF Ilmu Bedah
FK Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo
Jl. Mayjen. Prof Dr. Moestopo 6-8
Surabaya 60286
INDONESIA
Tel.: (031)550 1315/550 1305
Fax: (031)5353648/516364

Pendaftaran peserta:

PT Haryono Travel
Jl. Sulawesi 27-29
Surabaya 60271
INDONESIA
Tel.: (031)5465029
Fax: (031)5465030