

# A GABAPENTIN HATÉKONYSÁGA, BIZTONSÁGOSSÁGA ÉS AZ ÉLETMINŐSÉGRE GYAKOROLT HATÁSA FELNŐTTKORI EPILEPSZIÁBAN

Nyílt, prospektív, naturalisztikus elemeket tartalmazó, humán, IV. fázisú, hazai, többközpontú vizsgálat értékelése

Rajna Péter<sup>1\*</sup>, Szíjártó Elvira<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Budapest

<sup>2</sup>Richter Gedeon Rt., Budapest

**Célkitűzés** – A gabapentinalkalmazás hatékonyságának és biztonságosságának ellenőrzése farmakorezisztens idiopathiás vagy kriptogén/szimptomás parciális epilepsziás felnőtt betegek esetében.

**Vizsgálati módszerek** – Prospektív, nyílt vizsgálatot szerveztünk egyszerű vagy komplex parciális, illetve parciális indulású generalizált epilepsziás betegek részvételével (legalább négy roszszullét havonta). A gabapentint legfeljebb két alap-antiepileptikumhoz adtuk hozzá, és az elsődleges hatékonysági mutató a rohamfrekvencia legalább 50%-os csökkenése volt. Elemeztük a rohamerősség (NHS3 skála) és az életminőség (QUOLIE-31 kérdőív) alakulását is. A gabapentint a titrációs szakaszban 1500-1600 mg napi adagig növeltük, a gyógyszer dózisának egyéni alakítása minden víztelen lehetséges volt. A követés három hónapon át történt.

**A vizsgálat alanyai** – Tizennégy hazai epilepsziacentrum, illetve szakrendelés betegei vettek részt a vizsgálatban. Hetvenkét beteget vontak be, 63 kapott gabapentint (ITT-populáció) és 57 beteg fejezte be a vizsgálatot.

**Eredmények** – A betegek több mint 70%-ában a kezelés harmadik hónapjában 50%-ot meghaladó rohamfrekvencia-csökkenést lehetett regisztrálni. Közülük csaknem minden harmadik beteg rohammentessé vált. Szignifikáns javulás mutatkozott a rohamerősségben és az életminőség-kérdőív összpontszámában is. Nem találtunk különbséget az eredményekben sem az epilepszia etiológiája, sem a rohamformák terén. A gabapentint a betegek kiválóan tolerálták. A gabapentin adagjának csökkentésére egyetlen esetben sem került sor, a panaszolt mellékhatások enyhék és átmenetiek voltak.

**Következtetések** – A gabapentin – kifejezett hatékonysága és kiváló biztonságossága miatt – értékes antiepileptikum. Mivel a rohamok erősségét is kedvezően befolyásolja, a betegek életminőségére is pozitív hatású. Az előnyös hatások a vizsgálati időszakon belül tartósak voltak. Nagy betegpopuláción végzett nyílt, naturalisztikus vizsgálatokra lenne szükség a gabapentin speciális javallatainak meghatározására krónikus parciális epilepsziákban.

**Kulcsszavak:** gabapentin, Gordius (Richter®), antiepileptikum, rohamgátlás, biztonságosság, életminőség

## EFFICACY, SAFETY AND EFFECT ON THE QUALITY OF LIFE OF GABAPENTIN IN ADULT EPILEPSY – RESULTS OF A PROSPECTIVE OPEN-LABEL QUASI-NATURALISTIC HUNGARIAN MULTICENTER STUDY (PHASE HUMAN-IV).

Rajna P, MD; Szíjártó E, MD

*Clin Neurosci/Ideggyszle* 2006;59(9-10):361-372.

**Purpose** – To evaluate the efficacy and safety of gabapentin (GBP) in idiopathic or crypto/symptomatic partial epilepsy in adults.

**Methods** – We performed a prospective open label add-on study in pharmaco-resistant patients with simple or complex partial or generalized seizures of partial onset (at least four seizures per month). GBP was added to no more than two baseline antiepileptics and the efficacy was rated primarily according to the seizure frequency. The secondary efficacy parameters were the change in the seizure severity scores (measured by the NHS3 scale) and in the quality of life (measured by the QUOLIE-31 questionnaire). GBP was added up to 1500-1600 mg per day in the titration period than an individual optimization was allowed in any further visits. The follow-up period was three months.

**Population** – Fourteen Hungarian epilepsy out-patient unit participated in the study. 72 patients were enrolled, GBP was applied in 63 persons (ITT population) and 57 completed the study.

**Results** – A more than 50% decrease in seizure frequency was found in more than 70% of the patients in the third month. Among them just every third patient became seizure-free. Significant improvement appeared also in the severity of seizures and in the total score of the quality of life questionnaire. There was no difference either according to the etiology of the epilepsy or the seizure types. GBP was tolerated excellently. There was no need to decrease of the dosage of GBP and the side effects were mild and of transitory nature.

**Consequences** – GBP appears to be a valuable antiepileptic drug considering its high efficacy and extremely favourable tolerance. While GBP also decreases the severity of the seizures, its complex effects result an improvement in the quality of life of the patients. The positive effects have been durable during the follow-up. Open label naturalistic studies of larger population are needed to clear the special indications of GBP in chronic partial epilepsies.

(www.lam.hu)

**Keywords:** gabapentin, Gordius (Richter®), antiepileptic drug, antiseizure drug, safety, quality of life

Levelező szerző (correspondent): Dr. Rajna Péter, Semmelweis Egyetem Általános Orvosi Kar, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, 1083 Budapest, Balassa u. 6. Telefon: (1) 210-0300. E-mail: rajna@psych.sote.hu

Érkezett: 2006. július 11. Elfogadva: 2006. augusztus 3.

\*A szerző a protokoll kialakításának és a vizsgálat szakmai vezetésének a szponzor által felkért független szakértője volt.

A gabapentin az új generációs antiepileptikumok tagja. Bár kémiai szerkezete a GABA-receptoron kötődő molekulákéhoz hasonlít, nem fejt ki közvetlen GABA-receptor-hatást. Feltehetően a feszültségfüggő kalciumcsatornák, esetleg a GABA-vagy a glutaminszintetáz enzimek működésének modulációja útján fejt ki hatását. A hivatalos törzskönyvezéshez szükséges vizsgálati eredményeken (a placeboét bizonyítottan meghaladó hatékonyságon és az alkalmazás biztonságosságán) túlmenően az alkalmazás első évtizedének tapasztalatai sajátosan alakultak:

1. A rohamgátló hatást illetően az új generációs antiepileptikumok összehasonlító elemzéseinek többségében a viszonylag gyengébbek közé sorolták, és a többéves kezelési tapasztalatok alapján alkalmazása szigorúan a parciális epilepsziák csoportján belül maradt. Az új generációs antiepileptikumok néhány évvel ezelőtti történet átfogó értékelése során ugyan a gabapentint a parciális epilepsziákon belül jelentkező kevert típusú rohamok kezelésére és gyermekek esetében történő alkalmazásra is alkalmasnak találták<sup>1</sup>, a mindennapi klinikai tapasztalatok során nem körvonalazódott olyan speciális rohamforma vagy epilepsziaszindróma, amelyben a gabapentin a többi választható szernél előnyösebbnek bizonyulna.

2. A biztonságosság vonatkozásában ugyanakkor már kezdettől fogva vezető helyet foglal el az új generációs antiepileptikumok csoportjában, mivel már a korai vizsgálati fázisokban tisztázódott, hogy metabolizmusa elkerüli a máj microsomalis enzimrendszerét, illetve nem mutatható ki interakciója egyéb gyógyszerekkel. Igazolták a veszélytelenségét a látórendszerre vonatkozóan is<sup>2</sup>.

A fenti két, a gyógyszerválasztás szempontjából némileg ellentétes ösztönzést adó szempont eredményeként két megállapítást tehetünk: 1. A gabapentin használata a nem rohammentes parciális epilepsziás betegek között viszonylag kis betegpopulációban történik, illetve 2. részben az előző okok miatt és annak ellenére, hogy a tudományos bizonyíték fennáll<sup>3</sup>, a szer monoterápiás alkalmazása – szemben néhány új generációs antiepileptikum fejlődésével – Európában jelenleg csak kevés országban engedélyezett (például Németországban). A gabapentin használata ugyanakkor már átlépte az epilepszia határait, és kiváló eredménnyel alkalmazták neuropathiás fájdalom, diabeteses és postherpeticus neuropathia kezelésében<sup>4</sup>.

## A vizsgálat célja

A gabapentinnel szerzett tudományos igényű klinikai tapasztalatok döntő része a regisztrációval, illet-

ve javallati körökkel kapcsolatos hivatalos elvárásoknak megfelelő vizsgálati protokollokban gyűlt össze. Ezért felmerült a kérdés, hogy milyen eredménnyel járna a gabapentin (jelenlegi regisztrációjának megfelelő) adjuváns antiepileptikumként történő alkalmazása a hazai kezelési szokások mellett olyan vizsgálati elrendezésben, amely a mindennapi betegellátási gyakorlathoz jobban közelít, illetve amelyben a rosszullétek számának alakulása mellett egyéb hatásossági mutatókat is követni lehetne.

## Betegpopuláció és módszerek

A nyílt, prospektív, humán IV. fázisú vizsgálatban (RGD 61455) 14 hazai epilepsziacentrum, illetve -szakrendelés vett részt. A részvétel feltétele a hatósági engedélyezés, valamint a GCP (good clinical practice, jó klinikai gyakorlat) előírásainak betartása volt. A betegek bevonása alkalmasságuk és beleegyezésük alapján a megjelenés sorrendjében történt féléves bevonási időszakban. A vizsgálat bevonási és kizárási feltételeit az **1. táblázat** tartalmazza.

### A BEVONT BETEGEK DEMOGRÁFIAI JELLEMZŐI

A vizsgálatba összesen 72 beteget vontak be (38 nő és 34 férfit). Közülük kilenc beteg (hat nő és három férfi) különböző okokból nem jelent meg már az első havi kezelést értékelő viziten sem, és így az alapértéken kívül nem volt értékelhető hatásossági adatuk. Ezeknek a betegeknek az adatait csak a biztonságosság szempontjából értékeltük. A vizsgált készítmény hatásosságát az ITT (intention-to-treat, beválasztás szerinti) populációt kitevő 63 beteg (32 nő és 31 férfi) körében vizsgáltuk. Az ITT-populációt alkotó betegek közül két nő és négy férfi a továbbiakban kiesett a vizsgálatból, így végül 57 beteg kapta meg a tervezett háromhavi kezelést (30 nő és 27 férfi), a továbbiakban ezt az 57 beteget nevezzük a vizsgálatot befejező betegeknek (VBB). A vizsgálatban egyenletesnek tekinthető a betegek nem szerinti megoszlása (51–53% vs. 47–49%). A vizsgált betegek életkora 21 és 70 év között volt, az átlagérték 43 és 41 év között, a szórás 12,92 és 12,35 év között változott a különböző populációkban.

### A VIZSGÁLAT MENETE

A betegek a protokollnak megfelelően öt viziten vettek részt. A bevonási-kizárási feltételek értékelését szolgáló alapszakasz legfeljebb háromnapos időszakát követően 14 nap alatt történt a gabapentin

## 1. táblázat. A vizsgálat bevonási és kizárási feltételei

<p>A vizsgálatba bevonható az a beteg, aki/akinek:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– életkora 18–70 év közötti;</li><li>– a megelőző három hónapban fokális/parciális epilepszia diagnózis igazolható (tüneti/kriptogén);</li><li>– a megelőző három hónapban havonta legalább négy fokális/parciális rohama zajlott le (generalizációval vagy a nélkül),</li><li>– a megelőző három hónapban az antiepileptikumokkal történő kezelése mono- vagy biterápia formájában, standard dózisban történt,</li><li>– a megfelelő tájékoztatás után a beteg a betegtájékoztatót és a beleegyező nyilatkozatot aláírta,</li><li>– a QOLIE-31 skálát a beteg önállóan ki tudja tölteni.</li></ul> <p>Kizárási kritériumok:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– előzőleg gabapentinkezelésben részesült,</li><li>– gabapentinallergia,</li><li>– laktózintolerancia,</li><li>– klaszteres rohamok,</li><li>– súlyos belgyógyászati betegség [akut pancreatitis, súlyos diabetes mellitus, fluktuáló vércukorszint (&lt;3,3 mmol/l és/vagy &gt;7,8 mmol/l), súlyos májbetegség (SGOT&gt;120 U/l, SGPT&gt;80 U/l) vagy vesebetegség (kreatinin &gt;180 μmol/l), ismert rosszindulatú daganat],</li><li>– ha az antiepileptikum-kezelés nem standard dózisban történik,</li><li>– drog- és/vagy alkoholabúzus,</li><li>– terhesség, szoptatás, nem megfelelő fogamzásgátlás,</li><li>– a vizsgálatba nem vonható be az 1997. évi CLIV. törvény 161. § értelmében az a személy, aki külföldi állampolgár, gondnokság alatt lévő beteg, előzetes letartóztatásban, őrizetben van, büntetés-végrehajtási intézetben fogva tartott, katonai szolgálatát tölti, a vizsgálatot megelőző három hónapon belül más gyógyszervizsgálatban részt vett, nem írta alá a beleegyező nyilatkozatot.</li></ul>
---

felépítése. A szer hatásosságát összesen három hónapos időszakban havonta értékeltük. A vizsgálat folyamatát a **2. táblázat** mutatja be.

### A VIZSGÁLAT NATURALISZTIKUS ELEMEI

A protokoll naturalisztikus elemeivel kívántuk eredményesebbé tenni a vizsgálati célkitűzés megvalósítását. Ennek megfelelően a nyílt, prospektív elrendezésen felül lehetőséget adtunk a vizsgálóknak, hogy a kontrollvizsgálatok során mind az alapkezelés, mind a gabapentin adagolását módosítsák. A dóziszváltoztatás mind az előírt kontroll-, mind a tetszőleges időben lezajlott extravizitek során lehetséges volt.

### A HATÁSOSÁGI MUTATÓK

Az elsődleges hatásmérő változó, a nemzetközi vizsgálatok mutatóival egybehangzóan a hatékonyan kezelt betegek aránya volt. Hatékonyan akkor tartottuk a kezelést, ha a kezelés ideje alatt az átlagos rohamszám legalább 50%-kal csökkent a

vizsgálat előtti alapértékhez viszonyítva. Ezen belül meghatároztuk a rohammentes betegek arányát is.

A *másodlagos hatásossági mutatók között a rohamok erősségének változását és az életminőség alakulását* vizsgáltuk. A rohamok erősségének változását az európai vizsgálatokban legtöbbször használt, úgynevezett NHS3 (national hospital seizure severity scale) rohamerősségi skálán értékeltük<sup>5, 6</sup>.

Mivel a gyógyszeres kezelés hatása nem csupán a tünetek változásában, hanem a mellékhatások, illetve az általános testi és lelki állapot alakulásában is megjelenik, az igényesebb gyógyszervizsgálatokban az utóbbi évtizedben megjelent úgynevezett *egészségfüggő életminőség alakulását* is értékeltük. Az epilepsziabetegségre adaptált, Magyarországon is validált<sup>7</sup> QOLIE-31 (quality of life in epilepsy) kérdőívet használtuk.

A *biztonságossági paraméterek között a gabapentin alkalmazása során a kezelőorvosok a protokoll előírásai szerint rögzítették az esetleges nemkívánatos eseményeket*, illetve az első és utolsó vizen meghatároztuk az *általános hematológiai és szerológiai laboratóriumi értékeket*.

**2. táblázat.** A vizsgálat folyamata

Vizsgálati szakasz	Szűrési szakasz		Kezelési szakasz		
	Vizit 0. (baseline)	1. vizit (titrációs szakasz)+ 1. vizit (opcionális)	2. vizit+ 2. vizit (opcionális)	3. vizit+ 3. vizit (opcionális)	4. vizit
Napok	-3. naptól 0. nap	0-14. nap (±2 nap)	+28 nap (±2 nap)	+28 nap (±2 nap)	+28 nap (±2 nap)
Beleegyező nyilatkozat aláírása	+				
Anamnézis	+				
Belgyógyászati status	+				
Rohamok száma	+	+	+	+	+
Életminőség: QOLIE-31	+				+
Laboratóriumi vizsgálat*	+				+
Terhességi teszt**	+				
Nemkívánatos események		+	+	+	+

\*Elfogadható a négy héten belül elvégzett laboratóriumi vizsgálat eredménye.

\*\*Csak fogamzóképes nőbetegek esetében.

#### A VIZSGÁLT GYÓGYSZER

A betegek a gabapentint Gordius 300 vagy 400 mg-os kapszula (Richter®) formájában kapták.

#### STATISZTIKAI ÉRTÉKELÉS

Az elsődleges hatékonysági paraméterre meghatároztuk a 95%-os megbízhatósági tartományt a hatékonyan kezelt betegek arányára, a hiányzó adatok pótlására a LOCF- (last observation carried forward, hiánypótlás az utolsó mért értékkel) módszert alkalmaztuk. A rohamszám változását, vala-

mint a másodlagos hatásossági változók (QOLIE-31 pontszámok, NHS3) statisztikai elemzését nemparaméteres teszttel vizsgáltuk az alapértékekhez viszonyított változásokra a második, harmadik, illetve negyedik vizit alkalmával.

## Eredmények

#### A VIZSGÁLT BETEGPOPULÁCIÓ „EPILEPTOLÓGIAI” ADATAI

**Diagnózis:** Hatvanhat beteg ismert etiológiájú vagy (ismeretlen kórereditű, de a rohamforma és/vagy az elektroencefalogram alapján egyértelmű) kriptogén, hat beteg (a genetikai megalapozottság, az EEG és/vagy a rohamforma alapján megállapítható) idiopathiás fokális epilepsziában szenvedett.

**Rohamforma:** A betegek bevonásakor az összes rohamra vonatkozó havi gyakoriság átlaga 8,7 (medián 5; szórás 11,4) volt. Ebből az egyszerű parciális rohamok átlaga 6,8 (4; 11,8), a komplex parciális rohamok átlaga 4,0 (3; 3,8) és a fokális indítású másodlagosan generalizált rohamok átlaga 1,6 (1; 1,3).

**Alapterápia:** A betegek a bevonáskor nyolcféle antiepileptikumot szedtek. Ezek megoszlását és adagolásuk összesítését a **3. táblázat** tartalmazza. A gabapentint kiegészítő kezelésként kapó (ITT) betegek 28,6%-a megelőzően monoterápiában, 69,8%-a biterápiában, 1,6%-a triterápiában részesült.

**3. táblázat.** A vizsgálatban alkalmazott antiepileptikus alapterápia

Hatóanyag	Betegszám	Minimumdózis (mg/nap)	Maximumdózis (mg/nap)
Carbamazepin	53	200	1800
Lamotrigin	20	200	500
Oxcarbazepin	15	300	1200
Valproat	16	500	3600
Clonazepam	10	1,5	30
Topiramat	6	100	600
Phenytoin	3	200	300
Vigabatrin	1	2000	2000
Összesen:	124		
Gyógyszer/beteg	1,72		

**4. táblázat.** A vizsgálat során elvégzett dóziszváltoztatások

Dóziszváltoztatás	Betegszám	A gyógyszer új napi dózisa (mg)
Alapkezelés	1	karbamazepin+400 mg
Gabapentinadag-csökkentés	0	
Gabapentinadag-emelés	Betegszám	A gabapentin új napi dózisa (mg)
Extravizit 1 (1. hónap)	1	2000
2. vizit (egyhavi kezelés után)	4	1800
	6	2000
	1	2200
Összesen:	11	
3. vizit (kéthavi kezelés után)	1	1600
	2	1800
	2	2000
	2	2100
	2	2400
Összesen:	9	
Gabapentindózis-emelések száma összesen: 21.		

GABAPENTINDÓZIS-VÁLTOZTATÁS A KÖVETÉS SORÁN

A vizsgálat titrálási szakaszában a vizsgálok a 300 és 400 mg-os kapszula alkalmazásával 1500 vagy 1600 mg/nap adagolást alakítottak ki. Ezt követően mind az alap-, mind a vizsgálati szer adagját szabadon változtathatták. Az elvégzett dóziszváltoztatásokat a **4. táblázat** foglalja össze.

A ROHAMFREKVENCIA VÁLTOZÁSA A KÖVETÉS SORÁN

Az átlagos rohamszám alapértéke (baseline) a kezelést megelőző három hónapban rögzített rohamok számából kapott havi átlag. Ehhez az értékhez viszonyítjuk a második, harmadik és negyedik vizit alkalmával rögzített rohamok számából képzett kezelés alatti átlagos havi rohamszámot. Értelemszerűen, azon beteg esetében (ITT-populáció), akinek a kezelési periódusa rövidebb, a második, illetve a harmadik havi rohamszámot az előző havi értékkel helyettesítettük be (LOCF-módszer) és az így kapott, extrapolált értéket hasonlítottuk az alapértékhez.

A gabapentinkezelést azok esetében tekintettük hatékonynak (reszponderek), akik a követés során legalább 50%-os rohamfrekvencia-csökkenést mutattak. Az **1. ábra** az átlagos rohamfrekvencia alakulását mutatja az egyes viziteken a rohamformának megfelelően. Jól követhető, hogy a rohamgyakorosság mindhárom rohamformában jelentős csökkenést mutat a gabapentin beállítását követően egy

hónappal, és a javulás a három hónapos követési időszak alatt töretlenül fennmarad.

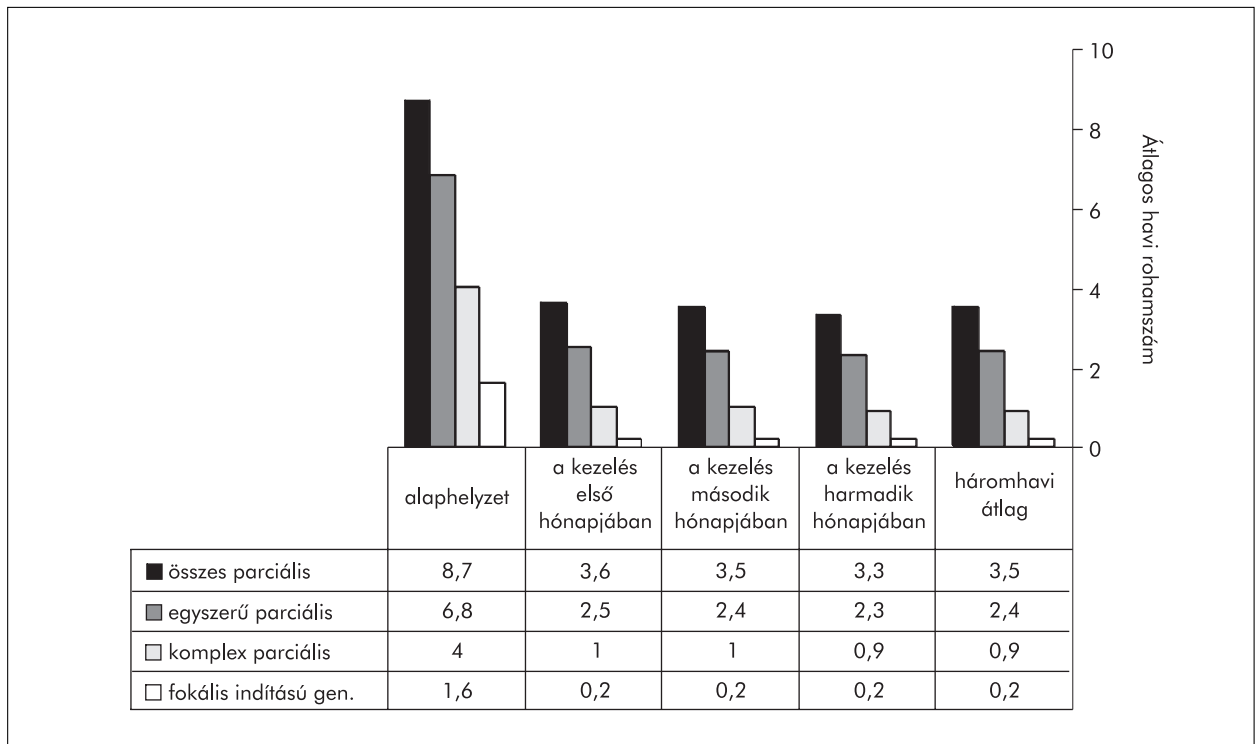
A kezelés globális hatékonysága (azaz a rezponderek százalékos aránya) a kezelés első hónapjában 66,7%, a másodikban 68,3%, a harmadikban 76,2% volt. Ez az érték a három hónapos kezelés átlagában 71,4%. Ebből kitűnik, hogy a kezelés hatékonysága az első három hónap során nem csökken, inkább kisfokú növekedést mutat. A **2. ábrán** a rezponder populáció globális arányának változása követhető rohamtípusok szerint a kezelési időszak ellenőrzési pontjain. A rohamgátló hatás mindhárom rohamforma esetén érvényesül, a rezponderek aránya a (kis létszámú) fokális indulású generalizált rohamok esetén a legnagyobb. Érdekes, hogy a komplex parciális rohamok esetén egyértelműen a kezelés harmadik hónapjában mutatkozott a legerősebb rohamgátló hatás.

A ROHAMMENTESSÉG KIALAKULÁSÁNAK ESÉLYE

A három hónapos kezelés utolsó ellenőrzési pontján (negyedik vizit) 20 beteg vált rohammentessé. Ez az ITT-populáció 31,7%-a, a vizsgálatot befejező betegek 35,1%-a, vagyis gyakorlatilag minden harmadik betegnek megszűntek a rohamai.

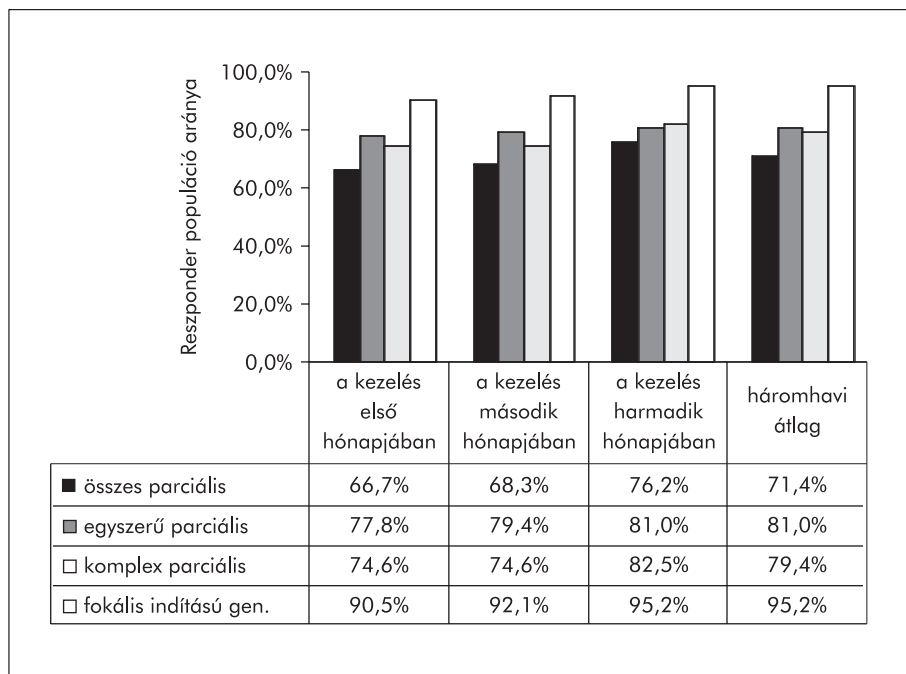
A KEZELÉSNEK A ROHAMERŐSSÉGRE GYAKOROLT HATÁSA

Az NHS3 rohamerősségi skála pontértékei az alapértékekhez képest már egy hónapos kezelést kö-



**1. ábra.** Az átlagos havi rohamfrekvencia alakulása a vizsgálati periódusban az ITT-betegpopulációban a rohamtípusok szerint (n=63)

Rövidítés: fokális indítású gen.: fokális indítású generalizált roham



**2. ábra.** A rezponder populáció arányának globális alakulása a rohamtípusok szerint a gabapentinkezelés beállítását követően a havi ellenőrzések során

Rövidítés: fokális indítású gen.: fokális indítású generalizált roham

vetően is csökkentek mindhárom rohamtípusban. Csak csekély mértékű javulás mutatkozott az egyszerű parciális rohamok zajlásában. A legjelentősebb pontszámcsökkenés a komplex parciális rohamok esetében alakult ki. A három hónapos követés során a javulás progresszívnek mutatkozott. A pontszámok alakulását a **3. ábrán** mutatjuk be.

#### AZ ÉLETMINŐSÉG ALAKULÁSA

A QOLIE-31, epilepsziás betegek életminőségét vizsgáló kérdőív adatait hét összevont paraméter szerint értékeltük: a) rohamok miatti aggodalom: öt kérdésre (11., 21., 22., 23. és 25.), b) általános életminőség: két kérdésre (1. és 14.), c) érzelmi állapot-jóllét: öt kérdésre (3., 4., 5., 7. és 9.), d) energikusság, levertség: négy kérdésre (2., 6., 8. és 10.), e) kognitív

funkciók: hat kérdésre (12., 15., 16., 17., 18. és 25.), f) a kezelés hatása: három kérdésre (24., 29. és 30.) és g) társadalmi aktivitás: öt kérdésre (13., 19., 20., 27. és 28.) kapott válasz összegzése. A **4. ábrán** a hét paraméter alakulását ábrázoljuk. A kezelési időszakban az összes kérdéskörben javulás mutatkozott, nagyobb rész (46/31) statisztikailag is igazolhatóan. A kérdőívre adott válaszok összpontszáma szignifikánsan javult.

A kérdőívhez tartozik még a „Mit gondol, mennyire rossz az Ön egészségi állapota?” kérdésre vonatkozó 0–100 fokozatú skála, amelyen a bejelölt válaszok önállóan is értékelhetők. A kezelés idején az egészségtudat szignifikáns javulása következett be. (Az átlagértékek: szűrőkor 53,51, a záró viziten 61,05. A p-érték Wilcoxon-féle illesztett párok próbával: 0,00017.)

#### A GABAPENTINKEZELÉS BIZTONSÁGOSSÁGA

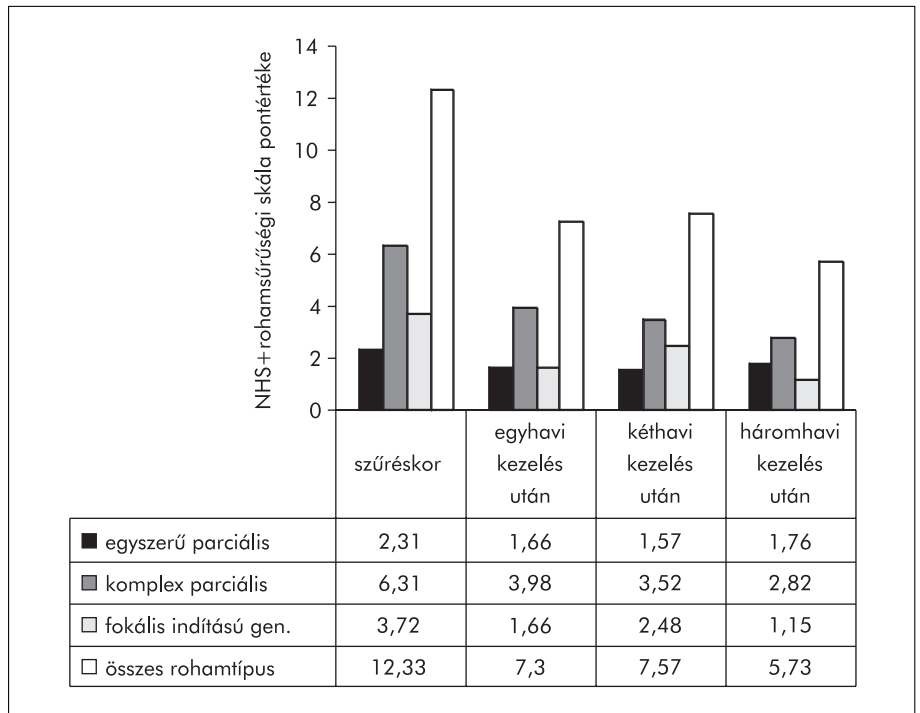
A gabapentinkezelés vizsgálati protokolljának megfelelően az esetleges szubklinikai gyógyszerhatásokat hematológiai és szerológiai vizsgálatokkal követtük. A szűrőkor és az utolsó viziten mért laboratóriumi paraméterekben jelentkező, normáltartományon kívüli, de klinikailag nem releváns, valamint a klinikailag releváns eltérő értékek számát és arányát mutatja be az **5. táblázat**.

#### NEMKÍVÁNATOS ESEMÉNYEK A VIZSGÁLAT SORÁN

Ötvenhárom nemkívánatos esemény történt a vizsgálat során, súlyos nemkívánatos esemény ezekből két beteg esetében fordult elő, egyik sem hozható összefüggésbe a gabapentinterápiával. (Az egyik 51 éves nőbeteg magas vérnyomás által indukált angina pectoris diagnózissal kórházi felvételre került, ahol az állapota rendeződött, az egyik 59 éves férfi beteg esetében pedig véletlen karbamazepinintoxikáció történt.)

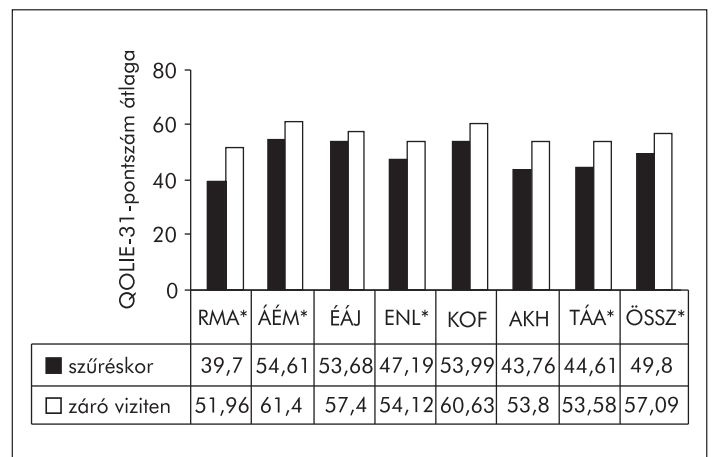
#### NEMKÍVÁNATOS ESEMÉNYEK, PANASZOK

A vizsgálok 37 olyan nemkívánatos eseményt regisztráltak 17 beteg esetében, amely nem súlyos és feltehetően összefügg a gabapentinterápiával: szé-



**3. ábra.** Az NHS+rohamerősségi skála pontértékeinek alakulása a kezelés három hónapjában rohamtípusok szerint

Rövidítés: fokális indítású gen.: fokális indítású generalizált roham



**4. ábra.** A QOLIE-31 életminőség-kérdőív hét kérdéscsoportjában a pontszámátlagok alakulása a vizsgálat során

Rövidítések: RMA: rohamok miatti aggodalom, ÁÉM: általános életminőség, ÉAJ: érzelmi állapot-jóllét, ENL: energikusság, levertség, KOF: kognitív funkciók, AKH: a kezelés hatása, TAA: társadalmi aktivitás, ÖSSZ: összpontszám  
\*A különbség a Mann-Whitney-próba szerint szignifikáns.

dülés kilenc, álmoság négy, egyensúlyzavar három, étvágytalanság kettő, tompultság kettő, fülzúgás kettő, gyengeség kettő, hányinger kettő, járásbi-

**5. táblázat.** A normális tartományon kívül eső főbb laboratóriumi paraméterek alakulása a gabapentinkezelés előtt és három hónapos kezelést követően. Az eredmények klinikai értékelését a vizsgáló orvosok végezték el

Laboratóriumi paraméter		Időpont			
		Szűrés		Vizsgálat végén	
		Betegszám	Százalék	Betegszám	Százalék
Hematokrit	normál	61	85%	52	83%
	klínikailag nem releváns	11	15%	11	17%
	klínikailag releváns	0		0	
Hemoglobin	normál	61	85%	51	81%
	klínikailag nem releváns	11	15%	12	19%
	klínikailag releváns	0		0	
Fehérvérsejtszám	normál	60	83%	51	82%
	klínikailag nem releváns	12	17%	10	16%
	klínikailag releváns	0		1	2%
Vörösvértestszám	normál	55	76%	52	83%
	klínikailag nem releváns	17	24%	11	17%
	klínikailag releváns	0		0	
Thrombocyta	normál	67	93%	56	89%
	klínikailag nem releváns	5	7%	7	11%
	klínikailag releváns	0		0	
We	normál	49	70%	43	73%
	klínikailag nem releváns	21	30%	16	27%
	klínikailag releváns	0		0	
Vércukor	normál	63	87,5%	56	89%
	klínikailag nem releváns	9	12,5%	7	11%
	klínikailag releváns	0		0	
Karbamid	normál	70	97%	61	97%
	klínikailag nem releváns	2	3%	2	3%
	klínikailag releváns	0		0	
Kreatinin	normál	67	93%	57	90%
	klínikailag nem releváns	5	7%	6	10%
	klínikailag releváns	0		0	
SGPT	normál	70	97,2%	61	97%
	klínikailag nem releváns	1	1,4%	2	3%
	klínikailag releváns	1	1,4%	0	
SGOT	normál	70	97,2%	62	98%
	klínikailag nem releváns	1	1,4%	1	2%
	klínikailag releváns	1	1,4%	0	
Vizeletfehérje	normál	63	88%	54	89%
	klínikailag nem releváns	9	13%	7	11%
	klínikailag releváns	0		0	
Vizeletcukor	normál	72	100%	61	100%
	klínikailag nem releváns	0		0	
	klínikailag releváns	0		0	
Vizeletaceton	normál	68	94%	61	100%
	klínikailag nem releváns	4	6%	0	
	klínikailag releváns	0		0	
Vizelet-UBG	normál	67	93%	59	97%
	klínikailag nem releváns	5	7%	2	3%
	klínikailag releváns	0		0	
Vizeletüledék	normál	55	70%	46	71%
	klínikailag nem releváns	24	30%	19	29%
	klínikailag releváns	0		0	

klínikailag releváns: klínikailag is jelentős eltérés. A mindenki által ismert laboratóriumi mérések címszavait nem részletezzük.



zonytalanság kettős, kettős látás kettős, látászavar kettős, gyomorpanasz, szájszárazság, figyelemzavar, generalizált exanthera, nyomásérzés a szemben és a fejben egy-egy beteg esetében jelentkezett. Egy esetben halmozottan fordult elő egyensúlyzavar, gyengeség, étvágytalanság és kettős látás, ezért a beteg abbahagyta a gyógyszereszedést. A felsoroltakon kívül 19 egyéb nem súlyos és a terápiával összefüggésbe nem hozható nemkívánatos esemény került még rögzítésre.

## Megbeszélés

### AZ EREDMÉNYEK ÉRTÉKELÉSE

A gabapentin alkalmazásával történt első nagy betegszámú vizsgálatok ugyan kétséget kizáróan igazolták a szer hatékonyságát, azonban a placebo-kontrollos vizsgálatokban a legalább 50%-os rohamfrekvencia-csökkenést elért betegek aránya a többi új generációs antiepileptikumhoz képest nem volt magas: 28% (placebo: 9,8%)<sup>8</sup>, illetve az alkalmazott dózistól függően 18,4% (600 mg), 17,6% (1200 mg), 26,4% (1800 mg) (placebo: 8,4%)<sup>9</sup>. Ezek – a gyógyszer regisztrációjához szükséges – vizsgálatok azonban a protokollok merev szerkezete miatt rendszerint a gyógyítási szabadság legegyszerűbb (például a gyógyszeradag, napi elosztás változtatása stb.) mozzanatait is nélkülözik. További „természetellenes” vonásuk, hogy a kettős vak elrendezés miatt a betegek nem élvezhetik az új gyógyszer törvényszerűen jelen lévő „placebohatalmát”, vagyis azt, hogy a kezelőorvos új, ígéretes gyógymódot alkalmaz. Végül ki kell emelni, hogy a legújabb gyógyszerek alkalmazása esetén (a humán II. és III. fázisú vizsgálatokban) személyes tapasztalat híján a kezelőorvos elsősorban a biztonságosságra, tehát a mellékhatásokra összpontosít. Az említettek miatt a klinikusok ma már nagyobb várakozással fordulnak a nyílt, naturalisztikus szerkezetű vizsgálatok eredményei felé. Ezek közül a három legnagyobb betegszámú adatait idézzük.

A NEON vizsgálatban a gabapentint bázisanti-epileptikumok kiegészítőjeként 20 hetes nyílt vizsgálatban alkalmazták, és az 50%-os reszponderráta 71%-nak bizonyult<sup>10</sup>. A STEPS vizsgálat, amelynek során több mint 1000 beteget értékelték, a reszponderek aránya még magasabb, 76% volt<sup>11</sup>. A hasonló vizsgálati elrendezéssel történt ausztráliai vizsgálat (AUS-STEPS) során 174 ITT-beteg esetében az arány 53% volt<sup>12</sup>.

Vizsgálatunk eredményei megerősítik a fenti tapasztalatokat. (A reszponderarány a három hónapos kezelés átlagában 71,4%.) Fontos gyakorlati tapasztalat,

hogy a dózisoptimalizálás, azaz az egyéni adagok beállítása (**4. táblázat**) feltehetően jelentősen befolyásolja a szer hatékonyságát (az 50%-os rohamfrekvencia-csökkenést elérők aránya a havi értékelés során emelkedett 66,7-68,3-76,2%-ra, és vö. az **1. ábra** adataival).

A rohammentesség jelentősége a szakirodalom vitatott kérdése. A szerzők egyetértenek abban, hogy az összes ma ismert antiepileptikum tulajdonképpen nem felel meg a nevének, hiszen nem epilepsziaellenes, hanem csupán rohamgátló gyógyszerhatásról van szó. Másfelől viszont kétségtelen, hogy a betegség kezelésében általában csak a rohamok megszűnése okoz minőségi változást a betegek egészségtudatában és életminőségében. A rohammentessé vált betegek aránya az idézett nyílt vizsgálatokban is figyelemre méltó volt. A NEON utolsó két hónapjában a rohammentes betegek aránya 48%, a STEPS-ben 46,4% volt<sup>10, 11</sup>. Vizsgálatunkban a kezelés harmadik hónapjában a bevont betegek 35,1%-a volt rohammentes. Ugyanakkor az epilepsziaellenes gyógyszeres kezelés retrospektív metaanalízise azzal a kiábrándító eredménnyel zárult, amely szerint a több gyógyszert sikertelenül kipróbált betegeknek az új generációs antiepileptikumok alkalmazásával sincs komoly esélyük a rohammentesség elérésére<sup>13</sup>. A rohammentes állapot fennállása tehát elsősorban a követési idő függvénye. A gabapentin alkalmazását követően rohammentessé vált betegek igazán hosszú távú követése még nem történt meg.

Vizsgálatunk tapasztalatai általános gyakorlati megfontolást is tartalmaznak. A mindennapi gyógyszeres kezelési gyakorlat egyik legfelelősségteljesebb kérdése az, hogy az újonnan beállított készítmény gyógyhatását mennyi idő alatt lehet megítélni. (Az időtartam hosszát többnyire az elérni kívánt maximális dózis dilemmája is bonyolítja.) Sok beteg történetéből kiderül, hogy az adott szer azért nem volt hatékony, mert (rendszerint a beteg teljesen indokolt türelmetlenségének engedve) a kezelőorvos túl rövid ideig (és rendszerint túlságosan kis adagban) alkalmazta a gyógyszert. Jelen vizsgálat eredményei is türelemre intőek. A gabapentin hozzáadásának pozitív eredménye mindhárom rohamformában még a harmadik követési hónapban is fokozódott (**2. ábra**).

A kezelésnek a rohamok erősségére gyakorolt hatását sok szakember elsősorban szubjektív adatnak tekinti. A mindennapi klinikai gyakorlatban ennek objektiválása (például video-EEG-monitorozással történő „mérése”), sőt, részletesebb leírása is hiányzik. Ennek megfelelően a prospektív klinikai vizsgálatoknak is csak kisebb része tartalmaz a rohamerősségre vonatkozó elemzést. A gabapentin-

nek a rohamok erősségére gyakorolt kedvező hatása már az experimentális vizsgálatok alapján is sejtethető volt, mert sikeresen emelte a görcsküszöböt és csökkentette az utókisülések feszültségét, ezzel gátolta a rohamterjedést phenytoinrezisztens patkány kindling-modellen<sup>14</sup>. Tíz, parciális epilepsziában szenvedő, nem rohammentes beteg részletes követése során a gabapentin mind a rohamok hosszát, mind erősségét csökkentette<sup>15</sup>. Szignifikáns pozitív hatást mutattak ki abban az 54 fős betegcsoportban (összesen 109, tanulási nehézséggel küzdő és rezisztens parciális epilepsziában szenvedő beteg nyílt, parallel, a gabapentint és a lamotrigint összehasonlító vizsgálata során) is, amelyben a betegek vizuális analóg skálán jelölték meg a rohamerősség alakulását<sup>16</sup>. Vizsgálatunk értékelése során a viszonylag kis beteglétszám miatt az alkalmazott (legszélesebb körben elfogadott) NHS3 rohamerősségi skálának csupán az összpontszámát értékeltük. Ennek szignifikáns javulása mutatkozott mindhárom rohamformában már az első havi kezelés után, és ez a „rohamgyengülés” a további követés során fennmaradt, illetve a komplex parciális, illetve a fokális indulású generalizált rohamok esetében tovább csökkent (3. ábra).

A klinikusoknak már korán feltűnt, hogy a gyógyszeres terápiák során a betegek értékelése (mindkét irányban) sok esetben eltér az objektív klinikai mutatók alakulása alapján várhatótól. Ezt azzal lehet magyarázni, hogy a közérzet, az egészségi állapot értékelése sok tényező egyidejű eredője. (Például nem érez általános javulást az a beteg, akinek rohamai jelentősen ritkulnak, de erősségük nő. Vagy akár fordított eredményt jelezhet az a beteg, akinek megszűnnek a rohamai, de erős gyógyszermellékhatásoktól szenved stb.) Ezért a gyógyszeres kezelések *összhatásának* kimutatására a klinikai kutatásokban a kilencvenes években megjelent az (egészségfüggő) életminőség fogalma.

A hozzáadott gabapentinkezelésnek az életminőségre gyakorolt hatása az eddigi vizsgálatokban egyértelműen pozitív, de különböző mértékű. Az AUS-STEPS vizsgálatban (lásd még feljebb) rövid (QOLIE-10) kérdőívvel mérve csekély (4,6%)<sup>12</sup>. Ugyanezzel a kérdőívvel szignifikáns javulást mértek 65 beteg esetében az összpontszámban, és 50–100%-ban az egyes kérdések elemzése során<sup>17, 18</sup>. A gabapentin életminőségre gyakorolt kedvező hatása (elsőként hozzáadott szerként elvégzett) összehasonlító vizsgálat során megegyezett a vigabatrinéval<sup>19</sup>. Vizsgálatunkban az epilepsziáspecifikus kérdőív Magyarországon már validált összetettebb változatát használtuk (QOLIE-31). Statisztikailag igazolt szignifikáns javulás a *rohamok miatti aggodalom, az általános életminőség, az energi-*

*kusság/levertség és a társadalmi aktivitás kérdéscsoportokban* mutatkozott, míg az *érzelmi állapot/jóllét érzésre, a kognitív működésekre, a kezelés hatására* vonatkozó kérdéscsoportban a kétségtelen pontszámemelkedés nem érte el a statisztikai bizonyosságot (4. ábra). Ezt a látszólagos ellentmondást (miszerint a gyógyszer a betegek többségében mind a rohamfrekvenciát, mind az erősséget jelentősen javította, és ez mégsem tükröződik egyértelműen a betegek közérzetében) az magyarázhatja, hogy a bevont betegek kivétel nélkül krónikus betegek, akik kezelésük során már valószínűleg többször átéltek hosszabb-rövidebb állapotjavulást, amely a későbbiekben nem bizonyult tartósnak.

Fontos eredmény, hogy a kérdőívből számított globális életminőség-javulás egyezik-e a betegek spontán szubjektív érzésével. Ennek szignifikáns javulását igazolta a kezelés során a kérdőív részét képező „*Mit gondol, mennyire rossz az Ön egészségi állapota?*” kérdésre a 0–100 fokozatú skálán bejelölt válaszok értékelése.

Mivel sajnálatos módon egyetlen új generációs antiepileptikum sem haladja meg a klasszikus szerek (parciális epilepsziákban a phenytoin, illetve karbamazepin) globális hatékonyságát, az új szerek alkalmazásának lehetséges előnye ma a fokozott biztonságosság és az esetleges célzott hatás. A gabapentin e szempontból kifejezetten előnyös tulajdonságai kezdettől fogva ismertek. Ezért (a májkímélő metabolizmus és a gyógyszer-interakciók hiánya miatt) bizonyos célpopulációk korán körvonalazódtak. Fentiek alapján alkalmazása különösen ajánlható idős, többféle betegségben szenvedő, sok gyógyszert szedő betegek számára<sup>20, 21</sup>, illetve onkológiai problémákkal küzdő epilepsziás betegeknek<sup>22</sup>. Ezeket az ajánlásokat vizsgálatunk eredményei közvetett módon erősítik meg. A kezelés során a kedvező mellékhatásprofil mellett a laboratóriumi hematológiai és szerológiai mutatók is változatlanok maradtak (5. táblázat). Talán a legfontosabb gyakorlati mutató azonban az, hogy noha a protokoll megengedte volna, a követés során a gabapentin vagy a bázisantiepileptikum(ok) adagjának csökkentése egyetlen alkalommal sem vált szükségessé (4. táblázat).

#### A VIZSGÁLAT EREDMÉNYÉT BEFOLYÁSOLÓ TÉNYEZŐK

Tekintettel arra, hogy az epilepszia hosszú zajlású betegség, és a jelenleg alkalmazott gyógyszerek nem a kórfolyamatot, csupán legfeljebb annak klinikai manifesztációját képesek befolyásolni, *a három hónapos követési időszak egyértelműen rövidnek* tekinthető.

*A bevont, illetve értékelt betegek száma kicsi.* Ez

nem az eredmények értékét csökkenti, hiszen az adatok statisztikai kezelése a véletlenszerűséget kizárja, azonban a globális állapotmutatókon túl az adatok (például egyes rohamformák, a rohamerősség- vagy az életminőség-változások részadatainak) behatóbb elemzését nem teszik lehetővé.

Utólagos elemzést igényelhet az úgynevezett *centrumhatás* értékelése. A vizsgálatba bevont betegek ugyanis – a protokoll előírásainak megfelelően – a szokásosnál több gondoskodást kapnak. Ezt a betegek megérzik és megélik, ezért maguk is jobban bíznak és esetleg többet is tesznek javulásukért. (Gondoljunk csak az epilepsziás rohamok számos kiváltó tényezőjére, például a viszonylagos alvásdeficit provokáló hatására<sup>23</sup> vagy figyelmeztető, előjelző tünetek esetén az akaratlagos rohamgátlás lehetőségeire<sup>24</sup>, amelyeknek figyelembevétele, illetve alkalmazása biztosan növeli a gyógyszeres kezelés hatékonyságát.)

Ki kell emelni a vizsgálat *naturalisztikus elrendezését*. A nyílt elrendezés (a beteg-orvos partneri viszony) és a gyógyítási szabadság érvényesülése (azaz a bázis- és a vizsgálati készítmény rugalmas adagolási lehetősége) mindenképpen a kezelés sikerének elősegítését szolgálja.

#### TOVÁBBI KUTATÁSI IRÁNYOK, LEHETŐSÉGEK

A gabapentin regisztrációja óta – elsősorban a hatékonyság vonatkozásában – erősítette pozícióját az új generációs antiepileptikumok között, miközben a biztonságos alkalmazás területén megőrizte helyét a vezető készítmények között. Ezért a naturalisztikus elemzéseket nagy betegpopulációkon és hosszabb követési időszakokkal kell elvégezni.

A gabapentin alkalmazásával történt naturalisztikus vizsgálatok – köztük ez a vizsgálat is – egybehangzó és a törzskönyvezéshez szükséges kettős

vak, placebokontrollos kutatások eredményeit messze meghaladó, meglepően jó tapasztalatokat nyújtottak a parciális epilepsziák legszélesebb spektrumában. Ennek alapján felmerül annak a lehetősége, hogy ebben a formakörben a szer esetleg valóban antiepileptikus hatást is kifejthet. A gabapentin, illetve származéka, a gabapentin-lactam emberben is neuroprotektív hatással rendelkezhet<sup>25</sup>.

A gabapentin alkalmazásának kiemelkedő biztonságossága arra ösztönözhet, hogy a szer hatását nagyobb kockázatú betegcsoportokon célzottan vizsgálják. Idetartoznak az idősek és/vagy sok gyógyszert szedők, belgyógyászati (elsősorban máj-) betegségben szenvedők, valamint a gyógyszerek mellékhatásaira különösen érzékeny betegek.

Felmerül annak a lehetősége is, hogy a krónikus farmakorezisztens epilepsziás betegek esetében az új generációs antiepileptikumok éppen a fennálló májenzim-érintettség miatt nem fejtenek ki kellő hatást. Ebben az esetben a gabapentin elsőként választandó adjuváns szer lehet.

A gabapentin nem hat a hormonrendszerre, ez a hormonbetegek, illetve az epilepsziás nők esetében is speciális javallatot jelenthet<sup>26</sup>.

A gabapentin alkalmazásának említett finomabb lehetőségeit a jelenleg folyó indikációszelesítés (monoterápiás alkalmazás, gyermekek kezelése) körülményei között is vizsgálni kell.

#### KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerzők köszönetet mondanak dr. Szikszai Erzsébetnek a vizsgálati protokoll elkészítésében, dr. Melis Andreának a vizsgálat menete során nyújtott segítségéért, valamint Lovas Katalinnak és Faradzszade Szelmináznak (mind a négyen a Richter Gedeon Rt. munkatársai) a vizsgálati adatok statisztikai feldolgozásáért.

## IRODALOM

1. French JA, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2005;64(1):172-4.
2. Hilton EJ, et al. Effect of antiepileptic drugs on visual performance. *Seizure* 2004;13(2):113-28.
3. French JA, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy: report of

the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004;62(8):1252-60.

4. Spina E, Perugi G. Antiepileptic drugs: indications other than epilepsy. *Epileptic Disord* 2004;6(2):57-75.
5. O'Donoghue MF, Duncan JS, Sander JWAS. The National Hospital Seizure Severity Scale: A further development of the Chalfont Seizure Severity Scale. *Epilepsia* 1996;37:563-71.

6. *Cramer JA*. Assessing the severity of seizures and epilepsy: which scales are valid. *Current Opinion Neurology* 2001; 14:225-9.
7. *Lám J, et al*. Quality of life of patients with epilepsy (Hungarian survey). *Seizure* 2001;10(2):100-6.
8. *UK Gabapentin Study Group*. Gabapentin and partial epilepsy. *Lancet* 1990;335:1114-7.
9. The 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.
10. *Bruni J*. Outcome evaluation of gabapentin as add-on therapy for partial seizures. "NEON" Study Investigators Group. *Neurontin Evaluation of Outcomes in Neurological Practice. Can J Neurol Sci* 1998;25(2):134-40.
11. *The Steps Study Group, Morrell MJ, McLean MJ, Willmore LJ, Privitera MD, Faught RE, Holmes GL, Magnus L, Bernstein P, Rose-Legatt*. Efficacy of gabapentin as adjunctive therapy in a large, multicenter study. *Seizure* 2000;9(4):241-8.
12. *Beran R, et al*. AUSTRALIAN study of titration to effect profile of safety (AUS-STEPS): high-dose gabapentin (neurontin) in partial seizures. *Epilepsia* 2001;42(10):1335-9.
13. *Kwan P, Brodie MJ*. Effectiveness of first antiepileptic drug. *Epilepsia* 2001;42(10):1255-60.
14. *Loscher W, et al*. Anticonvulsant efficacy of gabapentin and levetiracetam in phenytoin-resistant kindled rats. *Epilepsy Res* 2000;40(1):63-77.
15. *Towanabut S, et al*. Efficacy and safety of gabapentin as an add-on therapy in refractory partial epileptic patients. *J Med Assoc Thai* 2001;84(4):554-6.
16. *Crawford P, et al*. A randomized open-label study of gabapentin and lamotrigine in adults with learning disability and resistant epilepsy. *Seizure* 2001;10(2):107-15.
17. *Herranz JL, Sol JM, Hernandez G*. Gabapentin used in 559 patients with partial seizures. A multicenter observation study. Spanish Gabapentin Work Group. *Rev Neurol* 2000;30(12):1141-5.
18. *Bruni J*. Gabapentin as adjunctive therapy for partial seizures. *Epilepsia* 1999;40(Suppl6):S27-8.
19. *Lindberger M, et al*. Gabapentin versus vigabatrin as first add-on for patients with partial seizures that failed to respond to monotherapy: a randomized, double-blind, dose titration study. *Epilepsia* 2000;41(10):1289-95.
20. *Leppik IE, et al*. Outcomes research: clinical trials in the elderly. *Epilepsy Res* 2006;68(Suppl1):S71-6.
21. *Bergey GK*. Initial treatment of epilepsy: special issues in treating the elderly. *Neurology* 2004;63(Suppl4):S40-8.
22. *van Breemen MS, Vecht CJ*. Optimal seizure management in brain tumor patients. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2005;5(3):207-13.
23. *Rajna P, Veres J*. Correlation between night sleep duration and seizure frequency in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1993;34(3):574-9.
24. *Rajna P, et al*. Hungarian multicentre epidemiologic study of the warning and initial symptoms (prodrome, aura) of epileptic seizures. *Seizure* 1997;6:361-8.
25. *Knorle R, Feuerstein TJ, Schulze-Bonhage A*. Determination of gabapentin-lactam in serum of patients under gabapentin therapy. *Arzneimittel-Forschung* 2004;54(3):139-42.
26. *Morrell MJ*. Epilepsy in women: the science of why it is special. *Neurology* 1999;53(Suppl1):S42-8.