

ÇOCUKLUK ÇAĞI DİRENÇLİ EPİLEPSİLERİNDE LAMOTRİĞİN

Ahmet Gökçay*, İbrahim Aydoğdu**, Hatice Karasoy***, Ayfer Ülkü****

Lamotrigine (LTG), voltaj bağımlı sodyum kanallarının blokasyonu yoluyla presinaptik membranların stabilizasyonu yanında, başlıca glutamat olmak üzere eksitator nörotransmitter salınımını inhibe ederek etki gösteren yeni antiepileptik ilaçlardan biridir. Çocukluk çağı epilepsilerinde, özellikle tedaviye dirençli nöbetleri olan çocuklukları içeren çalışmalarda, lamotrigine'in ek ilaç olarak bu yaş grubunda etkili ve güvenli bir ilaç olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, tedaviye dirençli değişik tipte nöbetleri olan 26 (10 kız 16 erkek) olguda Lamotrigine'nin ek ilaç olarak uygulanması ile elde edilen sonuçlar değerlendirilmiştir. Olguların çoğu nörolojik ve mental bozukluk, nöbetlerin erken yaşta başlaması ve multipl nöbetler gibi kötü prognostik faktörlere sahiptir. LTG uygulaması ile 3 aylık izlemde, 8 olgu nöbetsiz hale gelmiş, 12 olguda ise %50'nin üzerinde nöbet azalması saptanmıştır. En iyi yanıtlar atonik, absans ve jeneralize tonik klonik nöbetlerde alınmıştır. 10 olguda ilgi ve aktivitede artış, davranışlarda düzelmeye şeklinde olumlu psikotropik etki gözlenmiştir. 4 olguda yan etki görülmüş ve bir olguda bu nedenle ilaç kesilmiştir. Çalışmamız sonuçları ile, LTG'nin çocukluk çağı dirençli epilepsilerinde ek ilaç olarak olumlu etkinlik gösteren ve iyi tolere edilebilen, umut verici bir ilaç olduğu kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Lamotrigine, dirençli epilepsi

Lamotrigine in resistant childhood epilepsy

Lamotrigine (LTG) is a novel antiepileptic drug which stabilizes presynaptic neuronal membranes by blocking voltage sensitive sodium channels, leading to inhibition of neurotransmitter release, particularly glutamate. A number of studies in children with intractable epilepsy suggest that lamotrigine is effective in this age group. In this open study, 26 children (10 girls and 16 boys, mean age 8,5 years) with intractable epilepsy were treated with LTG. Most of the children had several poor prognostic factors such as neurological and mental handicap, early onset of seizure and multiple seizure types. LTG was added to pre-existing antiepileptic therapy. Following addition LTG; 8 patients became seizure free, 12 patients had over 50 % seizure reduction in first 3 months. The best results were observed in atonic, absences and generalised tonic clonic seizures. Three patients showed transient, mild adverse effect and one stopped LTG treatment. Ten patients showed improvement on mental activity and behavioural pattern. It is concluded that LTG is a promising novel antiepileptic drug in childhood epilepsies, resistant to other antiepileptic drugs.

Key Words: Lamotrigine, intractable epilepsy.

Klasik antiepileptik ilaçların (AEI) optimal kullanımına rağmen epileptik olguların yaklaşık %25 'inde nöbetler kontrol altına alınamamaktadır (1). Tedaviye direnç gösteren hastalarda değişik ilaç kombinasyonları ve yeni antiepileptik ilaçlar denenmektedir. Lamotrigine (LTG) bu

amaçla kullanılan yeni antiepileptik ilaçlardan biridir. Lamotrigine, voltaj bağımlı sodyum kanallarının blokasyonu yoluyla presinaptik membranların stabilizasyonu yanında, başlıca glutamat olmak üzere eksitator nörotransmitter salınımını inhibe ederek etki göstermektedir (8,10). Epileptik hastalarda yapılan tek doz çalışmalarda, EEG de interiktal spike deşarjları yanında fotosensitif yanıtı azalttığı gösterilmiştir (2,6). Oral biyoyararlanımı yüksektir, hızlı ve tam emilir, hepatik glukronidasyon yoluyla metabolize edilir. Plazma yarılanma ömrü 20-24 saat olup yarılanma ömrü kullanılan diğer AEI ile değişmektedir.

* Yrd. Doç. Dr.

** Asistan Dr.

*** Doç. Dr.

****Prof. Dr.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir

Erişkinlerde yapılan plasebo kontrollü, çok merkezli ilk çalışmalarda ek ilaç olarak LTG'nin dirençli parsiyel nöbetlerde (%17-59 oranında) antiepileptik etkinliği gösterilmiş, sonraki çalışmalarda ise primer jeneralize nöbetlerde de etkili olduğu saptanmıştır (2,6,8,14,16,18).

Çocukluk çağı epilepsilerinde, özellikle tedaviye dirençli nöbetleri olan çocuklukları içeren açık ve tek-kör çalışmalarda, lamotrigin'in ek ilaç olarak bu yaş grubunda da etkili ve güvenli bir ilaç olduğu gösterilmiştir. Tüm nöbet tiplerinde etkili olduğu, en iyi yanıtların absans, atonik, tonik ve tonik-klonik gibi generalize nöbetleri olan çocuklarda alındığı bildirilmiştir. Myoklonik ve parsiyel nöbetlerde ise sonuçlar değişkendir (1,4,5,6,7,15,20). Çok merkezli çalışmalardan toplanan veriler, çoğu dirençli multiple nöbetleri olan olguların %10'unda nöbetlerin kaybolduğu, %40'ında ise nöbet frekansında %50 üzerinde azalma olduğunu göstermiştir (1,6). Lennox Gastaut sendromu olgularında yapılan çalışmalarda ise sonuçlar umut verici olarak bildirilmiştir (4,12,17).

Bu çalışmada, kliniğimizde yatarak izlenen, tedaviye dirençli değişik tipte nöbetleri olan 26 olguda Lamotrigine'nin ek ilaç olarak uygulanması ile elde edilen sonuçlar değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

E.Ü.T.F Nöroloji kliniği Çocuk Nörolojisi ünitesinde yatarak incelenen; standart nöbet tipine uygun seçilmiş antiepileptik ilaçların yeterli doz ve sürede, uygun kombinasyonlarda kullanılmalarına karşın kontrol altına alınamayan epileptik nöbetleri olan 16 erkek 10 kız toplam 26 olgu çalışmaya alındı. LTG olgulara daha önce kullanılmakta olduğu ilaçlara ek olarak uygulandı. Çalışma açık yapıldı.

Olguların yaş ortalaması 8.5 (2-20 yaş), ortalama epilepsi süresi 7.3 yıl (1.5 -19.5), nöbet başlangıç yaşı ortalama 1.2 yaş (0-7) idi. Olguların klinik ve nöbet özellikleri Tablo-1 de verilmiştir.

Tüm olgularda EEG, kranial BT ve MRG tetkikleri yapıldı. Tedavi öncesi EEG bulguları, nöbet tipleri ve nöbet frekansı belirlendi. 26 olgunun izlem süresi ortalama 10,5 ay olmak üzere 3-19 ay arasında değişmekte olup çoğunluğunda birden fazla nöbet tipi mevcuttu.

Nöbet frekansı; 2 olguda ayda 4, 8 olguda günde 10 nöbetten fazla ve 16 olguda da günde 1-10 arasında değişmekteydi. 2 olguda yalnızca bir nöbet, 24 olguda mikst nöbet olmak üzere LTG tedaviye eklenmeden önce her bir olguda en az ayda 4 nöbet mevcuttu. Nöbet tiplerine bakıldığında 2 olguda sadece bir, 9 olguda 2, 15 olguda ise 3 veya daha fazla değişik tipte nöbet vardı. GTK nöbet

Tablo-1: Olguların klinik ve nöbet özellikleri:

Cinsiyet(E/K):	16 / 10
Ortalama yaş:	8.5 y (2-20 y)
Ort. nöbet başlangıç yaşı:	1.2 yaş (0-7 y)
Ort. nöbet süresi:	7.3 yıl (1.5-19.5)
	(n: olgu sayısı)
Nöbet tipi (*):	
Jen.Tonik-Klonik nb.	20
Basit ve Komp. Parsiyel	19
Myoklonik nb.	16
Atipik Absans nb.	6
Atonik nb.	5
Nöbet Frekansı:	
4 nb /ay	2
1-10 nb /gün	16
10 nb /gün üzerinde	8
Farklı nöbet tipi sayısı:	
1 nb.	2
2 nb.	9
3 veya üzeri nb	15
Birlikte kullanılan ilaç sayısı:	
3 ilaç	4
2 ilaç	18
1 ilaç	4

(*): Olgularda birden fazla farklı nöbet tipi mevcuttur.

20 olguda, basit/kompleks parsiyel nöbet 19 olguda, myoklonik nöbet 16 olguda, atipik absans 6 olguda, atonik nöbet ise 5 olguda saptandı (Tablo-1).

Etyolojik değerlendirme sonucunda; 14 (%54) olgu idiopatik, 12 (%46) olgu semptomatik olarak değerlendirildi. 4 olgu Lennox-Gastaut sendromu (LGS) tanısı aldı. EEG de, 6 olguda aktif jeneralize epileptiform deşarjlar, 15 olguda multipl foküs ve aktif jeneralize epileptiform deşarjlar, 4 olguda ise LGS ile uyumlu olarak yavaş diken-dalga aktivitesi saptandı, bir olguda ise hip-saritmî paterni mevcuttu. 22 olguda (%85) değişik derecede mental retardasyon mevcuttu. 13 (%50) olguda nöroradyolojik anormallik, 6 (%35) olguda ise fokal nörolojik bulgu saptandı.

Olgularda LTG öncesi denenen ilaçların (VPA, CBZ, DPH, CLZ, PB, VGB, ACTH, CLB, İmmunglobulin-İVİG) sayısı 3-9 arasında değişmekteydi. Bu ilaçlardan VGB 9 olguda, İVİG tedavisi 9 olguda denenmiş ve yeterli sonuç alınamamıştı. Çalışma sırasında LTG ile birlikte 18 olgu 2, 4 olgu 3, 4 olgu ise 1 AEI kullanılmaktaydı.

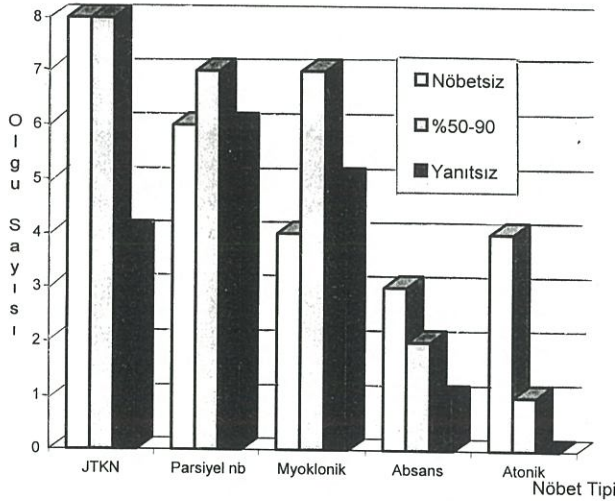
LTG düşük dozda başlanıp 1'er hafta arayla doz artırıldı. LTG, enzim inhibisyonu yapan ilaç (VPA) kullanan olgularda 1 mg/kg/gün dozda başlanarak maximum 5 mg/kg/gün dozda, enzim indükleyici etkiye sahip ilaçlar

(FB,CBZ,DFH) alan hastalarda maximum 15 mg/kg/gün dozda, hem enzim inhibe edici hemde indükleyici ilaçlar alan olgularda maximum 10 mg/kg/gün dozda kullanıldı. LTG serum düzeyleri ölçülemedi. VPA, PB, DPH, CBZ gibi birlikte kullanılan diğer ilaçların kan düzeyleri izlendi. Yan etkiler yönünden hastalar dikkatle gözlemlendi.

Tedavi sonuçları başlıca nöbet frekansındaki değişimlere göre değerlendirildi. Tedaviye başlandıktan sonraki 3 ayda tam nöbet kontrolü sağlanan olgular nöbetsiz, nöbet frekansında %50-90 oranında azalma olan olgular %50 üzerinde düzelme, nöbet frekansında belirgin değişim olmayan olgular yanıtız olarak değerlendirildi. 3 aylık izlem sonunda iyileşme yok ise ilaç kesildi.

SONUÇLAR

Olguların izlem süresi 3-19 ay arasında olmak üzere ortalama 10.5 aydır. 3 aylık izlem sonucunda; 8 olgu nöbetsiz (%30.8) hale gelirken, 12 olguda %50-90 oranında



Şekil-1: Lamotrigine ek tedavisi ile nöbet tiplerine göre elde edilen sonuçlar bar grafik olarak gösterilmiştir.

nöbet frekans azalması (%46.1) saptandı. 6 olgu (%23.1) yanıtız olarak değerlendirildi. Olumlu yanıt alınan toplam olgu sayısı 20 (%76.9) idi.

Nöbet tiplerine göre iyileşme gözönüne alındığında; nöbetin tamamen kaybolması da dahil olmak üzere %50 üzerinde iyileşme oranı atonik, absans, GTK nöbetlerde sırasıyla %100, %83, %80 olarak; myoklonik ve çoğu kompleks olmak üzere parsiyel nöbetlerde ise %69 ve %68 olarak belirlendi. Klinik nöbet tiplerine göre olgulardan alınan yanıtlar Tablo-II ve Şekil-I de gösterilmiştir. Lennox-Gastatut sendromlu 4 olgunun üçünde LTG tedavisi ile nöbetler kontrol altına alındı. Fleksör spazm kümesi şeklinde sık nöbetleri olan ve vigabatrın kullanmakta olan bir olguda nöbetlerde %50 üzerinde azalma- olması dikkati çekti.

10 olguda (%38.4) ilgi, öğrenme ve aktivitede artış, davranışlarda düzelme gibi mental iyilik tanımlandı, bu olgulardan 5'inde nöbetler kontrol altına alınmıştı. Bu olguların tümünde hafif veya orta derecede mental retardasyon mevcuttu.

Toplam 4 olguda(%15,3) yan etki gözlemlendi. 1 olguda uykuya eğilim,1 olguda deri döküntüleri,1 olguda geçici ataksi olmak üzere, hafif şiddette bu yan etkiler ilaç kesilmeksizin ilk 2 hafta içinde kendiliğinden kayboldu. 1 olguda ajitasyon ve huzursuzluk nedeniyle aile ilacı kesti. Genelde ilaç iyi tolere edildi.

4 olguda tedavi başlangıcında nöbet frekansında artma.gözlemlendi, bu olguların ikisinde 3. aydan sonra yetersiz yanıt nedeniyle LTG kesildi, iki olguda ise izlemde nöbetlerde %50 üzerinde azalma oldu. Diğer olgularda tedavi devam etmektedir.

Kullanılan diğer AEİ 'ların kan düzeylerinde anlamlı değişim gözlenmedi. Ayrıca olguların rutin hematolojik ve biyokimyasal değerlerinde anlamlı değişim saptanmadı.

Tablo-II: Nöbet tiplerine göre LTG ile elde edilen düzelme oranları.

Nöbet tipi	Nöbetsiz n (%)	%50 üzerinde azalma n (%)	Yanıtız n (%)	%50 ve üzerinde toplam olumlu yanıt oranı
J.Tonik-Klonik nb.	8 (% 40)	8 (%40)	4 (% 20)	% 80
Basit ve Kompleks Parsiyel nb.	6 (% 31)	7 (% 37)	6 (% 32)	% 68
Atipik Absans nb.	3 (% 50)	2 (% 33)	1 (%17)	% 83
Myoklonik nb.	4 (% 25)	7 (% 44)	5 (% 21)	% 69
Atonik nb	4 (% 80)	1 (% 20)	0	% 100

TARTIŞMA

Lamotrigine, kimyasal yapısı diğer antiepileptik ilaçlardan farklı, zayıf antifolat etkiye sahip bir triazine türevidir. Antiepileptik aktivitesi antifolat etkisinden bağımsızdır. LTG plazma yarılanma ömrü yaklaşık 24 saat olan lineer farmakokinetiğe sahip bir ilaçtır. Birlikte kullanılan ilaçlar LTG yarılanma ömrünü etkilemektedir, enzim indükleyici ilaçlar metabolizmasını hızlandırarak yarılanma ömrünü kısaltır, enzim inhibisyonu yapan ilaçlar ise tersine etki ile yarılanma ömrünü uzatır. Birlikte kullanılan ilaçlara bağlı olarak LTG yarılanma ömrü 7-90 saat (yaklaşık ort. 24 h) arasında değişkenlik göstermektedir. LTG'nin hepatik enzimler üzerine etkisi olmadığı bilinmektedir ve kullanılan diğer antiepileptik ilaçların kan düzeylerini etkilemez (6,13). Olgularımızda bu özellikler dikkate alındı, enzim inhibe edici ilaç (VPA) alanlarda daha düşük dozda başlandı, bir haftalık aralarla doz yavaş olarak artırıldı. Birlikte kullanılan diğer antiepileptik ilaçların kan düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmadı. LTG kan düzeyi ölçülemedi, bununla birlikte kan düzeyi ile etkinlik arasında açık bir ilişki saptanmamıştır (6) ve doz ayarlamasının klinik yanıtı göre yapılması önerilmektedir (1).

LTG'nin geniş bir antiepileptik etki spektrumuna sahip olduğu erişkinlerde yapılan plasebo kontrollü, çift-kör karşılaştırmalı çalışmalarda gösterilmiştir (2,8,14,18). Deneysel olarak da hayvanlarda değişik yöntemlerle oluşturulan epilepsi modellerinde etkinliği belirlenmiştir (10).

Çocukluklarda henüz plasebo kontrollü çalışma bildirilmemiştir. Yapılan açık çalışmalarda, çocukluk epilepsisinde diğer antiepileptik ilaçlarla yeterli yanıt alınamayan tedaviye dirençli değişik nöbet tiplerinde LTG ile olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Değişik çalışmalardan elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde; olguların yaklaşık %10'unda tam nöbet kontrolü, %40'ında ise %50 üzerinde iyileşme olmak üzere olguların %50'sinde olumlu yanıt alındığını ortaya konulmuştur (1,6). En çok primer jeneralize epilepsilerde olmak üzere hem idiopatik hem de semptomatik epilepsilerde etkili bulunmuştur. Atonik, tonik-klonik, absans nöbetlerinde ve LGS gibi multipl nöbetleri olan olgularda %80'e varan oranlarda iyi sonuçlar elde edilmiştir. Myoklonik nöbetler ile ilgili sonuçlar ise tartışmalıdır (4, 5, 7, 12, 15, 17).

Çalışmamızda diğer antiepileptik ilaçlara dirençli nöbetleri olan 26 olguda %76,9 oranında olumlu yanıt elde edilmiştir. 26 olguda 3 ay içinde nöbetsiz hale gelen olguların oranı ise %30,7'dir. Çalışmalarda değişik hasta gruplarında nöbetsizlik oranı % 7.3 ile % 35 arasında bildirilmiştir (3,4,15,20). Toplam 285 olguyu içeren çok

merkezli bir çalışmada, nöbet frekansında %50 üzerinde azalma olguların % 34'ünde saptanmıştır (1). Benzeri bir değerlendirmede bu oran yaklaşık %40 olarak bulunmuştur (6). Çalışmamızda ise bu oran %46,2'dir. Çalışmamızdaki olumlu yanıt oranının genelde diğer çalışmalarda bildirilen oranlardan yüksek oluşunun, hasta gruplarının farklılığı sonucunda olabileceği düşünülmüştür.

Olgularımızın %92'sinde birden fazla klinik nöbet tipi birarada bulunmaktaydı. Çalışmamız sonuçlarına göre, en iyi yanıtların alındığı nöbet tipleri sırasıyla atonik, atipik absans ve tonik klonik nöbetlerdir. Kompleks parsiyel ve myoklonik nöbetlerde de iyi sonuçların elde edildiği dikkati çekmiştir. Olgularımızın çoğunluğu, nöbetlerin erken başlaması, mental retardasyon ve nörolojik bulguların olması, değişik kombinasyonda multiple nöbetlere sahip olmaları gibi olumsuz prognostik özelliklere sahiptirler. Yapılan çalışmalarda LTG ciddi nörolojik defisit ve gelişimsel bozukluğu olan olan çocuklarda da etkili bulunmuştur (1,3,9,11,14).

Çalışmamızda dikkati çeken diğer bir özellik sayıca az olmasına karşılık 4 LGS'lu olgudan üçünün nöbetsiz hale gelmesidir. Farklı çalışmalardan elde edilen sonuçlar LGS'lu olguların 1/3 'ünün LTG tedavisi ile nöbetsiz hale geldiğini, yansında ise %50 den fazla nöbet azalması olduğunu göstermektedir (4,12,15,17).

LTG genelde iyi tolere edilen bir ilaçtır. Başlangıçta yüksek dozda ve özellikle VPA ile birlikte kullanıldığında daha çok olmak üzere; deri döküntüleri, sommolans, kusma, ataksi, diplopi, başağrısı gibi yan etkiler % 6-21 oranında bildirilmiştir (1,6,8). Olgularımızda tedavi başlangıcında ortaya çıkan hafif şiddette uykuya eğilim, ataksi, deri döküntüleri gibi yan etkiler 1'er olguda (toplam %12.7) gözlenmiştir. Enzim indükleyici ilaç kullanan 4 olgumuzda (%15,4) LTG ile ilk 2 hafta içinde nöbet sıklığında artma olmuş, ancak daha sonra bu olguların ikisinde nöbet frekansında %50 üzerinde azalma yanında mental ve fonksiyonel kapasitede artma şeklinde olumlu etki gözlenmiştir. Yapılan çalışmalarda nöbet artışı % 5.9 -12.7 arasında bildirilmiştir (4,6,15).

LTG tedavisi altındaki özellikle nörolojik bozukluğu ve mental retardasyonu olan çocukları içeren çalışmalarda bazı olgularda davranış, öğrenme, ilgi ve dikkat gibi mental fonksiyonlarda olumlu etkiler olduğu bildirilmiş ve bunun direkt nöbet kontrolü ile ilişkili görünmediği belirtilmiştir (1,3,9,16,19). Bizim olgularımızda da toplam 10 (% 38,4) olguda ilgide ve performansda artış, mental işlevlerde düzelme dikkati çekmiştir, bu olguların 5'inde bu olumlu etki nöbet kontrolü ile birlikte. Bazı çalışmalarda tanımlanan bu iyilik halinin direkt nöbet kont-

rolü ile ilişkili olup olmadığı açık değildir, LTG'nin interiktal deşarjlar üzerine supresan etkisi ile veya bunlardan bağımsız olarak psikotropik etkisi ile ilişkili olabileceği de düşünülmüştür (7,19). Lamotrigine'in literatürde bildirilen ve bizim çalışmamızda da gözlediğimiz davranış, öğrenme ve mental parlama gibi olası psikotropik etkisinin açıklığa kavuşması için ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Çalışmamızda, çocukluk çağı dirençli epilepsilerinde Lamotrigine'in diğer antiepileptik ilaçlara ek olarak kullanıldığında iyi tolere edilebilen, umut verici olumlu etki gösteren yeni bir antiepileptik ilaç olduğu kanısına varılmıştır. Çalışma uzun süreli etkinliğin belirlenmesi amacıyla halen devam etmektedir. Uzun süreli, kontrollü çalışmalar ve monoterapi çalışmaları ile LTG çocukluk epilepsisinde etkinliği konusunda daha ayrıntılı bilgi edinmemiz mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- Besag FMC, Wallace SJ, Dulac O et al: Lamotrigine for the treatment of epilepsy in childhood. *J. Pediatr* 1995; 127: 991-97.
- 2- Binnie CD. The efficacy of lamotrigine. *Rev Contemp Pharmacother.* 1994; 5(2):115-122.
- 3- Buchanan N: The efficacy of lamotrigine on seizure control in 34 children, adolescents and young adults with intellectual and physical disability. *Seizure* 1995; 4(3): 233-6. (abstract)
- 4- Dulac O. The use of lamotrigine in children. *Rev Contemp Pharmacother.* 1994; 5:133-139.
- 5- Dulac O, Withers RM and Yuen AWC. Add-on lamotrigine in pediatric patients with treatment resistant epilepsy. *Epilepsia* 1991, 32(suppl 3): 10.
- 6- Fitton A and Goa KL. Lamotrigine :An update of its pharmacology and therapeutic use in epilepsy. *Drugs* 1995, 50(4): 691-713.
- 7- Gibbs J, Appleton RE, Rosenbloom L, et al. Lamotrigine for intractable childhood epilepsy: a preliminary communication. *Dev Med Child Neurol* 1992; 34: 368-371.
- 8- Goa KL, Ross RS and Chrisp P: Lamotrigine: a review of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs* 1993; 46(1):152-176.
- 9- Hosking G, Spencer S and Yuen AWC : Lamotrigine in children with severe developmental abnormalities in a pediatric population with refractory seizures. *Epilepsia* 1993, 34(suppl 6): 42.
- 10- Leach MJ, Marden CM and Miller AA: Pharmacological studies on lamotrigine, a novel potential antiepileptic drug: II. Neurochemical studies on the mechanism of action. *Epilepsia* 1986; 27:490-497.
- 11- Mims J, Ritter FJ, Dren AT et al: Compassionate plea use of Lamotrigine in children with incapacitating and/or life threatening epilepsy. *Epilepsia* 1992; 33 (suppl 2) :83
- 12- Oller LFV, Russi A, Oller Daurella L. Lamotrigine in the Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 1991,32(suppl 1) :58.
- 13- Peck AW: Clinical pharmacology of lamotrigine. *Epilepsia* 1991; 32(suppl 2) S9-S12.
- 14- Pellock JM: The clinical efficacy of lamotrigine as an antiepileptic drug. *Neurology* 1994;44(suppl 8): S29-S35.
- 15- Schlumberger E, Chavez F, Palacios L, Rey E, Palot N, Dulac O. Lamotrigine in the treatment of 120 children with epilepsy. *Epilepsia* 1994, 35:369-367.
- 16- Smith D et al: Outcomes of add-on treatment with lamotrigine in partial epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34(2): 312-322.
- 17- Timmings PL, Richens A. Lamotrigine as an add-on drug in the management of Lennox-Gastaut syndrome. *Eur Neurol* 1992; 32:305-307.
- 18- Timmings PL, Richens A.: Lamotrigine in primary generalized epilepsy. *Lancet* 1992, 339:1300-1301.
- 19- Uverbrant P and Bauziene R: Intractable epilepsy in children. The efficacy of lamotrigine treatment, including non-seizure related benefits. *Neuropediatrics* 1994 25 (6): 284-289.
- 20- Yuen AWC, Rafter JEM. Lamotrigine (lamictal) as add-on therapy in pediatric patients with treatment resistant epilepsy-an overview. *Epilepsia* 1992; 33 (suppl 3): 82-83.