

Çocuklardaki tedaviye dirençli konvülziyonlarda yeni antiepileptik ilaçlar

Dr.Hamza KARABİBER*, Dr.Cengiz YAKINCI*, Dr.Sabit ŞAHİN*

Çocukluk çağında prognozlarının kötülüğü ile bilinen West Sendromu, Lennox-Gestaut Sendromu ve çocukluk çağı miyoklonik epilepsisi gibi epileptik sendromların tedavisi sorun oluşturmaktadır. Bu amaçla kullanılan araştırma safhasındaki ilaçların yanısıra, klinik uygulamaya sunulan dört ilaç genel bir kabul görmüştür. Santral sinir sistemindeki nörotransmitterler yolu ile etki gösteren Felbamate, Gabapentin, Lamotrigine ve Vigabatrin ile ilgili olarak yapılan klinik çalışmalarda, hastaların %20-60'ında nöbet sıklığında %50'den fazla azalma gösterilirken, %7 vakada nöbetleri tamamen önledikleri gösterilmiştir. Bu ilaçların ortak bir dezavantajları maliyetlerinin yüksek oluşlarıdır. [Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 2(1):114-119,1995]

Anahtar Kelimeler: Tedaviye dirençli konvülziyonlar, Felbamate, Gabapentin, Lamotrigine, Vigabatrin.

New antiepileptic drugs in intractable seizures in childhood

The childhood intractable seizures: West Syndrome, Lennox-Gestaut Syndrome and childhood myoclonic epilepsy are entities with poor prognosis. Four new antiepileptic drugs presented in this review are generally accepted as alternative drugs for these. Felbamate, Gabapentin, Lamotrigine and Vigabatrin show their activity on neurotransmitters in the central nervous system. Generally, they reduce the frequency of seizures more than 50% in 20-60% of patients, and stop the seizures in 7% of patients. The common disadvantage of these drugs is high cost. [Journal of Turgut Özal Medical Center 2(1):114-119,1995]

Key Words - Intractable seizures, Felbamate, Gabapentin, Lamotrigine, Vigabatrin.

Anormal nöron deşarjı olarak tanımlayabileceğimiz konvülziyon, sinapslarda impuls iletimini kolaylaştıran faktörlerin, impuls iletimini baskılayan etkenlere üstünlük sağlayarak, ganglion hücrelerinde, anormal deşarja neden olmaları sonucu ortaya çıkan süreçtir. Erken çocukluk döneminde santral sinir sisteminin immatür olması, konvülziyona yatkınlığı arttırmaktadır. Bu konvülziyonlardan metabolik kökenli olanlarda etyolojiye yönelik tedavi ile iyi sonuçlar alınabilmesine karşılık, komplike nöbetlerde tedavi sorun oluşturmaktadır.

Jeneralize nöbet ile seyirli, tedaviye dirençli konvülziyon nedenlerinin başında, West sendromu, Lennox-Gestaut sendromu ve çocukluk çağı miyoklonik epilepsisi gelmektedir.

West sendromu; infantil spazm, hipsaritmi ve mental retardasyon ile karakterize olup genellikle 4-8. aylar arasında başlar. Fleksör, ekstansör veya

mikst infantil spazm tipleri görülebilir. Tipik fleksör ('selam') nöbetinde, ani gelen ense ve gövde fleksörlerinin miyoklonik kasılması sırasında, ayaklar hızla karına doğru çekilir ve kollar bir kucaklama hareketine benzer şekilde öne kavuşur^{1,2}.

Lennox-Gestaut sendromu; EEG'de yavaş dikensi dalgalar, mental retardasyon ve tedaviye cevap vermeyen çeşitli tip konvülziyonlarla karakterizedir. Genellikle 1-6 yaşlar arasında başlar. Tonik, atipik absans, tonik-klonik ve ani postür kaybı (miyoklonik) şeklinde nöbetler görülür. Tanıda video-EEG'nin önemli olduğu hastalıkta, tedaviye erken başlanması prognoz açısından önemlidir^{1,2}.

Miyoklonik epilepsi : Vücut tonusu kaybı ve ani düşme ile birlikte olabilen, kısa süreli, simetrik kas kontraksiyonlarının görüldüğü, tekrarlayıcı nöbetler ile karakterizedir¹. Çocuklarda tanımlanan 5 tip miyoklonik epileptik sendrom vardır: Erken miyoklonik ensefalopati, infantlardaki benign

*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı - Malatya

Karabiber ve ark.

Çocuklardaki tedaviye dirençli konvülziyonlarda yeni antiepileptik ilaçlar

myoklonik epilepsi, infantlardaki ağır myoklonik epilepsi nonprogressif ensefalopatilerdeki myoklonik status, ve myoklonik astatik epilepsi. Benign myoklonik epilepsi dışında kalanların prognozları kötü ve antiepileptik tedaviye dirençlidirler³⁻⁷.

Tedaviye dirençli bu epileptik sendromlarla mücadele için, son on yılda çalışmalar oldukça hızlandırılmıştır. Geçen birkaç yıl içinde, en azından 22 araştırma amaçlı antiepileptik ilaç klinik testlere tabi tutulmuş, ancak bunlardan sadece Felbamate, Gabapentin, Vigabatrin ve Lamotrigine genel bir kabul görmüştür. Yazımızda birçok ülkede kullanıma giren, ancak ülkemizde pek bilinmeyen bu dört yeni ilaçtan bahsedeceğiz (Tablo I).

Felbamate (FBM) : Kimyasal olarak 2-phenyl-1,3-propanediol dicarbamate olan FBM, eski bir trankilizan olan meprobamate ile ilişkilidir^{8,9}. FBM'in antiepileptik etki mekanizması tam açık değildir. Ancak Na⁺ ve Ca⁺⁺ kanallarına etki ile nöbetleri bloke ettiğine dair yaygın bir kanaat vardır. Toksikolojik profili takdir edilecek düzeyde olan FBM; hayvan modellerinde maksimal elektroşok ve pentylentetrazole ile oluşturulan nöbetlerde etkin bulunmuştur¹⁰.

Klinik farmakokinetik: FBM'in günlük dozu 1200-3600 mg'dır. Bu miktar üç veya dört dozda verilir. Tabletleri 600 mg. olan FBM'in erişkinde başlama dozu genellikle 600 mg'dır. İlacın etkinlik ve toksisite durumuna göre haftada 600-1200 mg. kadar artırılabilir. Maksimal doz 3600 mg/gün'dür. Çocuklarda 15-45 mg/kg/gün hesabı ile önerilmektedir. Emilimi çok iyi olan FBM, yağda erir, suda erimez. Yarılanma ömrü 14-20 saattir. Serum proteinlerine %25-35 oranında bağlanır. Tedavi edici serum düzeyleri 20-80 mg/L'dir¹¹. FBM monoterapi için uygun bir ilaçtır. Çünkü FBM'in diğer antiepileptik ilaçlarla etkileşimi fazladır. Serum fenitoin düzeyini artırırken, karbamazepin düzeyini azaltır. Benzer şekilde valproik asit FBM düzeyini artırırken, karbamazepin FBM serum düzeyini azaltır¹².

Klinik çalışmalar: Tedaviye dirençli nöbetleri olan 314 hastada yapılan çalışmada; mevcut tedaviye ek olarak verilen FBM'in plasebo ile yapılan karşılaştırılmasında, FBM'in nöbet sıklığını anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir¹³. 28 hasta ile yapılan bir çalışmada karbamazepine ek olarak verilen FBM; plasebo ve karbamazepinin birlikte kullanımı ile karşılaştırılmış, her iki grup arasında bir fark bulunamamıştır. Bunun nedeni FBM'in karbamazepin serum düzeyini düşürmesidir¹⁴. Lennox-Gestaut sendromu tanısı ile izlenen, 4-36

yaşları arasındaki 73 hastada, genel tedavi rejimine ek olarak FBM ve plasebo verilmiş FBM kullananlarda total nöbet sıklığında %19 azalma olurken, atonik nöbet sıklığında %34 azalma tesbit edilmiştir¹⁰.

Yan etkiler: FBM bulantı, kusma, uykusuzluk, baş ağrısı, ataksi baş dönmesi gibi hafif ve geçici yan etkilere neden olur. Dozun azaltılması ile yan etkiler kaybolur. Ciddi toksisiteye neden olmaz. Diğer antikonvulzanlarla görülebilen nötropeni agranülositoz, hepatotoksisite ve ağır davranış bozuklukları gibi yan etkilere neden olmaz¹⁰.

Gabapentin (GBP): Kimyasal adı 1(aminometil)sikloheksan asetik asittir. GABA sistemi üzerinden konvülziyonları inhibe ettiği ileri sürülmesine karşın, GABA'ya olan etkisi ve antikonvulzan etki mekanizması tam belli değildir¹⁵. Hayvan deneylerinde GABA disfonksiyonu ile ilgili nöbetlerde etkin olduğu görülmüştür¹⁶.

Klinik farmakokinetik: GBP oral alımı takiben hızlıca absorbe edilir. Maksimum plazma düzeyleri, ilaç alınımından 2-3 saat sonra oluşur. Yarılanma ömrü 5-7 saat olduğundan, günlük dozun en azından üçe bölünerek verilmesi gerekir. İlaç plazma proteinlerine bağlanmaz ve metabolize edilmeden idrarla atılır. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması kreatin klirensine göre yapılır¹⁷. GBP karaciğer enzimlerini indüklemeyi ve diğer antiepileptik ilaçların serum düzeylerini etkilemez. İlacın biyoyararlanımı gıdalardan etkilenmez¹⁸. Günlük dozu 300-900 mg/gün'dür, 1200 mg/gün'e kadar çıkılabilir. 100, 300 ve 400 mg'lık kapsülleri mevcuttur. Tam doza birkaç gün içinde geçilir.

Klinik çalışmalar: Birçok klinik çalışmada, GBP'nin emin ve etkin bir ilaç olduğunu göstermiştir. Genel tedavi rejimine eklenen 1200 mg'lık GBP ile yapılan çalışmada, 127 hasta değerlendirilmiş; hastaların %25'inde nöbet sıklığında %50 düzelme tesbit edilmiştir¹⁹. Yapılan klinik çalışmalarda sekonder jeneralizasyonlu konvülziyonlarda etkinliği fazla bulunurken, basit parsiyel nöbetlerde etkinliği az bulunmuştur^{16,20}. Etkin olduğu gösterilmiş olan GBP, epilepsi nedeniyle 2000'den fazla hastada kullanılmış, 500'ü aşkın hastada bir yıldan daha uzun süre kullanılmış, emin ve iyi tolere edilen bir ilaç olduğu gösterilmiştir^{21,22}.

Yan etkiler: Güvenilir ve iyi tolere edilen GBP'nin en sık görülen yan etkileri; hastaların %7-8'inde görülen, uyku hali, baş ağrısı, baş dönmesi, ataksi ve halsizliktir¹⁶. Kobaylarda yapılan toksikolojik çalışmalarda, pankreatik asiner karsinoma

gelişebileceği kaygısı bulunmasına karşılık, insanlarda benzer bir bulguya rastlanmamıştır. Fakat GBP'nin renal, hepatic, pankreatik ve hematolojik yan etki profiliminin yeterince iyi bilinmediği bir gerçektir. GBP'nin güvenilirliğini teyit etme açısından, bu tür yan etkilere karşı serum değerlerinin sık kontrol edilmesi gerekir²².

Vigabatrin (VGB): Gama vümlü GABA olarak da adlandırılan VGB, GABA için hız kısıtlayıcı metabolik enzim olan GABA transaminazın en selektif ve irreversibl inhibitörüdür. GABA transaminaza irreversibl bağlandığından enzim yıkılıp, yeni enzim yapılmaya kadar etkisi devam eder²³. Dolayısıyla tek doz VGB verilmesinden sonra, BOS VGB düzeyleri birkaç gün yüksek kalır. Bu durum da GABA'nın beyindeki artışına neden olarak nöbetlerin inhibisyonunu sağlamaktadır²⁴.

Klinik farmakokinetik: VGB'nin erişkin doz 1500-3000 mg'dır. Başlangıç dozu olarak 500 mg/günde iki kez verilir. Haftada 500-1000 mg kadar artış yapılabilir. Çocuklarda günlük doz 50 mg/kg/gün olarak verilir. Bu doz 100 mg/kg/gün'e kadar artırılabilir²⁵. İlaçın antiepileptik etkisi serum düzeyinden ziyade doz ile ilişkilidir. Ülkemizde de Sabril (Marion Merrel Dow patentli, Sifar İlaç San.) 500 mg'lık tabletleri vardır.

VGB'nin farmakokinetiği Rey ve arkadaşları tarafından gözden geçirilmiştir²⁶. Serum yarılanma ömrü yaklaşık olarak altı saattir. Fakat GABA transaminazı inhibe ettiğinden, yarılanma ömrü ve serum düzeyleri VGB'nin gerçek etkisini göstermez. İlaç serumdan temizlendikten sonra yaklaşık olarak beş gün kadar etkisi kalıcı olur. Teorik olarak her beş günde bir verilebilmekle birlikte, tek dozda verilen büyük miktarlar tolere edilemediğinden, günde iki kez verilerek yan etkileri azaltılır²⁶.

VGB'nin serum proteinlerine anlamlı bir bağlanması yoktur. Önemsiz düzeyde mikrozomal enzimlerle ve diğer antiepileptik ilaçlarla etkileşimi vardır. Serum fenitoin düzeyinde hafif bir azalmaya neden olabilir²⁷.

Klinik çalışmalar: VGB ile ilgili ilk klinik deneyler 1982'de başlamıştır. Fakat hayvan deneylerinde mielin vakuolizasyona neden olduğu gösterildiğinden, çalışmalar bir süre durdurulmuştur. Ancak benzer vakuolizasyonun maymun ve insan örneklerinde oluşmadığı tesbit edilmiştir²⁷.

VGB monoterapiden ziyade, tedaviye dirençli epilepsilerde ek ilaç olarak kullanılmıştır. Mumford ve Dam'ın Avrupa ülkelerinde yapılmış²⁹ çalışmayı analiz ettikleri değerlendirmelerinde, hastaların %33-64'ünde nöbetleri %50 oranında azalttığı

görülmüştür²⁸.

Kompleks parsiyel nöbetlerde etkinliği gösterilen VGB'nin toklojik, tonik, absans, atonik ve tonik-klonik nöbetleri bir arada olduğu primer jeneralize epilepsilerde de etkinliği görülmüştür²⁸. Spastisiteye neden olan metabolik hastalıklarda VGB'nin yararlı bulunduğu dair yayınlar da mevcuttur³¹.

Yan etkiler: VGB genellikle hafif yan etkilere neden olur. Bu yan etkiler arasında belirgin olanlar; uyku hali, halsizlik, konfüzyon, baş ağrısı, baş dönmesi ve gastrointestinal bozukluklardır. Tartara ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada en sık görülen yan etki kilo artımıdır³². İngiltere'de yapılan bir çalışmada hastaların %3-6'sında psikotik reaksiyonlar rapor edilmiştir³³. Genel olarak yan etki görülme sıklığı %1'i aşmaz ve dozun azaltılması veya ilacın kesilmesi ile ortadan kalkar³⁴.

Lamotrigine (LTG): Orijinal yapısı folat antagonisti gibi olan LTG[6-(2,3-dichlorophenyl)1,2,4-triazine-3,5-diamine]'nin folat antagonisti etkisinin nöbet kontrolünde faydalı olduğu tahmin edilmektedir³⁵. Fakat bu konu yaygın bir kabul görmüş değildir. LTG'nin etki mekanizması olarak, Na⁺ iyonlarının nöron içine hızlı doluşunu bloke ettiği ve eksitatuvar nörotransmitterler olan glutamat ve aspartatın presinaptik salınımını inhibe ettiği belirtilmektedir^{36,37}.

Klinik farmakokinetik: LTG erişkin doz 200-500 mg gün'dür. 50, 100 ve 250 mg'lık tabletleri bulunan ilacın dozu, minimal yan etkiler görülünceye kadar tedricen artırılabilir. Çocuklardaki doz, ilaç tek başına kullanılacak ise 2-15 mg/kg/gün, valproat ile birlikte kullanılırsa 0,2-5 mg/kg/gün'dür. Klinik farmakolojisi Peck³⁸ tarafından gözden geçirilen LTG'nin, oral alımı takiben absorpsiyonu hızlıdır. Pik serum konsantrasyonları 2-3 saatte görülür. İlaç %55 serum proteinlerine bağlanır. Yarılanma ömrü tek başına veya diğer antiepileptik ilaçlar ile birlikte kullanılmaya bağlı olarak değişir. Monoterapide yarılanma ömrü 24 saat olduğundan günlük tek doz şeklinde kullanılabilir. Eğer hasta fenobarbital, fenitoin, karbamazepin veya diğer hepatic enzim induksiyonu yapan ilaçlar alırsa yarılanma ömrü 12 saate düşer. Valproat gibi hepatic enzim inhibisyonu yapan ilaçlar ile birlikte verildiğinde yarılanma ömrü 48 saate kadar uzayabilir³⁸.

Klinik çalışmalar: LTG'nin antikonvulzan etki spektrumu rölatif olarak geniştir. Klinik çalışmalarda parsiyel ve jeneralize, tonik-klonik, absans ve atonik nöbetlerde faydalı olduğu

Karabiber ve ark.

Çocuklardaki tedaviye dirençli konvülsiyonlarda yeni antiepileptik ilaçlar

gösterilmiştir³⁹.

Plasebo kontrollü 7 çalışmanın değerlendirildiği, 200 'den fazla hastayı içeren LTG uygulamasında hastaların %25'inde nöbet sıklığında %50'yi aşan bir azalma gösterilmiştir⁴⁰. 572 hasta ile yapılan 27 çalışmanın verilerinin değerlendirildiği bir araştırmada, %30 hastada nöbet sıklığında %50'yi aşan düzelme ve %22, 5 hastada nöbetsiz bir yaşam sağladığı gösterilmiştir. Parsiyel nöbetlerde çok iyi cevap alınmasına karşın, primer jeneralize nöbetlerde daha az cevap alınabilmektedir³⁵.

Yan etkiler : Yan etki yönünden diğer antiepileptiklere nazaran daha güvenilir bir ilaç olan LTG, günümüzde 15 ülkede 10000 den fazla epilepsili hastada kullanılmıştır. Bu yaygın kullanım nedeni yan etki profilinin düşük oluşudur. ABD'de yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada gözlenen yan etkiler: ataksi (%32), başdönmesi (%31), diplopi (%18), uyku hali (%16) ve raş (%15)'dir. Fakat bu yan etkilerin hepsi de genel olarak hafif idi⁴¹. EKG'de PR uzaması gibi yan etkilere neden olabilir, o nedenle kalp sorunları olan hastalarda kullanılmaz. Ülkemizde de, Lamictal (Wellcome İlaç San.) adı ile 25, 50 ve 100 mg. lık tabletleri vardır.

SONUÇ : Hayatı büyük ölçüde etkileyen,

mortalite riski bulunan epileptik sendromların tedavisinde karşılaşılan güçlükler nedeniyle son yıllarda yeni ilaç arayışları yaygınlaşmıştır ve üzerinde çalışılan çok sayıda ilaç bulunmaktadır. Yazımızda bu yeni ilaçlardan dördünü konu ettik. Bu yeni ilaçlar mucizevi birer ilaç olmamakla birlikte hastaların %20-60'ında nöbet sıklığında %50'lik bir düzelme sağlarlar, bir diğer antiepileptiklere cevap vermeyen nöbetlerde ise %7 oranında tamamen düzelme görülmektedir.

Yeni antiepileptiklerin uzun süreli kullanımlarındaki yan etkiler yeterli düzeyde belirlenmemiş olmakla birlikte, kısa süreli kullanımdaki yan etkileri, eskiden beri kullanılan antiepileptiklere göre daha hafiftir. Diğer antiepileptiklerin sık görülen yan etkileri olan; hematolojik ve hepatik problemler, yeni antiepileptiklerde görülmemektedir. Bu yeni ilaçlardan sadece Felbamate ABD'de FDA onayı almıştır. Lamotrigine ise birçok ülkede yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçlardan ülkemizde bulunanlar ise (Şubat-1995 itibarıyla) Vigabatrin ve Lamotrigine'dir.

Değerlendirme ve çalışmaların devam etmesi gereken bu yeni antiepileptiklerin hepsinin ortak özelliği, hastaya maliyetlerinin yüksek oluşudur.

Tablo 1 Yeni antiepileptiklerin özellikleri

İlaç/İc. şekli	Doz	PB	YÖ	EPD	Avantajları	Dezavantajları
Felbamate Felbatol 400 mg/tb 600 mg/tb 600 mg/5 ml/susp	15-45 mg/kg/gün	25-35	14-20	20-80	-Çok güvenilirdir -Hafif yan etkileri vardır	-Diğer antiepileptiklerle etkileşimi fazladır -Kısa yarılanma ömrü
Gabapentin Neurontin 100 mg/kap 300 mg/kap 400 mg/kap	3x100-300 mg/gün	0	5-7	Kan düzeyi ile etkinlik paralel değildir	-Diğer antiepileptiklerle etkileşimin olmayışı -Serum proteinlerine bağlanmayışı -Karaciğer enzimlerini indüklememesi	-Hayvan deneylerinde pankreatik asider karsinom gelişmesi -Kısa yarılanma ömrü
Vigabatrin Sabril 500 mg/tb Türkiye'de mevcut	50-100 mg/kg/gün	0	5-6	Kan düzeyi ile etkinlik paralel değildir	-Etkinliğin iyi olması -Uzun etki süresi -Mekanizmasının iyi bilinmesi	-Hayvan deneylerinde miyelin vakuolizasyonu görülmesi -Serum düzeyinin değerlendirilemeyeceği -Davranış bozukluklarına neden olması
Lamotrigine Lamictal 25 mg/tb 50 mg/tb 100 mg/tb 250 mg/yl Türkiye'de mevcut	2-15 mg/kg/gün veya 0.2-5 [†] mg/kg/gün	55	12-48	2.0-4.0	-Güvenilirlik açısından yaygın kullanılmış olması -Geniş spektrumlu olması -Tek doz ile monoterapide kullanılabilmesi	-Değişçilen yarı ömrünün olması

† : Valproat ile birlikte kullanılırsa, PB : Proteine bağlanma (%), YÖ : Yarılanma ömrü (saat), EPD : Etkin plazma düzeyi (mg/l.)

KAYNAKLAR

1. Haslam RHA, Infantile Spasms, Behrman RE, Textbook of Pediatrics, Philadelphia WB Saunders company 1992:1494-5.
2. Farrel K. Classifying epileptic syndromes. Neurology 1993;43(Suppl.5):8-11
3. Aicardi J. Early myoclonic encephalopathy. In: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, et al, eds. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 2nd ed. London: John Libbey & Company Ltd; 1992:13-23.
4. Dravet C, Bureau M, Roger J. Benign myoclonic epilepsy in infants. In: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, et al, eds. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 2nd ed. London: John Libbey & Company 1992:67-74.
5. Dravet J, Bureau M, Guerrini R, et al. Severe myoclonic epilepsy in infants. In: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, et al, eds. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 2nd ed. London: John Libbey & Company 1992:75-88.
6. Dalla BB, Fontana E, Sgro V, et al. Myoclonic epilepsy in nonprogressive encephalopathies. In: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, et al, eds. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 2nd ed. London: John Libbey & Company 1992:89-96.
7. Doose H. Myoclonic atstatic epilepsy of early childhood. In: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, et al, eds. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 2nd ed. London: John Libbey & Company 1992:115-132
8. Brodie MJ. Felbamate: a new antiepileptic drug. Lancet 1993;341:1445-6.
9. Sofia RD, Kramer L, Perhach JL, et al. Felbamate. Epilepsy Res. 1991;3(suppl):103-8
10. Fisher RS. Emerging antiepileptic drugs. Neurology 1993;43(suppl.5):12-7.
11. Graves NM, Ludde TM, Holmes GB, et al. Pharmacokinetics of felbamate, a novel antiepileptic drug: application of mixed-effect modeling to clinical trials. Pharmacotherapy 1989;9:372-6
12. Leppik IE, Holmes GB, Fuerst RH, et al. Effect of felbamate on phenytoin and carbamazepine serum concentrations. Epilepsia 1989;30:225-9
13. Leppik IE, Kupferberg HJ. Felbamate. In: Resor SR, Kutt H, eds. The medical treatment of epilepsy. New York: Marcel Dekker, 1992:655-60
14. Theodore WH, Raubertas RF, Porter RJ, et al. Felbamate: a clinical trial for complex partial seizures. Epilepsia 1991;32:392-7.
15. Chadwick D. Gabapentin. Epilepsy Res. 1991;3(suppl):183-4.
16. Chadwick D. Gabapentin. Lancet 1994;343:89-91
17. Richens A. Clinical pharmacokinetics of gabapentin. In: Chadwick D, ed. New trends in epilepsy management: the role of gabapentin. International congress and symposium series. New York: Royal Society of medicine services 1993:41-46.
18. Harden CL. New antiepileptic drugs. Neurology 1994;44:787-95.
19. UK Gabapentin study group. Gabapentin in partial epilepsy. Lancet 1990;335:114-7.
20. US Gabapentin study group no 5. Gabapentin as add-on therapy in refractory partial epilepsy: a double blind placebo controlled parallel group study. Neurology 1993;43:2292-8.
21. Chadwick D. Gabapentin. In: Pedley TA, Meldrum BS, eds. Recent advances in epilepsy. New York: Churchill Livingstone 1991:211-21.
22. Foot M, Wallace J. Gabapentin. Epilepsy Res 1991;3(suppl.):109-14
23. Richens A. Pharmacology and clinical pharmacology of vigabatrin. Child Neurology 1991;6(suppl.):7-10
24. Gram L, Larsson OM, Johnsen A, et al. Experimental studies of the influence of vigabatrin on the GABA system. Br J Clin Pharmacology 1989;27(suppl.):13-7.
25. Arteaga R, Herranz JL, Valdizan EM, et al. Vigabatrin: relationship between dosage, plasma concentrations, platelet GABA transaminase inhibition and seizure reduction in epileptic children. Epilepsia 1992;33:923-31
26. Rey E, Pons G, Olive G. Vigabatrin: clinicals pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet 1992;23:267-278.
27. Agosti R, Yaşargil G, Egli M, et al. Neuropathology of a human hippocampus following long-term treatment with vigabatrin: lack of microvacoules. Epilepsy Res 1990;2:166-70
28. Mumford JP, Dam M. Meta-analysis of European placebo controlled studies of vigabatrin in drug resistant epilepsy. Br J Clin Pharmacology 1989;27(suppl.):161-7.
29. Schlecter ps. Vigabatrin. In: Meldrum BS, Porter RS, eds. New Antiepileptic Drugs. London: John Libbey, 1986:265-7

30. Herranz JL, Arteag R, Forr IN , et al. Dose-response study of vigabatrin in children with refractory epilepsy. *J Child Neurology* 1991; 6(suppl): 52-9.
31. Jaeken J. GABA in other neurologic disorders: Spasticity of metabolic origin. *Epilog* 1992;2:4.
32. Tartara A, Manni R, Galimberti CA , et al. Six-year follow-up study on the efficacy and safety of vigabatrin in patients with epilepsy. *Acta Neurolscand* 1992; 86: 247-51.
33. Sabers A, Gram L. Pharmacology of vigabatrin. *Pharmacol Toxicol* 1992; 70: 237-43.
34. Kuntzer TK, Bogousslovsky J, Loiseau P. New drug treatments in epilepsy. *Eur Neurol* 1994; 34:4-10.
35. Yuen AW. Lamotrigine. *Epilepsy Res.* 1991; 3(suppl.): 115-23.
36. Brodie MJ. Lamotrigine. *Lancet* 1992; 339:1397-400.
37. Meldurum BS. Pharmacology and mechanism of action of Lamotrigine. In: Reynold EH (ed). *Lamotrigine-A New Advance in the treatment of Epilepsy*. London: Roy Soc Med Serv Ltd, 1993:5-14.
38. Peck AW. Clinical pharmacology of lamotrigine. *Epilepsia* 1991;32(suppl.):9-12.
39. Battino D, Buti D, Croci D, et al. Lamotrigine in resistant childhood epilepsy. *Neuropediatrics* 1993;24:332-6.
40. Dren AT, Womble GP, Yau MK, et al. Placebo-controlled clinical studies demonstrating the efficacy and safety of lamotrigine as add-on therapy in patients with partial seizures (abstract). *Epilepsia* 1992;33(suppl.3):81.
41. Risner ME and The Lamictal Study Group. Multicenter, double-blind, placebo-controlled, add-on, crossover study of lamotrigine in epileptic outpatients with partial seizures. *Epilepsia* 1990;31:619.

Yazışma Adresi : Dr. Hamza Karabiber
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD
Tif.(422)3230011
44300-MALATYA