

Epilepsi Tedavisinde Klasik ve Yeni Antiepileptik İlaç Seçimi

Choosing Old and New Antiepileptic Drugs in Epilepsy Treatment

Semai Bek, Tayfun Kaşıkçı, Güray Koç, Gençer Genç, Zeki Gökçil, Zeki Odabaşı

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Turk Norol Derg 2009;15:71-77

ÖZET

Amaç: Son dönemdeki çalışmalar incelendiğinde, epilepside alternatifsiz olarak kullanılan klasik antiepileptik ilaçlar son 2 dekad içerisinde yerlerini yeni antiepileptik ilaçlara teslim ediyor görünmektedir. Bu çalışmaların saha pratiğini yansıtıp yansıtmadığını değerlendirmek amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: 2001-2007 yılları arasında polikliniğimize epilepsi tanısı ile başvuran hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Toplam 1358 hasta verisi değerlendirildi. Bin yüz yirmi (%82) hasta tekli, 238 (%18) hasta çoklu antiepileptik ilaç tedavisi kullanmaktaydı. Tedavi başlangıç tarihine göre gruplandırıldığında; 2000-2007 yıllarında ilaç başlanan 603 hastanın 552 (%86)'si klasik, 92 (%14)'si yeni; 1995-1999 yıllarında ilaç başlanan 483 hastanın 467 (%95)'si klasik, 24 (%5)'ü yeni; 1994 ve öncesinde ilaç başlanan 272 hastanın 270 (%99)'i klasik, 3 (%1)'ü yeni ilaç kullanmaktaydı.

Yorum: Tekli antiepileptik ilaç kullanan hastaları, tedaviye başlanma tarihlerine göre gruplandırdığımızda; yeni antiepileptik ilaçların kullanım oranlarının %10'lara doğru artış gösterdiğini görmekteyiz, ancak yine de klasik antiepileptik ilaçlar tedavi seçiminde halen ilk sırada yer almaktadır. Çoklu antiepileptik ilaç tedavisi altında olan hastalarda ise yeni antiepileptik ilaçların son yıllarda kombine tedavide klasik ilaçlara ek olarak kullanılmasında belirgin oranda artış izlenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Antiepileptik ilaçlar, epilepsi, tedavi.

ABSTRACT**Choosing Old and New Antiepileptic Drugs in Epilepsy Treatment****Semai Bek, Tayfun Kaşıkçı, Güray Koç, Gençer Genç, Zeki Gökçil, Zeki Odabaşı**

Department of Neurology, Gulhane Military Medicine Academy, Ankara, Turkey

Objective: According to recent studies old antiepileptic drugs used without alternative in the treatment of epilepsy, seems to leave their place to new antiepileptic drugs during last two decades. The present study aimed to investigate whether the results of those studies hold any truth in clinical practice.

Patients and Methods: Medical records of patients that present to our clinic with the diagnosis of epilepsy between 2001 and 2007 were investigated retrospectively.

Results: Data on 1358 patients were evaluated. Among them, 1120 (82%) patients had monotherapy and 238 (18%) patients had polytherapy. The results were grouped by initial treatment dates: 552 of 603 (86%) patients used old antiepileptic drugs and 92 (14%) used new antiepileptic drugs between 2000 and 2007; 467 of 483 (95%) patients used old antiepileptic drugs and 24 (5%) used new antiepileptic drugs between 1995 and 1999; 270 of 272 (99%) used old antiepileptic drugs and 3 (1%) used new antiepileptic drugs prior to 1994.

Conclusion: When the patients that received monotherapy were grouped by initial treatment dates the rate of new antiepileptic drug use was 10%, although old antiepileptic drugs were still the first choice. There was a significant increase in the use of new antiepileptic drugs as adjuvant treatment in patients with polytherapy in the last years.

Key Words: Anticonvulsants, epilepsy, therapeutics.

GİRİŞ

Epilepsi toplumda sık görülen bir hastalık olup, beyin damar hastalıklarından sonra en sık görülen nörolojik hastalık olarak sınıflandırılmaktadır. 1990 yılına kadar yalnızca 6 klasik ilaç (karbamazepin, etosüksimid, fenobarbital, valproik asit, fenitoin, primidon) epilepsi tedavisi için kullanılabilirken, 10 yeni ilacın (vigabatrin, felbamat, gabapentin, lamotrijin, topiramet, tiagabin, okskarbazepin, levetirasetam, zonisamid, pregabalın) faz III çalışmalarının tamamlanmasıyla tedavi seçenekleri artmıştır (Tablo 1) (1,2). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve İngiltere’de yeni antiepileptik ilaçlar (AEİ)’in kullanımı ile ilgili tedavi reh-

berleri geliştirilmiştir (3-6). Son dönemdeki çalışmalar incelendiğinde; epilepside alternatif olarak kullanılan klasik AEİ’ler son 2 dekad içerisinde yerlerini yeni AEİ’lere teslim ediyor görünmektedir (2,7,8). Yalnızca ilaç etkinlik çalışmalarından çıkan bu sonucun ülkemizde gerçek saha pratiğini yansıtmadığını düşünmekteyiz. Bu amaçla retrospektif olarak yıllar içerisinde AEİ seçimini değerlendiren bu çalışma planlanmıştır.

HASTALAR ve YÖNTEM

2001-2007 yılları arasında, başka merkezler tarafından konulan epilepsi tanısı ile ilaç tedavisi altında olan ve po-

Tablo 1. Antiepileptik ilaçların kullanılmaya başlanma tarihleri

| Klasik antiepileptikler | Yıl | Yeni antiepileptikler | Yıl |
|-------------------------|------|-----------------------|------|
| Fenobarbital | 1912 | Okskarbazepin | 1990 |
| Fenitoin | 1938 | Vigabatrin | 1990 |
| Primidon | 1952 | Lamotrijin | 1991 |
| Etosüksimid | 1958 | Gabapentin | 1992 |
| Karbamazepin | 1963 | Felbamat | 1993 |
| Valproik asit | 1967 | Zonisamid | 1995 |
| | | Topiramet | 1996 |
| | | Tiagabin | 1997 |
| | | Levetirasetam | 2000 |
| | | Pregabalın | 2003 |

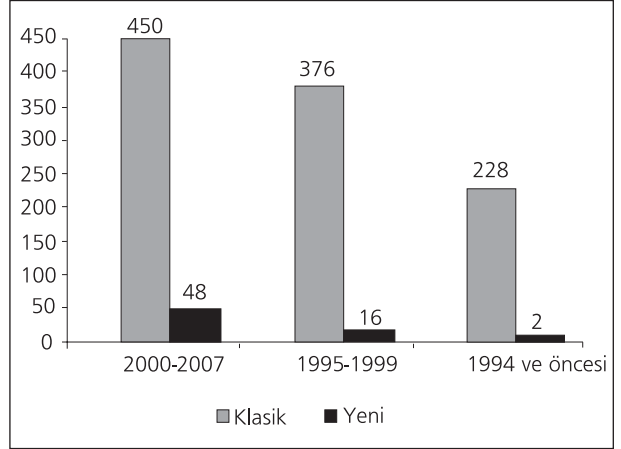
likliniğimize askerlik hizmeti için hakkında karar verilmek üzere yönlendirilen hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi (9). İlaç başlanma tarihleri, klasik ve yeni AEİ kullanımı, monoterapi ve politerapi uygulamasına göre hastalar gruplandırıldı. Yıllara göre kullanılan AEİ seçimleri karşılaştırmalı olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Toplam 1358 hastanın verileri değerlendirildi. Hasta verileri ilaç başlanma tarihlerine göre 1994 yılı ve öncesi, 1995-1999 yılları arası ve 2000-2007 yılları arası olarak gruplandırıldı. Kullanılan tedavi şemasına göre ise monoterapi ve politerapi alan hastalar ve klasik ve yeni AEİ alan hastalar olarak gruplandırıldı.

Bin yüz yirmi (%82) hasta tekli, 238 (%18) hasta çoklu AEİ tedavisi kullanmaktaydı. Tedavi başlangıç tarihine göre gruplandırıldığında; 2000-2007 yılları arasında ilaç başlanan 603 hastanın 552 (%86)'sinin klasik, 92 (%14)'sinin yeni; 1995-1999 yılları arasında ilaç başlanan 483 hastanın 467 (%95)'sinin klasik, 24 (%5)'ünün yeni; 1994 yılı ve öncesinde ilaç başlanan 272 hastanın 270 (%99)'ünün klasik, 3 (%1)'ünün yeni ilaç kullandığı saptandı.

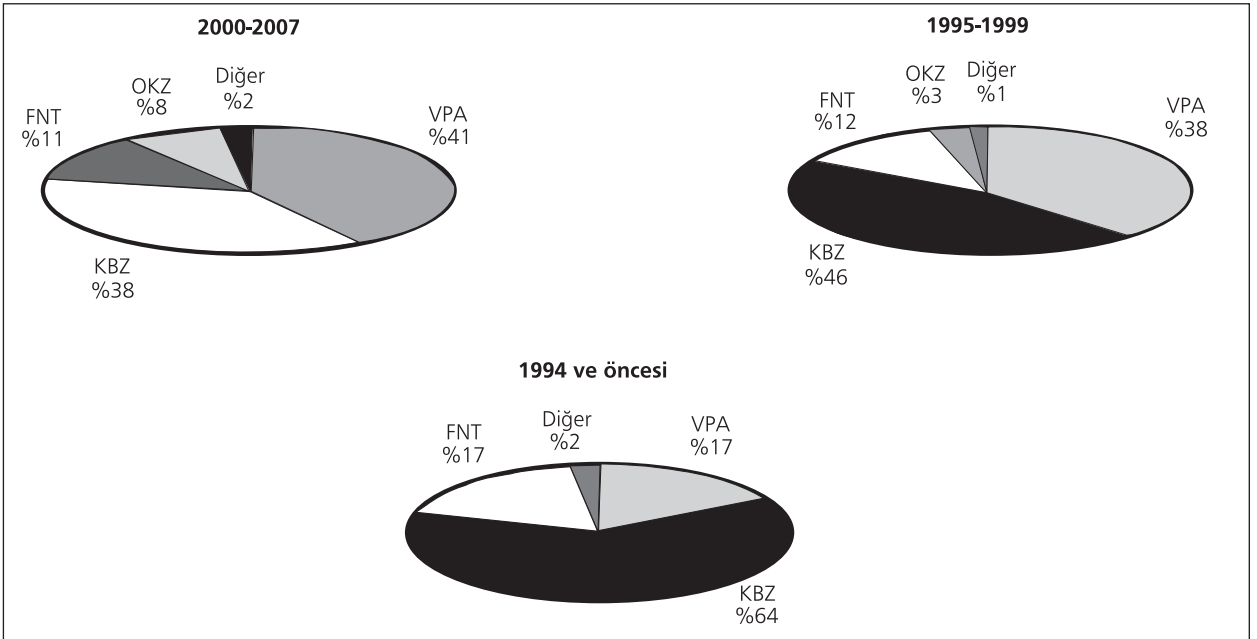
Tekli AEİ kullanan hastalar yıllara göre gruplandırıldığında 2000-2007 yılları arasında ilaç başlanan 498 hastanın 450 (%90)'sinin klasik, 48 (%10)'ünün yeni; 1995-1999 yılları arasında ilaç başlanan 392 hastanın 376 (%96)'sının klasik, 16 (%4)'sının yeni; 1994 yılı ve öncesinde ilaç başlanan 230 hastanın 228 (%99)'ünün klasik, 2 (%1)'sinin yeni ilaç kullanmakta olduğu saptandı (Şekil 1).



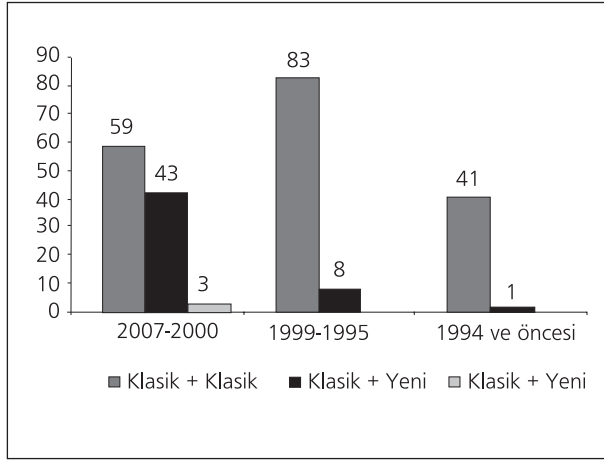
Şekil 1. Monoterapi hastalarında, ilaç başlanma tarihine göre klasik ve yeni antiepileptik ilaç kullanan hasta sayıları.

Monoterapiye hangi AEİ'lerin ilk seçenek olarak tercih edildiğine bakıldığında; 2000-2007 yılları arasında %41 valproik asit, %38 karbamazepin, %11 fenitoin, %8 okskarbazepin ve %2 diğer (4 lamotrijin, 3 levetirasetam, 2 fenobarbital, 2 topiramet) AEİ'lerin; 1995-1999 yılları arasında %46 karbamazepin, %38 valproik asit, %12 fenitoin, %3 okskarbazepin ve %1 diğer (4 lamotrijin, 1 primidon) AEİ'lerin; 1994 yılı ve öncesinde ise %64 karbamazepin, %17 valproik asit, %17 fenitoin ve %2 diğer (2 okskarbazepin, 1 primidon, 2 fenobarbital) AEİ'lerin başlandığı izlendi (Şekil 2).

Politerapiye 2000-2007 yılları arasında ilaç başlanan 105 hastanın 59 (%56)'unun klasik + klasik, 43



Şekil 2. Monoterapi kullanan hastalarda, ilaç başlanma tarihine göre kullanılan etken madde oranları (VPA: Valproik asit, KBZ: Karbamazepin, FNT: Fenitoin, OKZ: Okskarbazepin).



Şekil 3. Politerapi kullanan hastalarda, ilaç başlanma tarihine göre kombinasyon seçimleri.

(%41)'ünün klasik + yeni, 3 (%3)'ünün yeni + yeni; 1995-1999 yılları arasında ilaç başlanan 91 hastanın 83 (%91)'ünün klasik + klasik, 8 (%9)'ünün klasik + yeni; 1994 yılı ve öncesi ilaç başlanan 42 hastanın 41 (%98)'inin klasik + klasik, 1 (%2)'inin klasik + yeni AEİ kullandığı saptandı (Şekil 3).

TARTIŞMA

Epilepsinin uluslararası literatürde prevalansı %0.5-1'dir (10). Yapılan çalışmalarda Türkiye'de epilepsi prevalansı 7-12.2/1000 olarak bulunmuştur (11-13). 1990'lı yılların başında yeni AEİ'lerin kullanıma girmesiyle tedavi seçenekleri artmıştır. Epilepsi tedavisinin hedefleri üç seviyede belirlenmiştir: Nöbet kontrolü, epilepsi kontrolü ve epileptogenez sürecinin tersine çevrilmesi veya epilepsi kürü. Nöbet kontrolü AEİ'nin etkinliği ve nöbetlerde tatmin edici azalma (sıklık ve/veya şiddet) anlamına gelmektedir. Epilepsi kontrolü ise nöbet kontrolünün de ötesinde AEİ etkinliğini göstermektedir ve kolay bir AEİ tedavi rejimi ile AEİ yan etkisi olmaksızın nöbet kontrolü anlamına gelmektedir. Epileptogenezin tersine çevrilmesi ise günümüzde medikal tedavi ile sağlanamamakta ancak belirli olgularda cerrahi tedavi ile sağlanabilmektedir (14,15). İlaç seçiminde etkili olan kriterler Tablo 2'de sunulmuştur (16).

AEİ'ler değişik nöbet tiplerine karşı etki spektrumunda değişkenlik gösterir. Klasik AEİ'ler arasında sadece valproik asit, benzodiazepinler ve fenobarbital geniş etki spektrumludur. Yeni AEİ'lerden lamotrijin, topiramet ve zonisamid diğerlerine göre daha geniş etki spektrumuna sahiptir ve daha iyi tolere edilebilir (17). Karbamazepin, fenitoin, okskarbazepin, vigabatrin, tiagabin ve gabapentin dar etki spektrumludur (18). Randomize kontrollü çalışmalarda yeni AEİ'lerin daha iyi tolere edilebildikleri belirtilmiştir (19). Tıpkı klasik AEİ'lerde olduğu gibi yeni AEİ'lerde de yan etki profili çeşitlidir ve hastaların bireysel özelliğine göre ilaç seçimini etkilemektedir. Örneğin; ga-

Tablo 2. Epilepside ilaç seçiminde ana faktörler

- Değişik nöbet tiplerine ve epilepsi sendromlarına karşı etki spektrumu
- Etkasite
- Yan etki profili
- Etkileşim potansiyeli
- Kullanım kolaylığı
- Komorbidite
- Maliyet

bapentin kilo alımına, topiramet ise kilo kaybına neden olur ve hastanın kilolu veya zayıf olmasına göre öncelikle düşünülebilir (20). Sistemik yan etkiler dikkatlice değerlendirilmeli ve yeni AEİ'lerin de klasik AEİ'lerde olduğu gibi trombositopeni benzeri yan etkilerinin bulunduğu bilinmelidir (16,21).

AEİ'ler uzun süre ve bazen kombine şekilde kullanıldıkları için ilaç etkileşimleri klinik seyirde önem taşımaktadır. Klasik AEİ'lerin metabolizmaları induksiyon ve inhibisyona kolaylıkla maruz kaldıkları için sıklıkla ilaç etkileşimine girer (22). Karbamazepin, fenitoin ve barbitüratlar enzim indukleyicisi, valproik asit ise enzim inhibitörüdür. Yeni ilaçlar azalmış etkileşim potansiyeli ile avantaj sunmaktadır (23). Gabapentin, levetirasetam ve vigabatrin esas olarak üriner sistemden atılır ve kinetikleri komedikasyondan etkilenmez ve bunun da ötesinde bu ilaçlar birlikte alınan diğer ilaçların serum seviyelerine az etkide bulunur veya hiç etkide bulunmaz (16). Tiagabin, lamotrijin, zonisamid de diğer ilaçların farmakokinetiğine az etkide bulunur veya hiç bulunmaz. Okskarbazepin, felbamet ve topiramet, oral kontraseptiflerin metabolizmasını stimüle edebilir. Tiagabin, lamotrijin, okskarbazepin, topiramet ve zonisamidin biyotransformasyonu enzim indukleyici AEİ'ler ile hızlanır, lamotrijinin metabolizması valproik asit ile inhibe olur (23).

Bütün klasik AEİ'lerin teratojenik etkisi olduğu gösterilmiştir. Lamotrijin hariç yeni AEİ'lerin teratojenik etkilerinin olup olmadığını belirleyecek yeterli sayıda çalışma yoktur. Monoterapi ve etkili en düşük dozda tedavi teratojenite riskini azaltmaktadır. Karbamazepin, valproik asit ve lamotrijine göre teratojenite açısından daha az riskli bulunmuştur. Lamotrijinin de teratojenitesi valproik asite göre daha düşük bulunmuştur (24,25).

İlaç kullanım kolaylığı hasta uyumu açısından önemlidir. Geniş etki spektrumu aktivitesi, yüksek yanıt oranı, iyi tolerabilite, ilaç etkileşiminin olmaması kullanım kolaylığı açısından yararlı özelliklerdir. Ayrıca kinetik özellikleri (günlük kullanım sayısı), hızlı doz titrasyonu diğer önemli özelliklerdir. Yeni AEİ'lerin çoğu günde iki kez, bazıları

Tablo 3. Antiepileptik ilaçların özellikleri

| | Hızlı klinik iyileşme | Geniş spektrum | Paradoksal etkisi olmayanlar | Nadir idiyosinkratrik yan etki | Nadir ciddi kronik yan etki | Günlük kullanımını 1-2 kez olanlar | İlaç etkileşimi olmayanlar |
|-------------------------------------|-----------------------|----------------|------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|----------------------------|
| Klasik antiepileptik ilaçlar | | | | | | | |
| Karbamazepin | _1 | - | _2 | _3 | _4 | +5 | - |
| Valproik asit | +6 | + | + | _7 | _8 | +5 | - |
| Fenitoin | + | - | _9 | _10 | _11 | + | - |
| Fenobarbital | + | + | + | _10 | _12,13 | + | - |
| Etosüksimid | + | - | + | + | + | + | - |
| Primidon | + | + | + | _10 | _12,13 | + | - |
| Yeni antiepileptik ilaçlar | | | | | | | |
| Felbamat | - | + | + | _14 | + | + | - |
| Gabapentin | + | - | _15 | + | + | - | + |
| Lamotrijin | - | + | _16 | _10 | + | + | - |
| Okskarbazepin | + | - | _17 | _10 | _4 | + | - |
| Tiagabin | - | - | _18 | + | + | _19 | - |
| Topiramet | - | + | + | + | _20 | + | - |
| Vigabatrin | + | - | _21 | _22 | _23 | + | +24 |
| Zonisamid | - | + | + | _25 | _26 | + | - |
| Levetirasetam | + | + | + | + | + | + | + |
| Pregabalin | + | - | _15 | + | + | + | + |

¹ Uzun titrasyon zamanı hızlı klinik iyileşmeye izin vermez.

² Juvenil miyoklonik epilepsili hastalarda ve sentrotemporal dikenli selim çocukluk çağı epilepsisinde.

³ Döküntü, Stevens-Johnson sendromu, lökopeni, aplastik anemi.

⁴ Hiponatremi.

⁵ Sadece yavaş salımlı formları.

⁶ Özellikle jeneralize nöbeti olan hastalarda.

⁷ Karaciğer yetmezliği (2 yaşından küçük çocuklarda daha sık), pankreatit, trombositopeni.

⁸ Kilo artışı, saç dökülmesi.

⁹ Progresif miyoklonik epilepsili hastalarda miyoklonus artırır.

¹⁰ Döküntü, Stevens-Johnson sendromu.

¹¹ Hirsutizm, jinjiva hiperplazisi, yüzün kabalaşması.

¹² Kognitif yıkım.

¹³ Bağımlılık.

¹⁴ Aplastik anemi, karaciğer yetmezliği.

¹⁵ Miyoklonusu indükler.

¹⁶ İnfantın ciddi miyoklonik epilepsisinde lamotrijin miyoklonik jerkleri indükler.

¹⁷ Juvenil miyoklonik epilepsili hastalarda miyoklonus artabilir.

¹⁸ Nonkonvülsif status epileptikus gelişir.

¹⁹ Günde 3 kez kullanılması öneriliyor ancak çalışmalar günde 2 kez kullanılmasının benzer etkiye sahip olduğunu gösteriyor.

²⁰ Anoreksi ve kilo kaybı, böbrek taşı.

²¹ Miyoklonusu artırır.

²² Görme alanı defekti, depresyon, psikoz.

²³ Görme alanı defekti.

²⁴ Fenitoin seviyesini çelişkili olarak %15-30 azalttığı gösterilmiş.

²⁵ Döküntü, agranülositoz, aplastik anemi.

²⁶ Böbrek taşı, çocuklarda oligohidrozis.

günde bir kez bile verilebilir (26). Ayrıca komorbidite de ilaç seçiminde dikkate alınan bir faktördür. Örneğin; birçok AEİ akut intermittant porfiride atakları sıklaştırma nedeniyle kontrendikedir ve gabapentin gibi bu tür yan etkisi olmayan bir ilaç bu hastalarda avantajlı olabilir (27). AEİ'lerin klinik yanıt hızları, etki spektrumları, yan etkileri, günlük kullanım sıklıkları ve ilaç etkileşimleri Tablo 3'te özetlenmiştir (1,14,28-30).

Çalışma sonuçlarımızda tekli AEİ kullanan hastalar, tedaviye başlanma tarihlerine göre gruplandırıldığında; 1995 yılı öncesinde yeni AEİ'ler henüz kullanılmaya başlandığı dönemde %1 sıklıkla tercih edilirken, 2000 yılından sonra tedavi başlanan hastalarda bu oranın %10'lara çıktığı görülmektedir. Benzer şekilde İngiltere'de de yeni AEİ reçete edilme oranı 1991 yılında %0-1 iken, 2002 yılında %20'ye çıkmıştır (31). SANAD çalışmasının A kolunda parsiyel epilepsili hastalarda karbamazepin, lamotrijin, topiramet, gabapentin ve okskarbazepinin etkinliği araştırılmış ve tedavi başarısızlığı açısından lamotrijin, karbamazepin, gabapentin ve topiramata karşı üstün bulunmuş, okskarbazepine karşı üstün bulunmamıştır. Bir yıllık remisyonunda ise karbamazepin gabapentinden anlamlı şekilde üstün bulunmuş, ancak lamotrijin, topiramet ve okskarbazepine karşı anlamlı üstünlüğü bulunmamıştır (32). SANAD çalışmasının B kolunda ise jeneralize ve sınıflanamayan epilepsili hastalarda valproik asit, lamotrijin ve topiramet karşılaştırılmış ve valproik asit topiramattan daha iyi tolere edilebilir ve lamotrijinden daha etkili olarak bulunmuştur (33).

Çalışmamızda yıllara göre tercih edilen etken molekül açısından incelendiğinde, 1980 yılından 2007 yılına doğru monoterapide karbamazepin hakimiyetinin yerini valproik asite bıraktığı gözlenmiştir.

Çoklu AEİ tedavisi altında olan hastalarda ise yeni AEİ'lerin son yıllarda kombine tedavide klasik ilaçlara ilaveten kullanılmasında belirgin oranda artış vardır. Yeni tanı koyulmuş bir hastaya klasik AEİ ile tedaviye başlandığında %50'sinde tedavinin başlanması ile nöbet kontrolü sağlanırken, %20-30'unda doz artırılması veya başka bir klasik AEİ ile tedavi değiştirildiğinde nöbet remisyonu sağlanmaktadır. %20-30'u ise klasik AEİ'lerden fayda görmemektedir (2). Klasik AEİ ile tedaviden fayda görmeyen hastalara ek olarak yeni AEİ eklendiğinde, hastaların %20-50'sinde nöbet sıklığında en az %50 azalma gözlenmiştir (16). Bu bilgi bizim bulgularımızla uyumludur. Yeni tanı koyulmuş epilepsinin tedavisinde yeni AEİ'lerin klasik AEİ'lere üstünlüğü gösterilememiştir (16). ABD ve İngiltere tedavi rehberleri klasik AEİ ile tedaviden fayda görmeyen hastalara ek ilaç olarak yeni AEİ eklenmesini önermelerine rağmen yeni tanı koyulmuş epilepsinin tedavisinde fikir ayrılığı içindedirler. ABD tedavi rehberi, yeni tanı koyulmuş epilepside klasik veya hastanın bireysel özelliklerine göre yeni AEİ başlanmasını önerirken, İngiltere tedavi

rehberi ancak hastanın klasik AEİ'den fayda görmemesi veya kontrendike olması durumunda yeni AEİ kullanmasını önermiştir (2).

Bu retrospektif değerlendirmenin sonucunda; yeni AEİ'ler değişik etki mekanizmaları ve düşük yan etki profillerine sahip olmalarına, her geçen gün yeni bir nöbet tipinde ruhsatlandırılmalarına rağmen klasik AEİ'lerin yerini henüz alamamış ve uzun bir süre de alamayacak gibi görünmektedir (14,16,34,35). Saha pratiği değerlendirildiğinde yeni ilaçların daha maliyetli olması, teratojenitelerinin tam olarak bilinmemesi, klasik AEİ'lere üstünlüklerinin karşılaştırmalı çalışmalarla gösterilmemeleri ve muhtemelen nöbet kontrolü amacıyla ilaç başlayan hekimin, "en güvenli yol, bildiğim yoldur" prensibi ile gerek etki, gerekse yan etkilerini daha çok bildiği ilaçları öncelikle tercih etmesi bu sonuca neden olmaktadır. Ancak bulgularımızı değerlendirdiğimizde kombine tedavide, yeni AEİ'lerin klasik AEİ'lere ek olarak kullanılmasının saha pratiğinde kabul gördüğü izlenimi alınmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Onat F, Eşkazan E. Antiepileptik ilaçlar. Bora İ, Yeni SN, Gürses C (editörler). *Epilepsi*. İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2008:595-607.
2. Beghi E. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs: Comparison of two recent guidelines. *Lancet Neurol* 2004;3: 618-21.
3. French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new onset epilepsy. *Neurology* 2004; 62:1252-60.
4. French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment of refractory epilepsy. *Neurology* 2004; 62:1261-73.
5. National Institute for Clinical Excellence. Newer drugs for epilepsy in adults. www.nice.org.uk/Docref.asp?d=110081 (accessed Aug 31, 2004).
6. National Institute for Clinical Excellence. Newer drugs for epilepsy in children. www.nice.org.uk/Docref.asp?d=113359 (accessed Aug 31, 2004).
7. Bialer M. The pharmacokinetics and interactions of new antiepileptic drugs: An overview. *Ther Drug Monit* 2005;27:722-6.
8. Tomson T. Drug selection for the newly diagnosed patient: When is a new generation antiepileptic drug indicated? *J Neurol* 2004;251:1043-9.
9. Bek S, Gökçil Z. Epilepsi ve askerlik. *Epilepsi* 2007;13:12-6.
10. Hauser WA, Hesdorffer DC. *Epilepsy: Frequency, Causes and Consequences*. New York: Demos Publications, 1990.
11. Karaagac N, Yeni SN, Senocak M, Bozluoçay M, Savrun FK, Ozdemir H, et al. Prevalence of epilepsy in Silivri, a rural area of Turkey. *Epilepsia* 1999;40:637-42.
12. Aziz H, Guvener A, Akhtar SW, Hasan KZ. Comparative epidemiology of epilepsy in Pakistan and Turkey: Population-based studies using identical protocols. *Epilepsia* 1997;38:716-22.

13. Calisir N, Bora I, Irgil E, Boz M. Prevalence of epilepsy in Bursa city center, an urban area of Turkey. *Epilepsia* 2006; 47:1691-9.
14. Steinhoff BJ, Hirsch E, Mutani R, Nakken KO. The ideal characteristics of antiepileptic therapy: An overview of old and new AEDs. *Acta Neurol Scand* 2003;107:87-95.
15. Erdoğan E, Gökçil Z, Akın R, Ünay B, Bulakbaşı N, Okan S (GATA Epilepsi Cerrahi Grubu). Çocuk ve yetişkinlerde GATA epilepsi cerrahisi tecrübesi. 24. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi. Kongre Kitabı Antalya 16-20 Mayıs 2007 p.36.
16. Perucca E. Marketed new antiepileptic drugs: Are they better than old-generation agents? *Ther Drug Monit* 2002;24:74-80.
17. Perucca E. The spectrum of the new antiepileptic drugs. *Acta Neurol Belgica* 1999;99:231-8.
18. Perucca E, Gram L, Avanzini G, Dulac O. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsia* 1998;39:5-17.
19. Gatti G, Bonomi I, Jannuzzi G, Perucca E. The new antiepileptic drugs: Pharmacological and clinical aspects. *Curr Pharmacol Design* 2000;6:617-38.
20. Perucca E. Clinical pharmacology and therapeutic use of the new antiepileptic drugs. *Fundam Clin Pharmacol* 2001;15:405-17.
21. Ural AU, Avcu F, Gokcil Z, Nevruz O, Cetin T. Leucopenia and thrombocytopenia possibly associated with lamotrigine use in a patient. *Epileptic Disord* 2005;7:33-5.
22. Perucca E. Established antiepileptic drugs. In: Brodie MJ, Treiman DM (eds). *Modern Management of Epilepsy*, Baillière's Clinical Neurology. Vol. 5. London: Baillière-Tindall, 1996:693-722.
23. Perucca E. The clinical pharmacokinetics of the new antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1999;40:7-13.
24. Eroğlu E, Gökçil Z, Bek S, Ulaş UH, Odabaşı Z. Pregnancy and teratogenicity of antiepileptic drugs. *Acta Neurol Belg* 2008; 108:53-7.
25. Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: A prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:193-8.
26. Perucca E, Dulac O, Shorvon S, Tomson T. Harnessing the clinical potential of antiepileptic drug therapy: Dosage optimisation. *CNS Drugs* 2001;15:609-21.
27. Perucca E. The new generation of antiepileptic drugs: Advantages and disadvantages. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42:531-43.
28. Huppertz HJ, Feuerstein TJ, Schulze-Bonhage A. Myoclonus in epilepsy patients with anticonvulsive add-on therapy with pregabalin. *Epilepsia* 2001;42:790-2.
29. Gatti G, Bartoli A, Marchiselli R, Michelucci R, Tassinari CA, Pisani F. Vigabatrin-induced decrease in serum phenytoin concentration does not involve a change in phenytoin bioavailability. *Br J Clin Pharmacol* 1993;36:603-6.
30. Sennoune S, Bonneton J, Genton P, Dravet C, Roger J, Mesdjian E. Interactions between vigabatrin and standard antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1994;35:65.
31. Perucca E. NICE guidance on newer drugs for epilepsy in adults. *BMJ* 2004;328:1273-4.
32. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: An unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:1000-15.
33. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine or topiramate for generalised and unclassified epilepsy: An unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:1016-26.
34. Ben-Menachem E. New antiepileptic drugs and non-pharmacological treatments. *Curr Opin Neurol* 2000;13:165-70.
35. Sabers A, Gram L. Drug treatment of epilepsy in the 1990s. Achievements and new developments. *Drugs* 1996;52:483-93.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Yrd. Doç. Dr. Semai Bek

Gülhane Askeri Tıp Akademisi

Nöroloji Anabilim Dalı

06018 Etlik, Ankara/Türkiye

E-posta: semaipek@yahoo.com

geliş tarihi/received 06/02/2009

kabul ediliş tarihi/accepted for publication 17/02/2009