

간질 환아에서 Lamotrigine 초기 단독 요법의 효능 및 안정성에 대한 연구

전북대학교 의학전문대학원 소아과학교실

한지혜 · 오정은 · 김선준

= Abstract =

Clinical efficacy and safety of lamotrigine monotherapy in newly diagnosed pediatric patients with epilepsy

Ji Hye Han, M.D., Jung Eun Oh, M.D. and Sun Jun Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Chonbuk National University Medical School, Jeonju, Korea

Purpose: To verify the efficacy and safety of lamotrigine (LTG) monotherapy in newly diagnosed children with epilepsy.**Methods:** We prospectively enrolled 148 children who had undergone LTG monotherapy at our institution between September 2002 and June 2009. Twenty-nine patients were excluded: 19 due to incomplete data and 10 were lost to follow up. The data of the remaining 119 patients was analyzed.**Results:** We enrolled 119 pediatric epilepsy patients (aged 2.8-19.3 years; 66 males and 53 females) in this study. Out of 119 patients, 29 (25.2%) had generalized epilepsy and 90 (74.8%) had partial epilepsy. The responses of seizure reduction were as follows: Seizure freedom (no seizure attack for at least 6 months) in 87/111 (78.4%, n=111) patients; partial response (reduced seizure frequency compared to baseline) in 13 (11.7%) patients; and persistent seizure in 11 (9.9%) patients. The seizure freedom rate was in 81.6% in patients with partial seizure (75.9% for complex partial seizure and 90.9% for benign rolandic epilepsy) and 44.8% in patients with generalized epilepsy (30.0% for absence seizure, 35.7% for juvenile myoclonic epilepsy patients, and 100.0% for idiopathic generalized epilepsy patients). Adverse reactions were reported in 17 (14.3%) patients, and 8 patients (6.7%) discontinued LTG because of rash and tic. No patient experienced severe adverse reaction such as Stevens-Johnson syndrome.**Conclusion:** LTG showed excellent therapeutic response and had few significant adverse effects. Our findings report may contribute in promoting the use of LTG monotherapy in epileptic children. (Korean J Pediatr 2010;53:565-569)**Key Words:** Lamotrigine, Efficacy, Safety, Epilepsy, Child

서 론

1990년 이후 다양한 약리 기전을 가지며 부작용을 대폭 개선한 새로운 항경련제가 개발되면서 간질 환자 약물치료에 획기적인 발전을 가져왔다. 이 중 lamotrigine (LTG)은 전압 감도 나트륨 통로를 차단, 흥분성 신경전달물질인 glutamate의 분비를 억제, 또한 칼슘 통로를 차단하는 기전으로 신경세포막을 안정시키는 약제로서 1990년대에 유럽에, 1994년에 미국에, 우리나라에는 1994년에 도입되어 치료에 사용되고 있다^{1, 2)}. LTG은 미국

식약청에서 2세 이상의 부분간질이나 Lennox-Gastaut 증후군의 전신간질의 보조요법으로 승인되었으나 최근에는 모든 간질에서 단일 요법으로 많이 이용되고 있다. 그 동안의 LTG의 국외에서의 임상 연구는 다양한 간질과 간질 증후군에 보조 요법은 물론 단일 요법으로서 넓은 범위의 작용을 한다고 보고되었다³⁻¹¹⁾.

국내에서는 아직까지 소아연령에서의 LTG 초기 단일요법에 대한 연구보고가 없는 실정이다. 이에 저자들은 단일 병원의 전향적 연구를 통한 소아 간질 환자에서의 단일 LTG 약물요법의 효용성과 안정성에 대해 연구하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2002년 9월부터 2009년 6월까지 전북대학교병원 소아청소년과 신경클리닉에 내원 및 입원하여 이전에 간질약물 복용 병력

Received : 28 December 2009, Revised : 1 February 2010

Accepted : 2 March 2010

Address for correspondence : Sun Jun Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Chonbuk National University Medical School, 634-18, Keumam-dong, Dukjin-gu, Jeonju-si, Jeonbuk 561-712, Korea

Tel : +82.63-250-1799, Fax : +82.63-250-1464

E-mail : sunjun@chonbuk.ac.kr

없이 새로이 진단된 간질 환자 중 LTG으로 투약을 시작하였던 소아 환자 148명을 대상으로 하였다. 148명 중 기존에 치료 초기에 다른 항경련제를 병용 투약하거나 초기 임상적 자료가 불충분한 19명과 추적 관찰에 실패했던 10명은 연구대상에서 제외하였다. 대상 환자들은 임상증상과 뇌파소견을 근거로 간질 국제분류법에 따라 분류하였다. 그리고 환자들의 성별, 나이, 간질 및 간질 증후군의 종류, LTG의 복용기간, LTG 복용 용량, 치료효과, 뇌 MRI, 약물 부작용 등을 비교 분석하였다.

2. 방법

LTG의 복약 방법은 1 mg/kg/day (최대 25 mg/day)로 1-2주간 복용 후 매 2주 간격으로 2 mg/kg/day로 증량하여 평균 유지 용량이 7 mg/kg/day (200-300 mg/day)로 용량을 유지하였다. LTG의 효용성의 판단은 적어도 6개월 이상 추적 관찰 후 경련의 빈도를 평가하였다.

적어도 6개월간 추적 관찰 후 LTG의 투약 이전의 경련빈도를 기준으로 LTG 복약 이후 경련이 소실된 경우를 완전 관해군 (seizure freedom group), 약물 사용전에 비해 약물 사용 후 간질 발작 횟수가 감소하였으나 완전 관해 되지 않은 군을 부분 관해군 (partial response group), 기준빈도와 같거나 경련 횟수가 증가한 경우를 발작 지속군 (persist group)으로 분류하였다. 간질 및 간질 증후군은 2001 International League Against Epilepsy (ILAE) 분류를 기준으로 하였다¹²⁾.

LTG의 부작용으로 알려져 있는 피부 발진, 두통, 어지러움, 피로, 졸립, 운동실조, 구역, 구토, 설사 등에 대해 발생 환자수를

조사하였다.

결과의 분석은 SPSS 버전 12.0으로 시행하였으며 경련 양상에 따른 LTG의 효용성의 분석에 있어서 카이제곱 검정을 이용하였고 P 값이 0.05미만인 경우를 통계적으로 유의하다고 정의하였다.

결 과

1. 대상

대상 환자 총 119명의 평균 연령은 11.3±6.0세(2.8-19.3세)였으며, 남자 66명, 여자 53명으로 성비는 1.2:1이었다. 대상 환자 중 90명은 부분 발작이었고 29명은 전신 발작이었으며 간질 형태는 complex partial seizure (CPS)가 54명(45.4%, n=119)으로 가장 많았고 benign rolandic epilepsy (BRE)가 33명(27.7%, n=119), juvenile myoclonic epilepsy (JME) 14명(11.8%, n=119), absence seizure 10명(8.4%, n=119), idiopathic generalized epilepsy (IGE) 5명이었다(Table1, 2).

대상 환자 중 112명이 뇌 MRI 를 촬영하였고 그 중 14명에서 이상 소견을 보였다. 이중 뇌 위축이 4명(3.6%, n=112), 뇌세포 이주 장애가 3명(2.7%)으로 가장 많았고, 그밖에 뇌실 주위 연화증, 결절성 경화증 등이 관찰되었다(Table 3).

2. 복약 요법

전체 148명중 19명은 치료 시점에서 복합약물 치료를 했던 환자 등 본 연구 목적에 적합하지 않아 제외되었고 10명은 추적 관찰에 실패하여 119명을 대상으로 연구를 진행하였다. 이 중 추후에 LTG 반응의 결과가 좋지 않아서 다른 약물로 변경한 환아 10명, 피부발진 또는 틱 장애 등으로 LTG 중단한 환아가 8명, 다른 항경련제가 추가된 환아가 13명이었다. 환아들의 LTG 평균 복용 용량은 5.7±6.9 mg/kg/day 이었고 평균 복용 기간은 16.7±15.4개월이었다.

Table 1. Demographic Findings of the Patients

Characteristics	
Gender (n, %)	
Male	66 (55.5)
Female	53 (44.5)
Age (yr, mean±SD)	11.3±6.0 y (range 2.8-19.3 y)
Dosage (mg/kg/day, mean±SD)	5.7±6.9
Duration of therapy (mo, mean±SD)	16.7±15.4

Table 2. Classification of Epilepsy and Epileptic Syndrome

Epilepsy types	No. of Patients (%)
Generalized Epilepsy	29 (25.2)
Absence seizure	10 (8.4)
Juvenile Myoclonic Epilepsy	14 (11.8)
Idiopathic Generalized Epilepsy	5 (4.2)
Partial Epilepsy	90 (74.8)
Complex partial seizure	54 (45.4)
Benign Rolandic Epilepsy	33 (27.7)
Lennox-Gastaut syndrome	2 (1.7)
Post traumatic	1 (0.8)
Total	119 (100.0)

Table 3. Brain MRI Findings of the Patients

Findings	No. of patients (%)
Normal	98 (87.5)
Abnormal	14 (12.5)
Brain atrophy	4 (3.6)
Neuronal Migration Disorder	3 (2.7)
Periventricular leukomalacia	2 (1.8)
Tuberous Sclerosis	1 (0.9)
Arachnoid cyst	1 (0.9)
Pineal cyst	1 (0.9)
Hypothalamic hamartoma	1 (0.9)
Pituitary hypoplasia	1 (0.9)
Total	112 (100.0)

3. LTG의 효용성

대상 환자 중 초기 단일 요법으로 LTG을 복용 후 최소 6개월 간 외래 추적 관찰했을 때 발작이 전혀 없었던 환자(완전 관해군)는 87명(78.4%, n=111)이었고 발작 감소를 보인 환자(부분 관해군)는 13명(11.7%), 발작이 이전과 같은 빈도이거나 오히려 악화된 경우(발작 지속군)는 11명(9.9%)이었고 부작용인 피부 발진 또는 틱 장애 등으로 LTG복약을 중지해야만 했던 환자가 8명(6.7%, n=119)이었다(Fig. 1). 치료 중 다른 항경련제를 추가하였던 환자는 13명이었고(부분 관해군 13명), 발작이 지속되어 LTG을 중단하고 다른 약물로 바꾼 환자가 10명, 부작용으로 인해 다른 약물로 바꾼 환자가 8명이었다. 따라서 연구 기간 중 유지율은 73.9%였다. 발작의 유형에 따른 치료 결과는 완전 관해군만을 기준으로 할 때 부분 간질에서 전신간질보다 발작 완해률이 81.6% vs 44.8%로 더 높았다($\chi^2=26.75, P<0.05$).

발작 유형별로는 간질 완전 관해율이 CPS 환자에서 75.9% (41/54), BRE 환자가 90.9% (30/33), absence seizure환자가 30.0% (3/10), JME 환자가 35.7% (5/14), IGE 환자가 100.0% (5/5)였다. IGE와 BRE 군에서 완전 관해률이 100.0%, 90.9%로 높았다(Fig. 2).

4. LTG의 안정성

투약 기간 중 부작용을 보인 환자는 모두 17명으로 14.3%에서 관찰되었다. 피부 발진이 11명, 틱 장애가 3명, 간염이 1명, 결막염이 1명, 졸림이 1명에서 관찰되었고 피부 발진이 생김 환자 11명중 7명은 발진이 심하여, 틱 장애 환자 3명 중 1명은 틱 증상이 심하여 투약을 중단하였다. Stevens-Johnson 증후군 같은 심각한 부작용이 생겼던 환자는 없었다(Table 4).

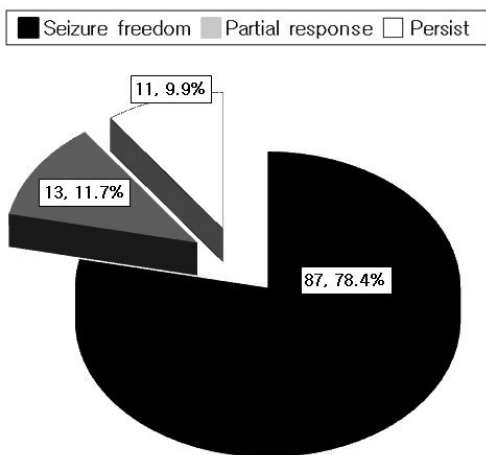


Fig. 1. Outcomes of the treatment with lamotrigine in entire group.

고 찰

Lamotrigine (3,5-diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazine)은 이전의 항경련제와는 전혀 다른 구조를 가진 약물로 중추신경계내의 흥분성 신경전달물질인 glutamate의 과도한 방출을 막아줌으로 항경련효과를 나타내는 것으로 생각되어지는데 이 작용은 N-methyl-D-aspartate (NMDA)수용체에 작용하는 흥분성 아미노산의 길항체의 역할을 포함한다¹³⁻¹⁵. 이는 신경전접합부의 나트륨 통로를 방해하여 막 안정화효과를 통해 반복되는 나트륨 이온의 내부이동을 막음으로 얻어진다. 이 가설로 간질은 신경말단에서 과도한 glutamate가 방출된 후 신경 후접합부로 이동하여 glial cell에 취해지거나, 신경말단으로 이동하는 것과 관계있다고 추측된다.

LTG은 구강 투여 후 3시간 이내에 최고 농도에 달하며, 혈중 농도는 high performance liquid chromatography (HPLC), 면역분석법으로 측정할 수 있다. 뇌에서 측정된 약물농도는 혈중 농

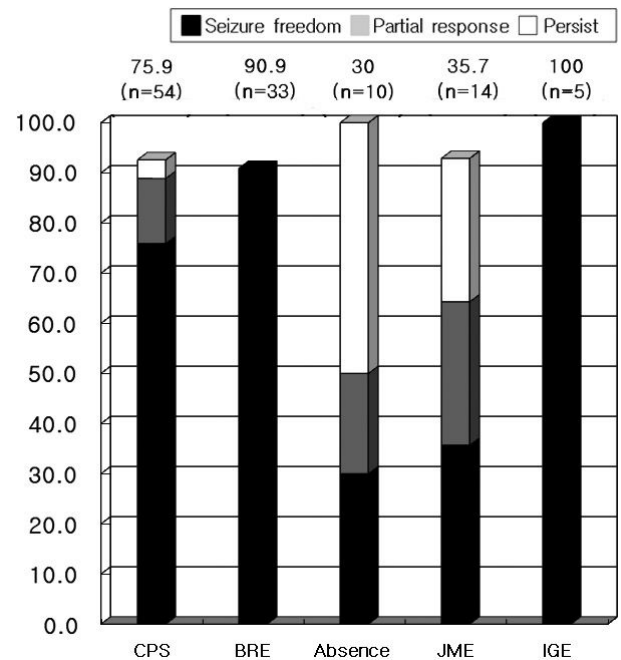


Fig. 2. Responses of the treatment with lamotrigine in each epileptic subtypes.

Table 4. Adverse Effects associated with lamotrigine

Adverse effects	No. of Patients (%)
Skin rash	11 (9.2)
Tic	3 (2.5)
Hepatitis	1 (0.8)
Conjunctivitis	1 (0.8)
Drowsiness	1 (0.8)
Total	17 (14.3)

도와 비슷하다. 주로 간에서 대사되며, 투여량의 43-87%가 소변에서 주로 glucuronide 대사물의 형태로 배설된다. 약물의 반감기는 22.7-37.4시간이며, phenytoin, phenobarbital, carbamazepine (CBZ) 등의 효소 유도 항경련제를 함께 투여하면 반감기는 13.5-15시간으로 단축되며, valproic acid (VPA)를 함께 투여한 경우에는 48.3-59시간으로 연장된다. 그러나 LTG 자체는 CBZ의 혈중농도를 올리는 외에 다른 약물의 농도에는 영향을 미치지 않는 것으로 보고되었다^{16, 17}.

항경련제의 단일요법은 복합요법보다 좋은 순응도와, 적은 약물 상호작용, 적은 부작용, 적은 기형유발가능성, 적은 비용 등의 장점 때문에 더 이로우며 특히 복합요법을 하는 소아간질 환자에서 단일요법으로 바꿀 때 부작용을 줄여주면서 경련조절을 할 수 있어 더욱 추천되어진다.

간질 환자에서 LTG과 CBZ의 단일요법을 비교분석한 Gamble 등¹⁸의 연구에 따르면, LTG이 CBZ보다 내약성이 유의하게 높았으나, 발작 조절에 있어서는 CBZ이 더 효과적이었다.

Prasad 등¹⁹이 시행한 후향적 연구에서는 VPA, LTG, topiramate (TPM), phenytoin, CBZ 등으로 치료받았던 22명의 JME 환아들을 분석하였을 때 VPA 단일요법 받았던 환아들과 LTG 단일요법을 받았던 환아 사이에 발작 조절 정도가 다르지 않았다고 하였고 또한 JME의 치료에 있어서 VPA의 대체약으로 LTG과 TPM 가 유용하다고 하였다.

Pina-Garza 등²⁰이 시행한 전향적 연구에서는 부분 간질로 진단된 24개월 이하의 영아들을 대상으로 하여 LTG 단일요법 또는 추가요법을 한 환아들을 최대 72주 이상 추적 관찰하여 장기간 내약성과 효용성 등을 조사하였고 결론적으로 LTG이 내약성이 우수하며 간질 발작 조절에 있어서도 좋은 결과를 보였다고 보고하였다. 이 연구에서 환아들에게 나타났던 부작용은 열, 상기도 호흡기 감염, 귀 감염, 기침 등이었고 열이 가장 많았다. Barron 등²¹이 시행한 소아 간질 환자에서 LTG 단일요법에 관한 후향적 연구에서는 총 87명의 간질 환자 중 완전 관해율은 45%였고 간질 타입별로는 부분 간질 환아가 44%, 전신간질 환아가 36%에서 완전 관해 되었고 JME, BRE 환아는 전부 완전 관해 되었다고 보고하였다. 이 연구에서 가장 많았던 부작용은 피부 발진이었으며 6%에서 관찰되었다. Ignacio 등²²이 시행한 소아 청소년 간질 환자의 LTG 단일요법의 효용성과 안정성에 관한 후향적 연구에서는 완전 관해율이 42%, 75-90%의 부분 관해율이 17.4%, 50-74% 부분관해율이 11.6% 였고 가장 많았던 부작용은 피부 발진으로 6.9%에서 보였다고 보고하였다. Coppola 등²³이 시행한 새로 진단된 소아 결신 발작 환자에서의 LTG 단일요법의 효용성에 대한 연구에서는 100% 발작 조절이 55%의 환아에서 보였고, 25% 환아에서 50%의 이상의 발작 감소를 보였다고 보고하였다. 또한 Frank 등⁹의 또 다른 연구 보고에서도 childhood absence epilepsy와 juvenile absence epilepsy 환아에서 완전 관해율이 71%였다.

이번 저자들의 연구 결과도 Coppola 등²³과 Frank 등⁹의 결

과와 비슷하게 대상 환자 중 78.4% (87/111)에서 완전관해가 되었고 11.7% (13/111)에서 부분 관해를 보여 다양한 종류의 발작과 간질환아에서의 LTG의 효용성을 입증하였다.

Peltola 등²⁴의 부분 간질 환자에서 여러 가지 새로운 간질 약제의 유지율 연구에 관한 결과는 LTG의 3년 유지율이 73.5%로 levetiracetam 65.4%, TPM 64.2%, gabapentin 41.7%, tiagabine 38.2% 등에 비해 높게 나타났고 이번 저자들의 유지율인 73.9%와 비슷한 결과였다.

이번 저자들의 연구에서 LTG의 부작용은 피부 발진이 11 (9.2%)명, 간염이 1명(0.8%), 결막염이 1명(0.8%), 졸림이 1명(0.8%)에서 관찰되었고 피부 발진이 생긴 환자 11명중 7명은 발진이 심하여 복용 후 7일에서 21일 사이에 투약을 중지하였다. 하지만 Stevens-Johnson 증후군 같은 심각한 부작용은 발생하지 않았다²⁵⁻²⁷.

이번 연구의 제한점은 전향적 자료 분석을 한 환자의 추적 관찰 기간이 일부 환자에서 최소 6개월 이상으로 길지 않았다는 점과 대부분의 대상 환아들이 정상 뇌 MRI finding을 보였다는 점, 발작 빈도 분석이 외래를 방문한 보호자들의 면담을 통해 이루어 졌다는 점을 들 수 있겠다. 또한 완전관해 되었던 군과 그렇지 않은 군(부분 관해군과 발작 지속군)간의 LTG 복용 용량을 비교해 보았을 때 각각 6.0±7.7 mg/kg/day vs 4.8±4.0 mg/kg/day로 오히려 완전 관해되었던 군에서의 평균 약물 복용 용량이 더 많았다. 아마도 이것은 부분 관해군과 발작 지속군에서 유지용량까지 LTG 복용량을 올리기 전에 부작용이나 발작조절이 잘 되지 않는 등의 이유로 LTG 복용을 중단하였거나 다른 항경련제가 추가되었기 때문일 것으로 생각된다. 또한 LTG에 반응이 낮은 간질 형태가 연령이 높은 소아에게서 나타나므로 이들에게 최대 300 mg을 사용하기 때문에 체중 당 용량이 작은 것도 생각해 볼 수 있겠다.

효용성의 부족 때문에 부분 관해군 환자 중 13명에게 LTG에 다른 항경련제를 추가하였는데 부분 간질환아에게는 주로 TPM를, 전신 간질환아에서는 VPA를 추가하였다.

이번 연구를 하면서 더 보완해 보아야 할 점으로 새로운 항경련제의 단일요법이 기존의 classic 항경련제의 단일요법보다 효과가 더 좋은가와 삶의 질(Quality of life)의 향상에 더 기여할 수 있느냐 하는 점이다. 이점에 관해서는 앞으로 새로운 항경련제 단일요법으로 치료받고 있는 다양한 소아 간질 환자들을 대상으로 전향적인 연구가 필요하리라 사료된다.

요 약

목적: LTG의 국외에서의 임상 연구는 다양한 발작과 간질증후군에 단일 또는 보조요법으로서 넓은 범위의 작용을 한다고 보고되었다. 국내에서는 아직까지 소아연령에서의 LTG 초기 단일요법에 대한 연구보고가 거의 없다. 이에 저자들은 단일 병원의 전향적 자료 분석을 통한 소아 간질 환자에서의 단일 LTG 약물

요법의 효용성과 안정성에 대해 연구하고자 하였다.

방법: 2002년 9월부터 2009년 6월까지 간질약 복용 병력이 없이 간질로 진단 받고 LTG을 복용하였던 소아 환자 148명을 대상으로 전향적 연구를 통해 효용성과 안정성을 연구하였다.

결과: 대상 환자 중 초기 단일 요법으로 LTG을 복용 후 최소 6개월간 외래 추적 관찰했을 때 발작이 전혀 없었던 환자(완전 관해군)는 87명(78.4%, n=111)이었고 발작 감소를 보인 환자(부분 관해군)는 13명(11.7%), 발작이 이전과 같은 빈도이거나 오히려 악화된 경우(발작 지속군)는 11명(9.9%)이었고 부작용인 피부발진과 틱 장애로 LTG복약을 중지해야만 했던 환자가 8명이었다. 발작의 유형에 따른 치료 결과는 완전 관해군을 기준으로 할 때 부분 간질에서 전신간질보다 발작 완해률이 81.6% vs 44.8%로 더 높았다($\chi^2=26.75, P<0.05$). 발작 유형별로는 각각 CPS가 41명(75.9%, n=54), BRE가 30명(90.9%, n=33) absence seizure가 3명(30.0%, n=10) JME가 5명(35.7%, n=14), IGE가 5명(100.0%, n=5)으로 완전 관해 되었다. IGE와 BRE에서 완전 관해률이 각각 100.0%, 90.9%로 높았다. 투약 기간 중 부작용이 관찰된 환자는 모두 17명(14.3%, n=119)이었다. 피부 발진이 11명, 틱 장애가 3명, 간염이 1명, 결막염이 1명, 졸림이 1명에서 관찰되었고 피부 발진이 생긴 환자 11명 중 7명은 발진이 심하여, 1명은 틱 증상이 심하여 투약을 중지하였다. Stevens-Johnson 증후군 같은 심각한 부작용이 생겼던 환자는 없었다.

결론: 본 연구 결과 LTG 초기 단일요법의 효용성은 국외 보고와 비교하여 우수하거나 큰 차이가 없었으며, 위중한 부작용 사례는 없었다. 소아 간질 환자, 특히 양성 로란딕 간질 환자와 특발성 전신발작 환자에서 LTG의 초기 단일 요법 치료에 매우 우수한 것으로 사료되어 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

References

- 1) Von Wegerer J, Hesslinger B, Berger M, Walden J. A calcium antagonistic effect of the new antiepileptic drug lamotrigine. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997;7:77-81.
- 2) Xie X, Lancaster B, Peakman T, Garthwaite J. Interaction of the antiepileptic drug lamotrigine with recombinant rat brain type IIA Na⁺channels and with native Na⁺channels in rat hippocampal neurons. *Pflugers Arch* 1995;430:437-46.
- 3) Goa KL, Ross SR, Chrisp P. Lamotrigine. A review of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs* 1993;46:152-76.
- 4) Barron TF, Hunt SL, Hoban TF, Price ML. Lamotrigine monotherapy in children. *Pediatr Neurol* 2000;23:160-3.
- 5) Duchowny M, Pellock JM, Graf WD, Billard C, Gilman J, Casale E et al. A placebo-controlled trials of lamotrigine add-on therapy for partial seizures in children. *Neurology* 1999;53:1724-31
- 6) Buchanan N. The efficacy of lamotrigine on seizure control in 34 children, adolescent and young adults with intellectual and physical disability. *Seizure* 1995;4:223-6.
- 7) Coppola G, Auricchio G, Federico R, Carotenuto M, Pascotto A. Lamotrigine versus valproic acid as first-line monotherapy in newly diagnosed typical absence seizures an open-label, randomized, parallel-group study. *Epilepsia* 2004;45:1049-53.
- 8) Motte J, Trevathan E, Arvidsson JF, Barrera MN, Mullens EL, Manasco P. Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. *Lamictal Lennox-Gastaut Study Group. N Engl J Med* 1997;337:1807-12.
- 9) Frank LM, Enlow T, Holmes GL, Manasco P, Concannon S, Chen C et al. Lamictal(lamotrigine) monotherapy for typical absence seizures in children. *Epilepsia* 1999;40:973-9.
- 10) Mikati MA, Holmes GL. Lamotrigine in absence and primary generalized epilepsies. *J Child Neurol* 1997;12 Suppl 1: S29-37.
- 11) Richens A, Yuen AW. Overview of the clinical efficacy of lamotrigine. *Epilepsia* 1991;32 Suppl 2:S13-6.
- 12) Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electrographic classification of epileptic seizures. In: Wyllie E. editor. *The treatment of epilepsy*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:291-7.
- 13) Timmings PL, Richens A. Lamotrigine as an add-on drug in the management of Lennox-Gastaut syndrome. *Eur Neurol* 1992;32:305-7.
- 14) Cheung H, Kamp D, Harris E. An in vitro investigation of the action of lamotrigine on neuronal voltage-activated sodium channels. *Epilepsy Res* 1992;13:107-12.
- 15) Smith SE, al-Zubaidy ZA, Chapman AG, Meldrum BS. Excitatory amino acid antagonists, lamotrigine and BW 1003C87 as anticonvulsants in the genetically epilepsy-prone rat. *Epilepsy Research* 1993;15:101-11.
- 16) Pellock JM. The clinical efficacy of lamotrigine as an antiepileptic drug. *Neurology* 1994;44 Suppl 8:S29-35
- 17) Rambeck B, Wolf P. Lamotrigine clinical pharmacokinetics. *Clinical Pharmacokinetics* 1993;25:433-43.
- 18) Gamble CL, Williamson PR, Marson AG. Lamotrigine versus carbamazepine monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 3, 2009.
- 19) Prasad A, Kuzniecky RI, Knowlton RC, Welty TE, Martin RC, Mendez M, et al. Evolving antiepileptic drug treatment in juvenile myoclonic epilepsy. *Arch Neurol* 2003;60:1100-5.
- 20) Pina-Garza JE, Elterman RD, Ayala R, Corral M, Mikati MA, Pina-Garza MJ et al. Long-term tolerability and efficacy of lamotrigine in infants 1 to 24 months old. *J Child Neurol* 2008;23:853-61.
- 21) Barron TF, Hunt SL, Hoban TF, Price ML. Lamotrigine monotherapy in children *Pediatr Neurol* 2000;23:160-3.
- 22) Ignacio Valencia, Gerard Pinol-Ripoll, Divya S. Khurana, Huntley Hardison, Sanjeev V. Kothare, Joseph J. Melvin et al. Efficacy and safety of lamotrigine monotherapy in children and adolescents with epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol* 2009; 13:141-5.
- 23) Coppola G, Licciardi F, Sciscio N, Russo F, Carotenuto M, Pascotto A. Lamotrigine as first-line drug in childhood absence epilepsy: a clinical and neurophysiological study. *Brain Dev* 2004;26:26-9.

- 24) Peltola J, Peltola M, Auvinen A, Raitanen J, Fallah M, Keränen T. Retention rates of new antiepileptic drugs in localization-related epilepsy: a single center study. *Acta Neurol Scand* 2009;119:55-60.
- 25) Duchowny M, Gilman J, Messenheimer J, Womble G, Risner M. Long-term tolerability and efficacy of lamotrigine in pediatric patients with epilepsy. *J Child Neurol* 2002;17:278-85.
- 26) Messenheimer JA, Giorgi L, Risner ME. The tolerability of lamotrigine in children. *Drug Saf* 2001;22:303-12.
- 27) Shechter T, Shorter Z, Kramer U, Lerman-Sagie T, Ronen E, Rotem R et al. Adverse reaction of topiramate and lamotrigine in children. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005;14:187-92.