

Trabajos de Revisión

Farmacoterapéutica Antiepiléptica

Dra. Perla David

INTRODUCCION

Durante la última década del siglo veinte se han producido cambios dramáticos en la producción, utilización y prescripción de terapias farmacológicas. Cada año se desarrollan 100.000 fármacos conteniendo más de 5.000 sustancias activas. La mitad de la población del mundo tiene acceso regular a los fármacos más esenciales. Alrededor del 50% del gasto de salud de algunos países es en productos farmacéuticos, con más de US \$ 220 billones.

El aumento de la economía global de libre mercado está a menudo en oposición a la regulación médica y económica en la práctica farmacéutica. La industria farmacéutica representa una de las fuertes corrientes de flujo monetario en el mundo. América Latina importa más del 90% de las sustancias activas de los fármacos utilizados aquí y en respuesta a esto la Organización Mundial de la Salud ha adoptado una política de uso racional de fármacos. El costo de desarrollo de un nuevo fármaco es ahora aún mayor a US 100 millones.

NUEVOS FARMACOS ANTIEPILEPTICOS

La disponibilidad de medicamentos antiepilépticos ha mejorado la calidad de vida de la mayoría de los pacientes que padecen de epilepsia. Sin embargo los fármacos antiepilépticos (FAE) disponibles fracasan en proporcionar un control satisfactorio de las crisis en un 20 a 30 % de ellos, los que presentan epilepsias resistentes al tratamiento asociando problemas biopsicosociales. La mayoría de ellos son portadores de crisis parciales y reciben politerapia. La asociación de medicamentos puede producir variaciones en la respuesta y en las concentraciones séricas.

Tales interacciones pueden producir una pérdida del control de las crisis, un aumento de la toxicidad o un aumento en los efectos colaterales.

Se necesita un mayor conocimiento de nuevas terapias que ayuden en el control de las crisis epilépticas resistentes con toxicidad e interacción mínimas entre los medicamentos.

GABAPENTINA (GBP)

Generalidades

La GBP es un FAE difundido en forma simultánea en Europa y EE.UU desde 1994 como una terapia asociada eficaz en pacientes con crisis parciales simples y complejas secundariamente generalizadas que no son bien controladas con monoterapia. Ventajas: Farmacocinética simple, con pocos efectos colaterales, menores; su uso crónico no agrega efectos adversos.

La GBP ha sido bien tolerada en experiencias clínicas y no se ha asociado a reacciones tóxicas graves hematológicas, hepáticas, pancreáticas o de hipersensibilidad y tiene un mecanismo de acción que difiere del de otros FAE ya que no se une a proteínas, no induce enzimas hepáticas y tiene una interacción mínima con otros FAE, por lo que es útil en pacientes con asociación de terapias.

Mecanismo de acción y Estructura Molecular

La GBP es un aminoácido con un peso molecular de 171.24, descrito como ácido (1-aminometil) ciclohexanoacético. Es un sólido cristalino blanco, soluble en agua y en soluciones acuosas básicas y/o ácidas. La GBP fue sintetizada como un análogo estructural del ácido gama-aminobutírico (GABA), neurotransmisor inhibitorio y aunque su estructura es similar al GABA, no se une a los receptores del GABA, ni se metaboliza a GABA o a un agonista del GABA y no inhibe la captación del GABA o su degradación por la GABA-Transaminasa. Por lo que no parece actuar a través de ninguno de los mecanismos conocidos del GABA.

Estudios experimentales han demostrado que la GBP no interactúa con los canales neuronales de sodio, de calcio tipo L, receptores de glutamato ni receptores de glicina. La GBP tiene un efecto sobre la actividad neuronal repetitivo, la que se ha sugerido es el resultado de la apertura de los canales de sodio. En autoradiografías de GBP marcada se observó sitios de unión peptídica, específicos para el sistema nervioso central con altos niveles en la corteza cerebral y el hipocampo, dos áreas importantes en la epilepsia.

Un mecanismo de acción propuesto es que la GBP compite en la membrana celular o intracelularmente por la actividad enzimática con los otros L-Aminoácidos reduciendo la formación de glutamina y ácido glutámico. Así reduce el almacenamiento del neurotransmisor excitatorio.

FARMACOCINETICA

Absorción y Biodisponibilidad

La GBP luego de la administración oral se absorbe en el intestino en un 80 % y pasa por la sangre por medio de un mecanismo de transporte saturable inhibido competitivamente por L-Triptofano y la concentración plasmática máxima se obtiene a las 2 o 3 horas. La presencia de alimentos no afecta significativamente su absorción.

A dosis más elevadas disminuye la fracción absorbida, lo que es una ventaja en la ingestión de sobredosis. Como la GBP no induce ni inhibe su propia eliminación, la fracción absorbida es la misma luego de la administración de una dosis única o múltiple, por lo que puede usarse la farmacocinética de la dosis única para predecir las concentraciones plasmáticas de la GBP administrada en dosis múltiples.

Distribución

La GBP se une a las proteínas plasmáticas y se le puede encontrar en los glóbulos rojos en concentración similar a la plasmática; tiene un volumen de distribución de 57,7 litros. La GBP atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE) y la concentración en el líquido cefalorraquídeo y en el tejido cerebral es de 20 y 80% respectivamente, de las encontradas en el plasma.

El organismo reconoce a la GBP como un L-Aminoácido, como la glicina, isoglicina y valina y es transportada desde el tracto gastrointestinal a la sangre, al cerebro, a la glía y desde allí a la neurona.

Metabolismo y Excreción

Su eliminación es íntegramente por vía renal y la depuración plasmática y renal, están linealmente relacionadas con el clearance de creatinina. Sus concentraciones estables se obtienen dentro de 1 o 2 días.

Las concentraciones plasmáticas en los trabajos clínicos se encuentran en un rango de 2 a 20 mg/ml, pero no pronostican efectividad o inocuidad clínica y lo predecible de la farmacocinética facilita el ajuste de la dosis monitoreando la respuesta clínica del paciente.

Interacciones Farmacológicas

La GBP no es metabolizada por las enzimas hepáticas y no induce ni inhibe las enzimas responsables del metabolismo de otros FAE. Los estudios diseñados para detectar estas interacciones no las han demostrado.

La coadministración de GBP y anticonceptivos orales conteniendo Norestisterona y/o etinilestradiol y cimetidina bloqueador de los receptores H₂ no presentan efectos clínicos importantes en la farmacocinética de la GBP, pero su absorción se reduce hasta en un 24% con la coadministración de hidróxido de magnesio y aluminio, por lo que no se recomienda la asociación con antiácidos.

Indicaciones de Administración y Eficacia

La GBP se ha utilizado con éxito, tanto como terapia asociada en pacientes con crisis focales simples o complejas secundariamente generalizadas, no controladas con monoterapia, como en 3 estudios multicéntricos doble ciego controlados en epilepsias focales en monoterapia

La GBP ha sido evaluada en 792 pacientes con crisis epilépticas refractarias utilizando el esquema de estudio clínico de terapia aditiva y un grupo control controlado con placebo. En pacientes con crisis parciales refractarias se ha aumentado de manera significativa ($P < 0.05$) el número de pacientes que experimentan un 50% de disminución en la frecuencia de las crisis.

El perfil de seguridad de la GBP se basa en antecedentes combinados de 2.048 individuos que la han recibido en estudios clínicos farmacológicos efectuados en pacientes con epilepsia. El período más largo durante el cual algún paciente recibió el fármaco fue de 7,3 años.

La experiencia combinada de todos los pacientes que participaron en estudios clínicos representa 1981 pacientes/año de exposición a GBP, con dosis entre 300 y 3600 mg/día (con mayoría entre 1.200 a 2.400 mg 1 día).

Efectos Adversos

La terapia aditiva de GBP ha sido asociada a ciertos efectos adversos como: somnolencia, vértigo, ataxia sin otros efectos adversos más serios, ni muertes.

Los efectos adversos no han aumentado en terapias prolongadas y no se han observado efectos nuevos o inusuales. Los efectos sobre el sistema nervioso se han presentado 1 a 3 días después de iniciada la terapia.

Teratogenicidad

Existen pocos casos de uso de GBP en el embarazo y las evidencias no son concluyentes con respecto a esta indicación. No se sabe si la GBP se excreta por la leche humana o qué efectos tendría en los lactantes por lo que no se recomienda su uso durante la lactancia.

Los hallazgos en estudios experimentales indican que el potencial carcinogénico de la Gabapentina no es mayor que el resto de los FAE.

El perfil de seguridad y la frecuencia de efectos adversos pueden aumentar en la medida que aumenta la edad. Los pacientes con alteración de la función renal requieren ajuste de sus dosis (con relación lineal a la creatinina). La GBP no es efectiva y puede exacerbar las crisis de Ausencia.

Dosis y Administración

La dosis diaria recomendada es de 900 a 1800 mg/ día con buena tolerancia hasta 2.400 mg/día y aumento de eficacia, sin necesidad de monitoreo de niveles plasmáticos de otros fármacos en coadministración, ni de la GBP la que debe ser ajustada en insuficiencia renal y/o hemodiálisis.

Se recomienda que este FAE sea administrado en forma gradual a lo mínimo en una semana, al igual que su retiro.

Sobredosis

Hasta la fecha hay informe solo de una sobredosis de 30 gramos tomado por una paciente de 16 años que experimentó somnolencia, vértigos, disartria y diarrea sin gravedad ni necesidad de remoción por, hemodiálisis.

Contraindicaciones

No debe administrarse en pacientes que han demostrado hipersensibilidad al fármaco. No debe exponerse a ningún paciente con anticonvulsivantes que actúan en el sistema nervioso central a riesgos laborales (conducir o usar máquinas) hasta la estabilización clínica.

Administración de GBP en Niños

La GBP fue aprobada por FDA para terapia aditiva de epilepsias parciales refractarias y no requiere nivel plasmático como marcador de efectos colaterales sino clínico, ya que es más importante el estudio de su efecto antiepiléptico. En su escaso uso en niños se ha observado que produce un aumento de los trastornos cognitivo-conductuales que ceden con la reducción de la dosis o discontinuación del fármaco en niños con antecedentes de Síndrome de Déficit Atencional y trastornos del desarrollo asociados a su epilepsia focal resistente, lo que podría significar un factor de riesgo para este grupo de niños.

Otros Usos

Los efectos colaterales de la GBP no han sido aún descritos y se le ha utilizado en la Esclerosis Lateral Amiotrófica por sus propiedades neuroprotectoras. Se ha demostrado su efectividad en pacientes con neuralgia del trigémino que no responden a carbamazepina ni a fenitoína, como también su efecto antiespasticidad en pacientes con lesiones medulares, sin embargo sólo un estudio randomizado lo ha corroborado, es necesario validarlo y determinar su eficacia a largo plazo así como sus efectos colaterales. En modelos de toxicidad crónica se supone que disminuye la formación de Glutamato.

Presentaciones Farmacológicas

- **(Dineurin) r DRUGTECH** (Grupo Recalcine)
Cápsulas 300 y 400 mgrs.
(Caja con 30 cápsulas).
- (Normatol) r PARKE-DAVIS
Cápsulas de 300 y 400 mgrs.
(Caja con 30 tabletas).

VIGABATRINA (VGB)

Generalidades

La VGB es la Gamma-vinil-Gaba, un inhibidor irreversible de la enzima GABA-Transaminasa, que cataliza la degradación del GABA, aumentando su concentración. El sistema gabaérgico juega un importante rol en el origen y la propagación de las crisis epilépticas. La VGB ha mostrado su eficacia en crisis parciales con o sin generalización secundaria desde los primeros estudios en Europa en 1983, en terapia agregada en crisis parciales severas en pacientes hospitalizados y controlando su generalización, luego con su licencia en varios países desde 1989, especialmente en crisis parciales de origen sintomático, con estudios de doble-ciego, terapia agregada, secuencias fijas, placebo y estudios controlados, mostrándose eficaz especialmente en niños en espasmos masivos y síndrome de Lennox-Gastaut sintomáticos (Esclerosis tuberosa).

Mecanismo de Acción y Estructura Molecular

La acción terapéutica de la VGB es mediada por la inhibición irreversible de la actividad de la GABA-Transaminasa, tal inhibición resulta en la elevación del nivel del GABA en el líquido cefalorraquídeo de 2-3 veces, indicando el nivel de su acción en el Sistema Nervioso Central (SNC). La VGB es un análogo estructural del GABA y Aumenta el GABA presináptico, persistiendo el efecto hasta que se sintetiza una nueva enzima.

Farmacocinética

Absorción y Biodisponibilidad.

Se absorbe por vía oral, su vida media es de 5 a 7 horas, no tiene capacidad inductora hepática y es excretada sin cambios por la orina, por lo que no presenta interacciones con otros fármacos con la excepción de la Fenitoína.

Interacciones Farmacológicas

La VGB produce descenso de 20% en el nivel plasmático de la Fenitoína por un mecanismo no identificado.

Indicaciones de Administración y Eficacia

La VGB se ha utilizado con éxito en adultos y niños con crisis parciales con o sin generalización secundaria, como terapia agregada mostrando un tercio de los pacientes reducción de crisis de 50 % y especialmente en espasmos masivos sintomáticos.

Efectos Adversos

La VGB tiene efectos adversos semejantes a otros FAE incluyendo principalmente efectos sobre el SNC: somnolencia, mareos, fatiga, estupor, ataxia, edema facial y escotomas visuales. Puede producir cuadros psiquiátricos, como reacciones psicóticas y depresión, así como hiperactividad en los niños. No se ha detectado alteraciones hepáticas ni hematológicas significativas. Los efectos adversos obligan a suspender la VGB hasta la fecha en 2-3% de los casos. Se ha descrito lesiones neurogénicas retinales irreversibles y encefalopatía, lo que ha limitado su uso.

Teratogenicidad

Existe escasa experiencia de uso de VGB en el embarazo y lactancia, por lo que no se recomienda su uso ni tampoco en mujeres en nesgo de embarazo.

Dosis y Administración

Uso en Adultos.

La dosis inicial recomendada es de 1g (2 comprimidos) una o dos veces al día, la eficacia se obtiene con dosis de 2-4g/día. Los comprimidos pueden ser ingeridos antes o después de las comidas. *Uso pediátrico.*

La dosis inicial recomendada es de 40 mgrs/kg/día, pudiendo ser aumentada hasta 80-100mgrs/kg/día, de acuerdo a la respuesta clínica.

Uso geriátrico y en pacientes con insuficiencia renal. Se debe utilizar dosis de mantención más bajas con depuración de creatinina inferior a 60ml/min.

Sobredosis

No hay antídoto específico. En un caso las dosis publicadas eran de 7,5-30 grs. y con múltiples fármacos, los síntomas fueron: coma, psicosis, paro respiratorio, pero no hubo muerte.

Contraindicaciones

En pacientes con historia de hipersensibilidad AVGB.

Formas Farmacéuticas

Vigabatrina (SABRIL) R Hoechst Marion Roussel. Comprimidos de 500 mgrs en envases de 60 comprimidos.

LAMOTRIGINA (LMTG)

Generalidades

La LMTG corresponde a una nueva familia farmacológica, de las triazinas. Tiene como ventaja una vida media larga (24-30 horas) y cinética lineal; se excreta como conjugado glucorónico y no utiliza el sistema microsomal hepático, lo que disminuye las interacciones significativas. No posee metabolitos activos ni tóxicos, su ligazón a proteínas es de un 50% y su absorción es completa y no modificada por los alimentos.

Mecanismo de acción: La LMTG actúa en los canales de sodio que son sensibles a los cambios de voltaje, estabilizando las membranas neuronales e inhibiendo la liberación de neurotransmisores principalmente de glutamato, aminoácido excitador que juega un papel importante en la generación de crisis epilépticas.

Indicaciones de Administración y Eficacia

La LMTG, es un FAE eficaz en epilepsias parciales con o sin generalización tónico-clónica secundaria y en epilepsias tónico-clónicas generalizadas primarias.

Está indicada en niños mayores de 2 a 12 años y adultos en monoterapia con dosis inicial no mayor de 0,2 mgrs/kg/peso día por 2 semanas en dosis única matinal, seguidos de 0,5 mgrs/kg/día por 2 semanas y 1 mgr/kg/día por 2 semanas. Para lograr respuesta óptima en terapia de mantención se puede utilizar dosis de 2 a 10 mgrs/kg/día.

La dosis de LMTG en terapia de adición en niños de 2 a 12 años que no están recibiendo valproato sódico es 2 mgrs/kg/día, 5 mgrs/kg/día en dosis única inicial cada una por 2 semanas y la dosis óptima de mantención es de 5 a 15 mgrs/kg/día administrados en 2 dosis diarias. .

La Dosis de LMTG, en terapia de adición en niños mayores de 12 años y adultos que no están recibiendo valproato de sodio es de 50 mgrs iniciales durante 2 semanas, seguidos de 100 mgrs cada uno durante 2 semanas en (dosis única y posteriormente en de mantención dosis del 100 a 200 mgr /día en dosis única o dividido en 2 dosis. Lo habitual para una respuesta óptima es 200 a 400 mgrs/día, pudiendo requerirse hasta 700 mgrs /día para lograr la respuesta deseada.

En aquellos pacientes que reciben valproato sódico, la dosis inicial es 0,2 mgrs/kg/día, seguidos de 0,5 mgrs/kg/día por 2 semanas cada uno y dosis de mantención de 1 a 5 mgrs/kg /día en dosis única o dividida en 2 dosis/día.

La dosis inicial no debe ser excedida y el uso en menores de 2 años no está suficientemente documentado, al igual que en ancianos.

Efectos Adversos

Los efectos adversos neurológicos más comunes son mareos, diplopía, ataxia, visión borrosa y somnolencia.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a LMTG.

Indicaciones al paciente

El rash cutáneo requiere consulta urgente al médico para la suspensión de este fármaco. Este aparece inicialmente (4 semanas) y se puede asociar a dosis elevada de LMTG.

Formas farmacéuticas orales

Lafigin (r) DRUGTECH.

Comprimidos de 25, 50 y 100 mgrs.

(Envase de 15 y 30).

Lamictal (r) GLAXO-WELCOME.

Comprimidos de 25 y 50 mgrs.

OXCARBAZEPINA (OCBZ)

Generalidades

La OCBZ ha sido aceptada como FAE de línea en muchos países.

Ha demostrado ser efectiva, como la Carbamazepina (CBZ) en crisis parciales y generalizadas tónico-clónicas en monoterapia o terapia combinada.

Mecanismo de acción y estructura molecular Este FAE pertenece a la familia de los tricíclicos y es un cetoanálogo de la CBZ. Su mecanismo de acción no se encuentra completamente establecido.

Farmacocinética

La OCBZ es homólogo cetónico de la CBZ con la diferencia de ser metabolizada rápida y completamente por enzimas hepáticas a un derivado monohidroxiado (MHD) que es el metabolito activo, con vía de eliminación preponderante por glucoronización y en menor cuantía a un metabolito inactivo (DHD).

El componente activo es el MHD, el cual es el principal componente activo en la terapia, sin un intermediario epóxido, y por ser lipofílico atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica.

El MHD es eliminado por excreción renal, glucoronización y escasamente por hidroxilación a un derivado diol. La OCBZ puede tener por esto menores interacciones que los FAE tradicionales.

Todos los FAE tienen uno o más tipos de interacción metabólica.

La inducción hepática requiere algún tiempo ya que deben ser sintetizadas nuevas proteínas y este efecto puede ser observado sólo después de dos a cuatro semanas en la CBZ.

La interacción que compromete inhibición enzimática ocurre rápidamente a través de dos mecanismos por competición directa, por transportadores enzimáticos por sitios reversibles e irreversibles con formación de un complejo inactivo en pacientes con terapia crónica.

Las enzimas envueltas en la reducción al MHD no son inducibles y la transformación de OCBZ a MHD es cuantificable.

La inhibición por reducción es posible en teoría pero terapéuticamente mínima, la eliminación del MHD ocurre por excreción renal directa, glucoronización e hidroxilación en mínima cuantía al DHD. La vida media de eliminación de la OCBZ es de 1,5-2 horas y 8-10 horas para el metabolito activo.

Interacciones Farmacológicas

El hecho que el metabolismo de la OCBZ dependa en forma mínima de las enzimas del citocromo P 450 sugiere que no puede inducir este sistema enzimático que es un importante mecanismo de interacción de fármacos y por esto simplifica su uso en politerapia.

La OCBZ tiene similar eficacia que la carbamazepina, menor toxicidad, menor inducción enzimática e interacción con FAE y otros fármacos. La sustitución de OCBZ por CBZ se asocia a reducción de crisis y mejoría del estado mental, es útil en epilepsia resistente con intolerancia a fenitoína (FNT).

Indicaciones de Administración y Eficacia

Aceptada como FAE de primera línea en muchos países, efectiva en crisis parciales y generalizadas tonicoclónicas en politerapia. Con eficacia comparable a la de la CBZ.

Ventajas de la OCBZ

La OCBZ tiene menor respuesta alergizante que la CBZ, lo que la deja en ventaja y parece tener mejor acción en epilepsias parciales en niños. Su formulación soluble para administración endovenosa resuelve el problema de suspensión en el estado epiléptico o trastornos gastrointestinales. La cinética lineal permite obtener rápidamente un estado estable de MHD con efectividad antiepiléptica, sin autoinducción, sin necesario ajuste de dosis, con mejoría del alerta, sin deterioro cognitivo, con pocos efectos colaterales, con hipersensibilidad mucho menor que la CBZ y con menor riesgo de hiponatremia debida a efecto renal no asociado a ADH.

Estos hechos han sido corroborados con los cuatro tipos de estudios Clásicos. (Politerapia add-on, Monoterapia de Sustitución, Máxima y Mínima Dosis Activa en Monoterapia y Estudios de pacientes Pre-quirúrgicos).

Efectos Adversos

Suelen ser leves y pasajeros. Se presentan al iniciar el tratamiento. Los más comunes son: fatiga, vértigo, ataxia, náuseas, vómitos e hiponatremia. En niños se ha descrito fiebre.

Dosis y Administración

En adultos

Monoterapia y politerapia: 300 mgrs. diarios iniciales con aumento gradual hasta 600-1.200 mgrs. *En niños*

Monoterapia y Politerapia: 10 mgrs/kg iniciales con aumento gradual a 30 mgrs/kg, si no se logra control incremento de a 10 mgrs/kg de peso.

Presentaciones Farmacológicas

Oxicodal (r) DRUGTECH

Tabletas de 300 y 600 mgrs. en envases de 20 tabletas.

(Trileptal) r NOVARTIS

Tabletas de 300 mgrs. con envase de 20 y 50 tabletas.

Tabletas de 600 mgrs con envases de 20 y 50 tabletas.

Sobredosis

Vigilar las funciones vitales prestando especial interés a: trastornos de conducción cardíaca, trastornos hidroelectrolíticos y problemas respiratorios.

En resumen, en la última década el desarrollo racional de fármacos antiepilépticos ha sido estimulado en forma importante por estudios que reportan la efectividad del ácido valproico, que altera el metabolismo cerebral llevando a un aumento en la concentración de GABA en el sistema nervioso central y uniéndolo a su conocido espectro de efectividad clínica antiepiléptica. Esta fue la primera asociación a efectividad clínica y efecto en un neurotransmisor específico. Este hecho lleva al desarrollo de otros fármacos que pueden afectar el metabolismo del GABA o a su receptor. Los nuevos FAE tiene varias características que los hacen ventajosos, como un perfil de efectos adversos bajo y bastante menor que el de los anticonvulsivantes clásicos, tanto por número como por severidad. Presentan características farmacocinéticas más simples, lo que facilita su uso y disminuye la probabilidad de interacciones. Tienen mecanismos de acción nuevos, lo que permitirá mejorar y racionalizar las terapias combinadas cuando se requiera.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Gram L. Epilepsy Care: Image of the future. *Epilepsy*, 1995;36 (SUPPL 6) s22-24.
2. Ramsay R Eugene, MD. Mechanism of action of antiepileptic Drugs. International Center for epilepsy. I Congreso Latinoamericano de Epilepsia 1995, Stgo., Chile.
3. Devinsky O, Vásquez B, Luciano D. New Antiepileptic drugs for children: felbamate, gabapentine and vigabatrin. *J Child Neurol* 1994;9 (Suppl 1): S 33-45.
4. Shorvon S. Handbook of Epilepsy Treatment London. Blackwell Science Ltd, First Edition 2000.
5. Tallian KB, Nahatha MC, TsaCY, Wolowich WR, MD. Pharmacokinetics and safety Gabapentin in pediatrics patients with uncontrolled partial seizures. *Pharmacotherapy* 1997,17 (1):192.
6. Priebe MM, Sherwood AM, Graves D Effectiveness of gabapentin in controlling spasticity: A quantitative study. *Spinal cord* 1997, 35: 171-5
7. Waldman SD, Evaluation and treatment trigeminal neuralgia. *Pain*, 1997, 7 (1): 21-5.
8. Berger D. The worldwide impact of the news drugs: Development, Distribution and use. *Epilepsia*, 1997, 38 (9): 1050-1053.
9. Besag FMC, Berry DJ, Pool F, Newbery JE, Subel. Carbamazepine toxicity with Lamotrigine. Pharmacokinetic or Pharmacodynamic Interaction? *Epilepsia* 1998, 39 (2) 183-187
10. Pellock JM. Utilization of new Antiepileptic Drugs in Children. *Epilepsia* 1996, 37 (sup S66-S73).
11. Nabbout RC MD, Chiro C MD, Munford J Dumas C MD, Dulac O MD. Vigabatrin in Partial seizures in Children. *J Child Neurol* 1997; 12: 172-177.
12. Haas-Lude K, Wolff J, Riethmüller J, Niemann and Krägeloh-Mann. Acute Encephalopathy Associated with Vigabatrin in a Six-month-old girl. *Epilepsia*, 2000; 41(5):628-30.
13. Arzimanoglou A.A., Dumas C, Ghirardi L. french Neurologist Sabril Study Group. Multicentre Clinical evaluation of Vigabatrin mild to moderate parcial epilepsies. *Seizures* 1997,6: 225-231.
14. Dalla Bernardina B, Fontana E, Vigenaro F, Fasco L, Toulli D, et al. Efficacy and tolerability of Vigabatrin in children with refractory partial seizures: A single-Blind Increasing Study. *Epilepsia* 1995, 36 (7): 6 691.
15. J. Brodie M, Overstall PW, Giorgi Multicentre, double-blind, randomised comparison between Lamotrigine and Carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Research* 1999; 81-87.