

DİRENÇLİ EPİLEPSİLERDE LAMOTRİGİNE KULLANIMI

LAMOTRIGINE USAGE IN INTRACTABLE EPILEPSIA

Yaşar ZORLU
Murat ÖZÇELİK
Mustafa ÖZKAN
Fadime GÜVEN

SUMMARY

In this study, patients having two as more seizures per month, in spite of receiving polytherapy, are accepted to have intractable epilepsy. The total of 47 patients were divided into three groups, according to the types of seizures they had; primary generalized (16 patients with mean age of 17.12) simple partial (16 patients with mean age of 17.75) complex partial (15 patients with mean age of 24.33) Lamotrigine was added to their initial treatment and they were followed for one year and the number of seizures occurring in a day were recorded. In the primary generalized group 10 (62.5%), in the simple partial group 8 (50%) and in the complex partial group 8 (53.34%) patients became seizure-free. The frequency of the seizures were decreased 50% or more monthly in 5 (31.25%) patients in the first group ($p=0.001$), 6 (37.50%) patients in the second group ($p=0.001$). Reduction in seizure frequency in all three groups was statistically significant. Lamotrigine being added in the therapy was effective in the treatment of intractable epilepsy.

(Keywords: Anti-convulsant, Anti-epileptics, Drug)

ÖZET

Epilepsi polikliniğimizizde izlenen, politerapiye rağmen aylık nöbet sayısı 2 ya da daha fazla olan hastalar dirençli olarak kabul edildi. Toplam 47 hasta nöbet tipine göre; Primer jeneralize (16 hasta, ortalama yaş =17.12), Basit parsiyel (16 hasta, ortalama yaş =17.75), Kompleks parsiyel (15 hasta, ortalama yaş =24.30) olmak üzere üç grupta topladık. Bu hasta grubuna ek tedavi olarak lamotrigin başlandı ve 1 yıl boyunca aylık nöbeti gün ve aylık nöbet sayıları izlendi. Primer jeneralize grupta 10 (%62.50), basit parsiyel grupta 8 (%50) ve kompleks parsiyel grupta 8 (%53.34) hasta nöbetsiz hale geldi. Aylık nöbet sıklığında %50 ve daha fazla azalma, birinci grupta 5 (%31.25) hasta ($p=0.001$), ikinci grupta 6 (%37.50) hastada ($p=0.036$) ve son grupta 8 (%53.34) hasta

* 31. Ulusal Nöroloji Kongresinde poster olarak sunulmuştur.
Nöroloji Kliniği (Uz.Dr.Y Zorlu Kli.Şefi, Dr.M Özçelik, Dr.M Özkan,
Dr.F Güven)
SSK Tepecik Eğitim Hastanesi 35210 Yenişehir-İZMİR

($p=0.001$) gözlemlendi Tüm gruplarda aylık nöbet sıklığındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı idi. Nöbet sayılarındaki azalmanın yanısıra aylık nöbetli gün sayısındaki azalma da her 3 grupta istatistiksel olarak anlamlı idi.

Sonuç olarak diyebiliriz ki; lamotrigin dirençli epilepsi grubunda geniş endikasyon alanına sahip etkin bir antiepileptik ilaç olarak görünmektedir.

(Anahtar Sözcükler: Antiepileptikler, Antikonvülzanlar, İlaç Tedavisi)

Epilepsi tedavisinde önerilen ve sıklıkla uygulanan, monoterapidir. %50-970 hastada nöbet tipine uygun tek ilaca yanıt alınır ve hasta nöbetsiz hale gelir.%70-80 hastada nöbet kontrolü politerapi ile sağlanırken, %20-25 hastada politerapiye rağmen kontrolü sağlanamaz. Dirençli epilepsi kesin olarak tanımlanmamakla birlikte genel olarak kabul edilen; Politerapiye rağmen ayda 2 yada daha fazla sayıda nöbet geçirmeye devam eden hasta grubudur.(1-3)

Lamotrigin dirençli epilepsinin özellikle primer jeneralize ve kompleks parsiyel türlerinden etkin, 3,5 -diamino -2,3 dik-rolofenil- 1,2,4-triozin kimyasal yapısında yeni kuşak bir antiepileptik ilaçtır. Yapı olarak farklı olsa da etki profili fenitoin ve karbomazepine benzer. Lamotrigin diğer antiepileptiklerden farklı olarak etkisini ek-sitator aminoasitlerin, özellikle glutamatın aşırı salınımını engelleyerek gösterir. Voltaja bağımlı Na kanallarının yavaş inaktive olması üzerine stabilize edici etkisi ile bunu sağladığı düşünülür. Bu durumda sürekli nöronal depolarizasyon koşulları altında, aksiyon potansiyellerinin tekrarlayan ile-timinin inhibisyonuyla olur. (4-7)

Bu çalışmada epilepsi polikliniğimizce izlenen ve dirençli epilepsi tanısı alan 47 hastada, 1 yıl boyunca lamotrigin'in etkinliğini izledik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Epilepsi polikliniğimizce izlenen, 2 yada daha çok sayıda antiepileptik ilaca rağmen ayda 2 yada daha çok sayıda nöbeti, en az 3 ay boyunca devam eden hastaları dirençli epilepsi kabul ettik. Nöbet tiplerine göre hastaları, primer jeneralize, basit parsiyel sendromlarında ayrı bir başlık altında iken; sayının azlığı istatistiksel yöntemlerde güçlüğ

neden olacağından bu grup, primer jeneralize nöbetleri olan grup ile birlikte değerlendirilir.

Gruplardaki hasta sayısı, cinsiyet, yaş dağılımı ve tedaviye Lamotrigin ilavesinden önce kullanılan antiepileptik tablo 1,2 ve 3'de gösterilmiştir.

TABLO 1: Nöbet Tiplerine Göre Cinsiyet Dağılımı

Cinsiyet	Primer Jeneralize	Basit Parsiyel	Kompleks Parsiyel	Toplam
Kadın	5	5	7	17
Erkek	11	11	8	30
Toplam	16	16	15	47

TABLO 2: Nöbet Tiplerini Yaş Dağılımı

Yaş	Primer Jeneralize	Basit Parsiyel	Kompleks Parsiyel	Toplam
0-10	4	3	-	7
11-20	8	8	4	20
21-30	2	2	9	13
31-40	2	3	2	7

TABLO 3: Kullanılmakta Olan Antiepileptik İlaç (AEİ) Sayılarının Nöbet Tiplerine Göre Dağılımı

AEİ sayısı	Primer Jeneralize	Basit Parsiyel	Kompleks Parsiyel	Toplam
2	12	8	13	33
3	3	7	2	12
4	1	1	-	2

Tüm hastalanan fizik ve nörolojik muayeneleri, rutin kan ve idrar tetkikleri, kul-

landıkları ilaçların kan düzeyleri, Elektroensefalografileri (EEG) ve bilgisayarlı beyin tomografileri (BBT) tekrarlandı. BBT'leri normal alanlara kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkiki yapıldı. BBT yada MRG ile patoloji görülme oranları Tablo 4'de verilmiştir.

TABLO 4: Radyolojik Görüntüleme Sonuçları

	Primer Jeneralize	Basit Parsiyel	Kompleks Parsiyel	Toplam
Normal	7	4	10	21
Patolojik	9	12	5	26

Tüm gruplardaki hastalar, lamotrigin başlanmadan önce 3 ay süre ile izlendi. Aylık nöbetli gün ve nöbet sayıları saptandı. Buna göre dirençli epilepsi grubu oluşturuldu. Mevcut ilaçlara ilave lamotrigin; ilaçları içinde valproik asit var ise 25 mg/gün, valproik asit almıyor ise 50 mg/gün dozunda başlandı. Lamotrigin dozu aylık kontrollerle nöbet kontrolü sağlanana kadar yükseltildi. Lamotrigin öncesi nöbetli gün ve nöbet sayıları Tablo 5'de gösterilmiştir.

1 yıl sonundaki değerlendirme son 3 aydaki aylık nöbetli gün ve nöbet sayısının ortalaması alınarak yapıldı. Bu sonuçlar, lamotrigin başlamadan önceki aylık gün ve aylık nöbet sayısı ile, Ege Üniversitesi Bi-

gisayar Mühendisliği İstatistik Bölümünce Wilcoxon istatistik yöntemi kullanılarak değerlendirildi.

Kullanılan lamotrigin dozu Tablo 6'da gösterilmiştir.

TABLO 6: Lamotrigin Dozunun Gruplara Göre Dağılımı

mg/gün	Primer Jeneralize	Basit Parsiyel	Kompleks Parsiyel	Toplam
100 ve altı	2	2	-	4
101-200	11	7	6	24
201-300	3	4	7	14
301-400	=	3	2	5

SONUÇ VE BULGULAR

Primer jeneralize nöbeti olan gruptaki 16 hastanın 10'u (%62.50) nöbetsiz hale geldi. 3 hastada (%18.75) aylık nöbet sayısında %75'in üstünde, 2 hastada da (%12.50) %50'den fazla azalma gözlemlendi. Nöbetli gün ve nöbet sayısında artma hiç olmazken 1 hastamızın nöbet sayısı aynı kaldı. Grubun tümünde 1 yıl sonundaki azalma (p=0.001) istatistiksel olarak anlamlı idi. Nöbetsiz hale gelen 10 hastamızın 7'inde MRG normal iken nöbet sayısı değişmeyen 1 hastamızda yaygın kortikal atrofi, 1 hastamızda yaygın subependimal kalsifikasyon ve 1 has-

TABLO 5: Lamotrigin Öncesi Nöbet Sıklığı

	Aylık Nöbetli Gün Sayısı			Aylık Nöbet Sayısı					
	2-10	11-12	21-30	2-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51 ve üstü
Primer Jeneralize	11	1	4	6	3	4	-	1	2
Basit Parsiyel	7	1	8	6	1	-	-	2	7
Kompleks Parsiyel	11	1	3	11	1	1	-	1	1
Toplam	29	3	15	23	5	5	-	4	10

tamızda da fokal ensefalomalazik alan mevcuttu.

Basit parsiyel nöbeti olan 16 hastadan 8'i (%50) 1. yılın sonunda nöbetsiz hale geldi. 2 hastada (% 12.50) nöbetli gün sayısında azalma %75'in üzerinde iken 2 hastada burakam %25 olarak bulundu. 2 hastanın aylık nöbetli gün sayısında %75'den fazla azalma gözlenirken 1 hastada artış gözlemlendi. Aylık nöbetli gün sayısı aynı olan 2 hastanın nöbet sayısı azalırken nöbetli gün sayısı artan 2 hastadan sadece birinin aylık nöbet sayısında da artma saptandı. Tüm grubun lamotriginin öncesi ve 1 yıl sonundaki aylık nöbetli gün (p=0.013) ve de aylık nöbet (p=0.036) sayısındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı idi. Nöbet sayısı aynı kalan 1 hastamızın MRG'sinde frontal ensefalomalazik alan mevcuttu ve epilepsi cerrahisi uygulandı.

Kompleks parsiyel nöbetleri olan 15 hastamızın 7'si (%46.66) 1. yılın sonunda nöbetsiz hale geldi. 8 (%53.34) hastada nöbetli gün sayısında %50'den fazla azalma saptandı. Aylık nöbet sayısında azalma ise 4 (%26.66) hastada %76'nın üzerinde, 4 (%26.66) hastada da %50'nin üzerinde idi. Bugrupta aylık nöbetli gün ve nöbet sayısı aynı kalan ya da artan hasta olmadı. 1. yılın sonundaki aylık nöbetli gün ve nöbet sayısındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı idi. (p=0.001). Nöbetleri azalmasına rağmen süren 8 hastadan 4'ünün MRG tetkiki patolojik idi.

TABLO 7: Lamotriginin Tedavisi Sonrası Aylık Nöbetli Gün Sayısındaki Azalma Oranları

Azalma Yüzdeleri	Primer Jeneralize	Basit Parsiyel	Kompleks Parsiyel	Toplam
Nöbetsiz	10	8	7	25
25 ve altı	1	2	-	3
26-50	1	-	1	3
51-75	-	-	3	3
76 ve üstü	2	2	4	8
Aynı	2	2	4	
Artış	-	2	-	2

TABLO 8: Aylık Nöbet Sayısındaki Azalma Oranı

Azalma Yüzdeleri	Primer Jeneralize	Basit Parsiyel	Kompleks Parsiyel	Toplam
Nöbetsiz	10	8	7	25
76 ve üst	3	3	4	10
51-75	-	2	2	4
26-50	2	1	2	5
25 ve altı	-	1	-	1
Artış	-	1	-	1

1 yıl içindeki kontrollerde lamotriginin ek tedavisi ile diğer anti epileptiklerin kan düzeylerinde, rutin kan idrar tetkiklerinde ve de karaciğer fonksiyon testlerinde değişme olmadığı gözlemlendi.

47 hastanın 3'ünde (%6.38) başlangıçta yaygın deri dökülmesi oldu. Her 3 hasta da valprotik asit almaktaydı. Lamotriginin kesilip yeniden çok küçük doz ile başlanıp yavaş yükseltildiğinde bu yan etki gözlenmedi. 4 (%8.51) hastada elmerde günlük aktiviteyi bozacak düzeyde tremor oluştu. Hepsi 300 mg/gün ya da üstünde lamotriginin almaktaydı. Hem bu hastalarda ve hem de bulanık görmeden yakınan 2 (%4.25) hastamızda günlük lamotriginin dozunun azaltılması bu yan etkileri yok etti.

TARTIŞMA

Son 20 yılda değişik ülkelerde yapılan çalışmalar epileptiklerin %50-70'nin tek, %70-80'nin ise politerapi ile nöbetsiz hale geldiğini göstermektedir. Kalan %20-25 hastada ise etkin nöbet kontrolü sağlanamamakta ve dirençli epilepsi olarak adlandırılmaktadır. Genelde kabul gören ayda 2 ya da daha fazla nöbeti olanların bu gruba dahil edilmesidir. Dirençli epilepsi tanısına nasıl koyalım? Ya da ne zaman farmakolojik tedavi yanında cerrahi tedavi, vagus siniri stimülasyonu, ketojenik diyet uygulayalım? Bunlar henüz yanıtları kesinleşmemiş sorular olarak durmaktadır. Bir çok yazar organik beyin lezyonunun olmasını, parsiyel nöbetleri, multiple nöbet tipinin varlığını, nöbet sayısının çok yüksek olması ve de EEG'de jeneralize paroksizmal anomalinin

varlığını kötü prognoz için belirleyici faktörler olarak kabul eder. Klinik kullanımında çok sayıda anti-epileptik ilaç olmasına karşın hala yeni ilaçlara ihtiyaç duyulmakta ve bu konudaki çalışmalar sürmektedir. Çünkü hala yetişkenlerin parsiyel nöbetlerinde ve bazı çocukluk çağı nöbetlerinde etkin nöbet kontrolü sağlanmaktadır.(8-12)

Yeni bir anti-epileptik ilaç olan lamotrigin özellikle glutamat olmak üzere tüm eksitator aminoasitlerin salınımını engelleyerek etki eder. Ayrıca voltaja bağlı sodyum kanalları üzerinden de etkisini gösterir. Kullanıma girdiği günden itibaren gerek erişkinlerin gerekse de çocukların tüm dirençli nöbetlerinde ek tedavi olarak çok sayıda çalışmacı tarafından denenmiş; Nöbetli gün ve nöbet sayılarındaki azalmaya ek olarak EEG'de de düzelme sağlandığı bildirilmiştir. (13,14)

Lamotrigin'in parsiyel nöbetlerdeki etkinliğini gösteren ilk yayın Binnie'ye aittir. Plasebo kontrolü 10 hastada yaptığı çalışmada 6 hasta nöbet sıklığında %50'den fazla azalma saptamıştır.(15) Binnie daha sonraki çalışmasında 30 hastaya Lamotrigin'i ek tedavi olarak uygulamış, parsiyel nöbeti olan 22 hastanın 20'sinde %50 civarında nöbet sayısında azalma görmüştür (16). Çok sayıdaki çalışmada sekonder jeneralizasyonu olan yada olmayan, basit yada kompleks parsiyel nöbetli ve de nöbetleri 2 yada daha çok sayıda antiepileptik ilaca rağmen kontrol edilmeyen hasta gruplarında Lamotrigin'in etkinliği araştırılmıştır. Loiseau ve arkadaşları 23 hastalarının 8(%35)'inde, Schopel ve arkadaşları 41 hastanın 8(%20)'sinde, Smith ve arkadaşları 62 hastanın 12(%19)'sinde, nöbet sayısında %50'den fazla azalma bildirirler. (17,19) Goa ve arkadaşları sekonder jeneralizasyonu olan yada olmayan basit parsiyel nöbetlerde %22 hastada nöbet sayısında %50'den fazla azalma rapor etmişlerdir.(4) Kompleks parsiyel nöbeti olan hasta gruplarında; Smith ve arkadaşları %33.4 hastada, Mesenheimer ve arkadaşları da %20 hastalarında nöbet sayısındaki azalmayı %50 ya

da üzerinde saptamışlar. (20,21) Matsuo ve arkadaşları ise dirençli parsiyel nöbetleri olan gruplarında lamotrigin dozunu 500 mg/gün'e kadar çıkmışlar ve bu dozda %34 hastada nöbet sayısındaki azalmayı %50 ya da üzerinde olduğunu vurgulamışlardır.(22)

Literatürde sıklıkla birlikte değerlendirilmesine karşın biz parsiyel nöbeti olan grubumuzdaki hastaları basit yada kompleks parsiyel diye 2 grupta topladık. Basit parsiyel nöbeti olan 16 hastamızdan 8'i(%50) nöbetsiz hale gelirken 5(%31,25) hastamızın aylık nöbet sayısında %50'den fazla azalma oldu. (p=0,36) 1 hastada ise aylık nöbet sayısında artma gözlemlendi. Kompleks parsiyel nöbetleri olan gruba ise 7 (%46,66) hastada 1 yılın sonunda nöbetsiz hale gelirken 8 (%53,34) hastanın aylık nöbet sayısındaki azalma %50 yada üzerinde idi, (p=0,001) Her iki grupta da 1 yılın sonunda nöbetsiz hale gelenlerin yüzdeleri literatüre oranla oldukça yüksek görüldü.

Lamotrigin'in primer jeneralize nöbetlerde etkinliği ile ilgili çalışmalar parsiyel nöbetlerden daha sonra başladı. 667 hastayı kapsayan çok merkezli bir çalışmada hastaların %50'sinde nöbet sayısında %50'den fazla azalma yada nöbetsiz hale geldiği bildirildi. (7) Benzer olarak Sander ve arkadaşları primer generalize nöbetleri olan 23 hastalarının %48'inde nöbet sayısındaki azalmayı %50 yada daha yüksek oranlarda rapor etmişlerdir. (22) Timmins ve arkadaşları nöbet sayısında %50 yada üzerinde azalmayı %79 hastalarında (24), Wallace ve arkadaşları %50'den fazla azalmayı %50 hastalarında bildirmişlerdir(7). Son yıllarındaki bu çalışmalar Lamotrigin'in primer jeneralize tonik klonik, tipik ve atipik absans ve myoklonik nöbetlerdeki etkinliğinin parsiyel nöbetlerden daha iyi olduğunu vurgular niteliktedir.(23,26)

Primer jeneralize nöbeti olan 16 hastamızın 10'u (%62.50) nöbetsiz hale geldi. 3 hastamızda (%18.75) nöbet sayısında azalma %50'nin üzerinde idi. (p=0,001) Bu rakamlar literatür ile oldukça uyumlu bulundu.

1993Yılında Lamotrigin alan 711 hasta gözden geçirildiğinde yan etkiler sıklığı;

Başdönmesi (%38.4), başağrısı (%29.1), çift görme (%27.6), ataksi (%21.7), uykuya eğilim (%14.2), cilt döküntüsü (%90) ve kusma (%9.4) olarak verilmiştir.(6) Bizim 47 hastamızın 4'ünde (%8.51) tremor, 3'ünde (6.38), yaygın deri döküntüsü, 2'sinde (%4.25) ise bulanık görme oldu. Literatüre oranla yan etki sayısındaki bu azlığın hasta

sayımızın azlığından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak diyebiliriz ki; Geniş bir nöbet yelpazesinde ek tedavi olarak kullandığımız lamotrigin tüm nöbet tiplerinde, gerek aylık nöbetli gün gerekse aylık nöbet sayılarında anlamlı bir düşüş sağlanmış bulunmaktadır.

KAYNAKLAR:

1. Eltves RDC, Johnson AL and Reynolds EH. The course of untreated epilepsy. *Br Med J.* 1998 ; 297 : 948-50.
2. Hopking A, Shorvon S, Cascino G. *Epilepsy. 2nd edition.* London: Chapman and Hall Medical. 1995 ; 221-32.
3. Johannesen SI, Gram L, Sillanpää M, Thomsen T, *Intractable Epilepsy.* Bristol; Wrightson Biomedical Publishing Limited, 1995.
4. Goa KL, Ross SR and Chripi P. Lamotrigine. A review of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs.* 1993 ; 46 : 152-76.
5. Levy RH, Maltson RH, Meldrum BS *Antiepileptic Drugs. 4 and edition.* New Jersey: Lippincott-Raven Healthcare; 1995 : 861-90.
6. Messenheimer JA. Lamotrigine, *Epilepsia.* 1995 ; 36 (suppl.2) : 587-654
7. Reynolds EH, Lamotrigine A. *New Advance in the Treatment of Epilepsy.* London Royal Society of Medicine Services Limited; 1993.
8. Janz D. How Does One Assess The Severity Of Epilepsy? In: Trimble M (Ed), *Chronic Epilepsy, Its Prognosis and Management,* Chichester: Wiley; 1989 : 21-05 .
9. Keranen T, Reikkinen PJ. Severe epilepsy: Diagnostic and epidemiological aspects. *Acta Neurol Scand.* 1988 ; 78 (Suppl.177) : 7-14.
10. Keranen T, Reikkinen PJ. Remission of seizures in untreated epilepsy. *Br Med J.* 1993 ; 307-483.
11. Shorvon SD. Medical Assessment and Treatment of chronic epilepsy. *Br Med J.* 1991 ; 302 : 363-6.
12. Thompson PJ, Oxley J. Social Difficulties and severe epilepsy: Survey results and recommendations. In: Trimble M (Ed), *Chronic Epilepsy, Its Prognosis and Management,* Chichester: Wiley ; 1989 : 113-131.
13. Shafer SQ, Hauser WA, Annegers JF, Klass DW. EEG and other early predictors of epilepsy remission: a community study. *Epilepsia* 1988 ; 29 ; 590-600.
14. Schachder SC. Advances in assesment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 1993 ; 34 (Suppl. 5), 524-80.
15. Binnie CD, Beintema DJ, Debets RMC, ET sl. *Seven Days Administration of lamotrigine in epilepsy: a placebo controlled trial.* *Epilepsy Res.* 1987 ; 1 : 202-8.
16. Binnie CD, Debets RMC, Engelsman M, Meijer JWA, Meinardi H. *Dubleblind crossover trial of lamotrigine as add-on therapy in intractable epilepsy.* *Epilepsy Res.* 1989 ; 4 : 222-9.
17. Loiseau P, Yuen AWC, Duche B, Manager T, Arne-Bes MC. *Randomised doubleblind placebo-controlled cross over add-on trial of lamotrigine in patients with treatment resistant partial seizures.* *Epilepsy Res.* 1990 ; 7 : 186-245.
18. Schapel GJ, Beran RG, Vajda FJE, Berkovic SF, Mashford ML, Dunagan FM. *Doble-blind, Placebo controlled, cross-over study of lamotrigine in treatment resistant partial seizures.* *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993 ; 34 : 448-53.
19. Smith D, Daker G, Davies G, Dewey M and Chadwick DW. *Outcomes of Adon treatment with lamotrigine in partial epilepsy.* *Epilepsy* 1993 ; 34: 312-22.
20. Smith D, Baker G, Davies G, Dawey M, and Chadwick DW. *Outcomes of Adon Treatment with lamotrigine in partial epilepsy.* *Epilepsia* 1993 ; 34(2) : 312-22
21. Messenheimer JA, Ramsay RE, Willmore LJ et al. *Lamotrigine therapy for partial seizures; a multicenter, placebo controlled, double blind, crossover trial.* *Epilepsia.* 1994 ; 35 : 113-21.
22. Matsuof, Bergu D, Faught E et al. *placebo controlled study of the efficacy and safety of lamotrigine in patients with partial seizures.* *Neurology.* 1993 ; 43 : 693-6.
23. Sander JWAS, Hart YM, Patsatos PN, Duncan JS, Shorvon SD. *Lamotrigine and generalized seizures.* *Epilepsia* 1991 ; 32(Suppl.1) : 59.
24. Timmings PL, Richens A. *A Lamotrigine in primary generalized epilepsy.* *Lancet.* 1992 ; 339 : 1300-1.
25. Pisani F, Russo M, Trio R et al. *Lamotrigine in patients with refractory epilepsy: a flow-up of 33 months.* *Epilepsia.* 1991 ; 32 : (Suppl.1) : 58.
26. Stewart J, Hugnes E, Reynolds EH. *Lamotrigine in primary generalized epilepsy.* *Lancet.* 1992 ; 340 : 1223.