

Duygudurum Bozukluklarında Lamotrijin Tedavisinin Karaciğer Enzimlerine Etkisi: Geriye Dönük Bir Çalışma

Feridun Bülbul¹, Salih Selek², Haluk A. Savaş³

ÖZET:

Duygudurum bozukluklarında lamotrijin tedavisinin karaciğer enzimlerine etkisi: Geriye dönük bir çalışma

Amaç: Lamotrijin'in bipolar bozukluğun depresif ataklarının sürdürüm tedavisinde etkili olduğu bulunmuştur. Lamotrijin tedavisine bağlı olarak, bazıları ölümcül, hepatik yan etkiler rapor edilmiştir. Nitekim sıçanlarda yapılan bir çalışma lamotrijin'in karaciğer enzimlerinden SGOT ve SGPT ile total bilirubin (TB) düzeylerinde anlamlı yükselmelere yol açtığı gösterilmiştir. Bu çalışmamızda biz geriye dönük olarak lamotrijin'in karaciğer enzimlerine olan etkisini incelemeyi amaçladık.

Yöntem: Üç aylık bir süre içerisinde Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi'ne başvurmuş ve lamotrijin tedavisi başlanmış, 18–60 yaş arası DSM IV'e göre bipolar bozukluk, en son atak depresif veya major depresif bozukluk tanıları konmuş hastaların tıbbi kayıtları ve psikiyatri dosyaları geriye dönük olarak incelenmiştir. Hastaların olağan karaciğer enzim izlemelerinden tedavi öncesi, ilk ay veya 3. ay SGOT ve SGPT düzeyleri ile total bilirubin değerleri dikkate alınmıştır. Eksik değerler, seri ortalaması yöntemiyle hesaplanmıştır.

Bulgular: Hastaların başlangıç ve son karaciğer değerleri arasında anlamlı fark yoktu. Başlangıç ve son lamotrijin dozu ile değerler arasında anlamlı bağıntı yoktu. Ancak iki hastada tedavi sonrası SGOT ve SGPT değerleri yükselmişti.

Tartışma: İzlem grupları arasında anlamlı fark bulunmaması ancak iki olguda klinik olarak yükselme gözlenmesinden hareketle, tedavi boyunca karaciğer enzimlerini izlemeye gerek olmadığı, ama kesitsel olarak bir değerlendirmenin yararlı olabileceği söylenebilir.

Anahtar sözcükler: Lamotrijin, bipolar bozukluk, major depresyon, karaciğer enzimleri

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2008;18:189-193

ABSTRACT:

Effect of lamotrigine treatment on liver enzymes in mood disorders: A retrospective study

Objective: Lamotrigine is found to be effective in continuation treatment of bipolar disorder's depressive phase. Some fatal, hepatic side effects were reported due to lamotrigine treatment. A laboratory study on rats showed significant increase of liver enzymes, SGOT, SGPT and Total Bilirubin levels which might also be valid for human subjects. In this study we aimed to evaluate retrospectively the effect of lamotrigine on liver functioning.

Method: Patients between 18–60 years, who applied to Gaziantep University Şahinbey Research Hospital between 30 November 2006 and 28 February 2007 and diagnosed as bipolar disorder, recent episode depressive or major depressive disorder according to DSM IV were included in the study. All patients received lamotrigine as prophylactic treatment for mood disorders. After inclusion into the study medical records of the patients were retrospectively evaluated. The serum levels of several liver function tests (ie. SGOT, SGPT and Total Bilirubin) before treatment and 1st or 3rd month after the initiation of the treatment were taken into consideration. Missing values were estimated by series means method.

Results: There was no significant difference between initial and late values. There was no correlation between initial and late dosage, and levels. After treatment the SGOT, SGPT levels of only two patients were elevated.

Discussion: From the fact that there was no significant difference between groups but significant elevation in transaminase levels of two patients lead us to think that routine monitoring of liver functioning throughout the treatment may not be essential, but a cross-sectional test should be beneficial. Results should be considered carefully as this is the one of the first studies evaluating the effect in men of lamotrigine on liver enzymes in the short term.

Key words: Lamotrigine, bipolar disorder, major depressive disorder, liver enzymes

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2008;18:189-193

GİRİŞ

Antiepileptik ilaçlar, psikiyatrik hastalıkların tedavisinde giderek artan oranda kullanım alanı bulmaya başlamıştır. Lamotrijin bipolar bozukluğun depresif ataklarının sürdürüm tedavisinde etkili olduğu bulunmuş, Amerikan Psikiyatri Birliği'nin 2002 yılında yayınlanan son kılavuzunda la-

motrijin bipolar bozukluk, depresif atakta ilk basamak tedavi olarak önerilmiştir (1).

Lamotrijinin epilepsideki özgül mekanizması ve psikiyatrideki mekanizması bilinmemektedir. Ketter ve arkadaşları etkide 'çoğul mekanizmaları' kabul etmiş ve nörokoruyucu ve antiglutamerjik etkilerin mizaç düzenleyici aktivitede umut verici katkıda bulunabile-

¹Dr., ²Doç. Dr., Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Psikiyatri AD, Gaziantep-Türkiye

³Uzm. Dr., Kahramanmaraş Devlet Hastanesi 3. Psikiyatri Kliniği, Kahramanmaraş-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Dr. Salih Selek, Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Psikiyatri AD, Gaziantep-Türkiye

Telefon / Phone: +90-342-360-6060/76374

Elektronik posta adresi / E-mail address: selek@gantep.edu.tr

Kabul tarihi / Date of acceptance: 13 Haziran 2008 / June 13, 2008

ceğini savunmuşlardır (2). Lamotrijin alışılmış nörot-ransmitter (adrenerjik, dopamin D1 ve D2, muskarinik, GABA, histaminerjik H1, serotonin 5-HT2, ve N-metil-D-aspartat) reseptörlerinin hiçbirinin üstünde belirgin etkiye sahip değildir. İnhibitör etkisi 5-HT, norepinefrin ve dopamin taşıyıcısı üzerinde zayıftır (3,4). Lamotrijinin emilimi yiyeceklerden etkilenmez. Proteine bağlanma oranı %55'dir ve oldukça düşüktür, diğer ilaçlarla olan protein yer değiştirme etkileşimleri fazla sorun olmamaktadır (5). Psikiyatri ilaçlarının çoğunluğundan farklı olarak, lamotrijin sitokrom P450 enzim sisteminin dışında metabolize olur, daha çok Faz II konjugasyonuyla 2-N-glukoronide dönüşerek inaktif hale gelir. Daha az ilaç zararlı etkileşim potansiyeli olduğu ileri sürülmektedir, ancak klinik önemi olmayan etkileşimler bildirilmiştir (6).

Yarılanma ömrü yaklaşık 24 saattir (3). Çeşitli topluluklarda lamotrijin'in farmakokinetiği değişir. Örneğin, orta şiddette siroz farmakokinetiği değiştirmedeği halde şiddetli siroz (asitli veya asitsiz) yarılanma ömrünü ve oral alındıktan sonra kandan temizlenmesini önemli ölçüde uzatır (7). Cinsiyet ve obezitenin lamotrijin'in klirensini değiştirdiği gösterilmemesine rağmen, gebeliğin değiştirdiği gösterilmiş olup bazı çalışmalarda gebelik ilerledikçe lamotrijin seviyelerinin düştüğü görülmüştür (8,9).

İlaç tek başına kullanıldığında yan etkiler nadirdir, ancak diğer antikonvulzanlarla birlikte kullanıldığında daha sık görülmektedir (10). İstenmeyen yan etki nedeniyle kesilme oranları epilepside erişkinlerde %10 ve çocuklarda %11,5, bipolar bozuklukta %16'dır (3). Lamotrijin tedavisine bağlı olarak, bazı ölümcül hepatik yan etkiler rapor edilmiştir (11,12). Olgu sunumlarıyla bir neden-sonuç ilişkisini belirlemek zor olabilir.

Lamotrijinle düzenli karaciğer enzim takibinin gerekli olmadığı söylene de bizim bildirdiğimiz kolestatik sarılık gelişen bir olguda, karaciğer enzim takiplerinin gerekli olabileceğini düşündürmektedir (13,14). Nitekim sıçanlarda yapılan bir çalışma lamotrijinin karaciğer enzimlerinden Serum Glutamik Okzaloasetik Transaminaz (SGOT), Serum Glutamat Pürivat Transaminaz (SGPT) ve Total Bilirubin düzeylerinde anlamlı yükselmelere yol açtığı gösterilmiştir (15). Bu veriler dolayısıyla kliniğimizde, lamotrijin tedavisi alan hastalarda diğer olası beklenmedik etkilerin yanı sıra karaciğer enzimleri de izlenmektedir.

Bildiğimiz kadarıyla bu makalenin yazımına kadar lamotrijin alan hastalarda doğrudan karaciğer enzimlerini gözlemiş bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada geriye dönük olarak lamotrijinin karaciğer enzimlerine olan etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Olguların Seçimi ve Tanımlanması

Araştırma için Etik Kurul'dan onay alınmıştır. 30 Kasım 2006 ile 28 Şubat 2007 tarihleri arasındaki 3 aylık süre içinde Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi'ne başvurmuş ve lamotrijin tedavisi başlanmış 18-60 yaş arası DSM-IV'e göre bipolar bozukluk, en son atak depresif veya major depresif bozukluk tanıları konmuş, poliklinikte takip edilmiş hastaların tıbbi kayıtları ve psikiyatri dosyaları 2 ayrı psikiyatrist tarafından geriye dönük olarak incelenmiştir.

Anabilim Dalımızda, lamotrijin başlanan hastalarda rutin olarak tedavi başlanmadan önce ve tedavi sırasında birer aylık aralıklarla rutin SGOT, SGPT ve total bilirubin takibi yapılmaktadır. SGOT, SGPT ve total bilirubin değerleri Roche marka kit ve cihazla (Modüler Sistem Otoanalizör) spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. Hastaların lamotrijin kan düzeyleri ölçülememiştir. Çalışmaya tedavi öncesi ve sırasında SGOT, SGPT ve Total Bilirubin değerleri olan, 25-50 mg/gün olarak lamotrijin başlanmış olgular dâhil edilmiştir. Bu ölçütlere uyan 33 hastadan 13'ü önerilen tedaviyi almama, 1 aydan önce bırakma veya başlangıç karaciğer enzim değerlerinin olmamasından dolayı değerlendirmeden çıkarılmıştır. Diğer dışlama ölçütleri önceden var olan hepatosteatoz dışındaki karaciğer hastalıkları, zekâ geriliği, tiroid bozuklukları, geçirilmiş kalp hastalıkları, başlangıç SGOT, SGPT ve total bilirubin değerlerinde, nedeni ne olursa olsun üst sınırın (SGOT: 8-38 U/L, SGPT: 8-41 U/L, total bilirubin: 0,3-1,1 mg/dL) %50'sinden fazla yükseklik ve madde bağımlılığı öyküsü olarak belirtilmiştir. Hastaların olağan karaciğer enzim izlemlerinden tedavi öncesi, ilk ay veya 3. ay SGOT ve SGPT düzeyleri ile total bilirubin değerleri dikkate alınmıştır. Eksik değerler, seri ortalaması yöntemiyle hesaplanmıştır. İki farklı analiz için gruplar aşağıdaki gibi tanımlanmıştır:

İlk değerler (i): Hastaların lamotrijin tedavisi öncesi rutin olarak ölçülmüş SGOT, SGPT ve total bilirubin de-

ğerleridir.

Son değerler (s): Hastaların lamotrijin tedavisinin ilk 1. veya 3. ayında rutin olarak ölçülmüş SGOT, SGPT ve total bilirubin değerleridir.

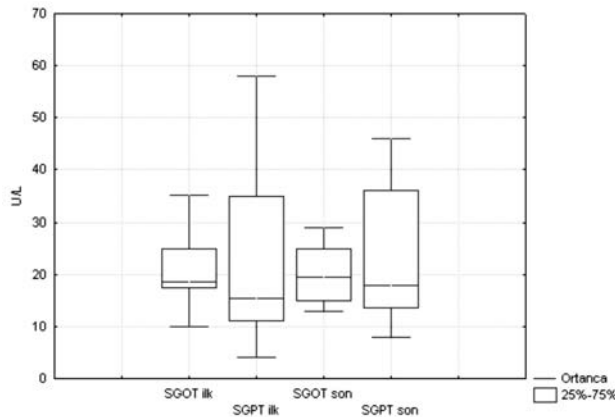
Düzeltilmiş son değerler (ds): Hastaların lamotrijin tedavisinin 3. ayında rutin olarak ölçülmüş olanlar ile eksik olanların seri ortalaması yöntemiyle yerine konduğu SGOT, SGPT ve total bilirubin değerleridir.

İstatistiksel Analiz

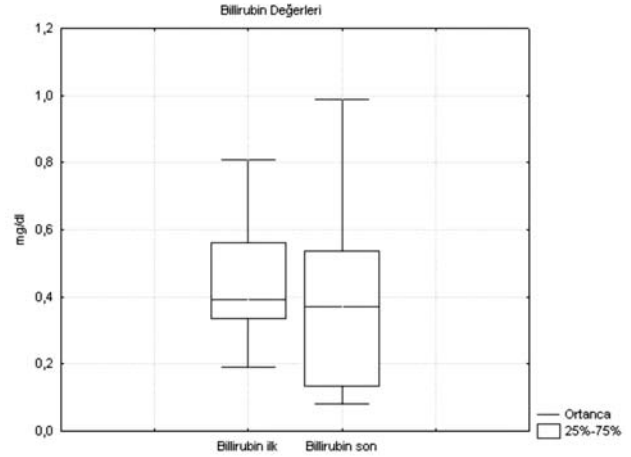
İstatistiksel analiz için Statistical Packet for Social Sciences 13.0 ve grafikler için Statistica 7.0 programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistik değerleri hesaplanmış değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı her bir değişkenin Q-Q grafiğine göre değerlendirilmiştir. Parametrik olmayan bağımlı gruplarda Wilcoxon'un İşaret testi, bağıntı analizi için Spearman'ın Bağıntı Analizi kullanılmıştır. Bütün testler için $p < 0.01$ ise sonuçlar anlamlı kabul edilmiştir. Alt grup kıyaslamalarında Bonferroni Düzeltmesi'ne göre p değeri yeniden hesaplanmış ve sonuçların anlamlılığı buna göre değerlendirilmiştir. Buna göre $p < 0.0033$ ise alt gruplarda sonuçlar anlamlı kabul edilmiştir. Hastaların başlangıç SGOT, SGPT ve total bilirubin ile son ve düzeltilmiş son değerleri karşılaştırılmıştır.

BULGULAR

Değerlendirilen 20 hastanın 12'si erkek, 8'i kadındı. Ortanca yaş 33.5 (SS=10.03) idi. Olguların 14'ü bipolar depresyon 6'sı ise major depresyon hastası idi. Yedi olgunun 1. ay ve 13 olgunun da 3. ay SGOT (Normal Ara-



Grafik 1: Lamotrijin kullanan Hastaların lamotrijin başlanmadan önceki (ilk), ve 3 ay sonraki (son) karaciğer transaminaz (SGOT ve SGPT) değerleri



Grafik 2: Lamotrijin kullanan Hastaların lamotrijin başlanmadan önceki (ilk), ve 3 ay sonraki (son) total bilirubin değerleri

lık: 8- 38 U/L, SGPT (8- 41 U/L) ve total bilirubin (0.3- 1.1 mg/dL) değerleri mevcuttu. SGOT_i, SGPT_i, total bilirubin_i, SGOT₁, SGPT₁, total bilirubin₁, SGOT₃, SGPT₃ ve total bilirubin₃ ortancaları sırasıyla 18.5, 15.5, 0.39, 18, 17, 0.25, 20, 20 ve 0.40 idi. SGOT_s, SGPT_s, total bilirubin_s, SGOT_{ds}, SGPT_{ds} ve total bilirubin_{ds} ortancaları da sırasıyla 19.5, 18, 0.37, 25.23, 34.54 ve 0.68 şeklindeydi. İlk ve son değerler grafikte gösterilmiştir (Grafik 1 ve 2).

Başlangıç, 1. ay ve 3. ay lamotrijin dozlarının ortancaları da 25, 100 ve 100 mg/gün idi. Altı hasta antipsikotik (olanzapin 10 mg/gün, risperidon 3 mg/gün, klorpromazin 200 mg/gün, ketiyapin 1200 mg/gün, risperidon consta 37,5 15 günde bir, ketiyapin 900 mg/gün), 6 hasta antidepresan (milnasipram 200 mg/gün, paroksetin 40 mg/gün, venlafaksin 375 mg/gün, essitalopram 10 mg/gün, paroksetin 20 mg/gün, venlafaksin 150 mg/gün), 1 hasta stimulan (metilfenidat 30 mg/gün), 1 hasta duygudurum düzenleyici (valproik asit 1000 mg/gün) ve 5 hasta da lamotrijin dışında antipsikotik, duygudurum düzenleyicilerden oluşan ayrıca iki veya daha fazla tedavi almaktaydı. Hastaların sadece birisi tek başına lamotrijin alıyordu. Bileşik tedavi alanlardan ikisi valproik asit kullanıyordu ve SGOT_i, SGPT_i, total bilirubin_i değerleri normal sınırlardaydı. Değerlendirme süresi boyunca lamotrijin dışındaki diğer tedavilerin dozu değiştirilmemiştir. Hastalarda lamotrijinle ilişkili ciddi döküntü ve Steven Johnson Sendromu gözlenmemiştir. Bir hastada gözlenen döküntüler ve kaşıntı hissi, yavaş doz artırımla çözülmüştü. SGOT_i - SGOT_s, SGPT_i - SGPT_s ve total bilirubin_i - total bilirubin_s

Tablo 1: Lamotrijin başlanmadan önce, başlandıktan 1 ay sonra ve 3 ay sonraki SGOT, SGPT, total bilirubin değerlerinin karşılaştırılması

	Başlangıç*	1. ay*	3. ay*	Başlangıç-1. ay Z ve p değerleri	Başlangıç-3. ay Z ve p değerleri
SGOT (U/l)	20.65±1.32	20.00±2.13	25.46±4.53	Z:-2.132 p: 0.033	Z:-892 p:0.373
SGPT (U/l)	23.00±3.35	22.71±5.24	35.08±9.83	Z:-0.845 p: 0.398	Z:-0.562 p:0.574
Total Bilirubin (mg/dl)	0.51±0.07	0.26±0.07	0.67±0.22	Z:-1.572 p: 0.116	Z:-0.408 p:0.683

*Tablodaki değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

grupları arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 1). Cinsiyete, kullanılan ek ilaca göre SGOT, SGPT ve total bilirubin değerlerinde değişiklik olmamıştır.

Olgular teker teker değerlendirildiğinde 2 olguda 3.ayda yalnız SGOT ve SGPT düzeyleri normal değerlerin üzerine çıkmıştı (sırasıyla 71 ve 125 U/L; 48 ve 97 U/L). Total bilirubin değerleri ise normaldi. Hastalar herhangi bir yakınma bildirmemişti.

Başlangıç ve 3.ay lamotrijin dozları ile ilk ve son SGOT, SGPT ve total bilirubin değerleri arasında anlamlı bir bağıntı yoktu ($p > 0.01$).

TARTIŞMA

Lityum'un bipolar bozukluktaki etkinliğine karşın düzenli kullanımda ortaya çıkan yan etkiler yeni alternatif ilaçlar üzerinde durulmasını zorunlu kılmaktadır (16). Ancak lamotrijin gibi ortaya konan yeni ilaçlarında klinik süreç içerisinde tedavinin sonlandırılmasına neden olan önemli yan etkileri görülmektedir. Dört uzun dönem ve dört kısa dönem plasebo kontrollü bipolar bozukluk çalışmasında plaseboda %10'a karşın lamotrijin ile %12 istenmeyen etki nedeniyle tedaviye son verme oranı rapor edilmiştir (17). Psikiyatri ilaçlarının çoğunluğundan farklı olarak, lamotrijin sitokrom P450 enzim sisteminin dışında metabolize olur (3). Lamotrijin plazma konsantrasyonu ile hem epilepsi hem de psikiyatrik hastalıklara klinik cevap arasında herhangi bir ilişki saptanmadığından lamotrijin kan düzeylerinin rutin monitorizasyonu tavsiye edilmez (5). Çalışmamızda da lamotrijin kan düzeyleri incelenmemiştir. Literatürde lamotrijine bağlı ölümcül hepatik nekroz ve hepatit vakaları bildirilmiştir (18,19).

Son zamanlarda lamotrijinin karaciğer üzerine etkileri ile ilgili güncel bir tartışma yaşanmaktadır (20). Bir-

leşik Krallıktaki, King's College Hastanesi Karaciğer Yoğun Bakım Ünitesi'nde çalışan hekimler lamotrijin'e bağlı hepatik sorunlarla hiç de az karşılaşmadıklarını belirterek, İngiltere resmi kayıtlarında en az 14 olgunun bildirildiğini ve sıkı bir enzim izlemi gerektiğini vurgulamışlardır (21). Öte yandan literatürde bildirilen olgu sayısı pek de fazla değildir (14).

Çalışmamızın ilk ve en önemli bulgusu lamotrijin'in tedavi öncesi ve sırasında SGOT, SGPT ve total bilirubin üzerinde anlamlı fark oluşturmamasıdır. Öte yandan iki olguda transaminazlar yükselmiştir. Bugüne kadar 10'dan fazla olguda lamotrijinle ilişkili karaciğer işlev testlerinde bozukluk bildirilmiştir. Olgulara genelde başka klinik belirtiler de eşlik etmiştir (14). Bu iki olguda başka belirtiler gözlenmedi. Literatürde lamotrijin'in karaciğeri bozucu etkileri arasında aşırı duyarlılık, enzim etkileşimi gibi pek çok olası neden irdelense de kesin bir neden bildirilmemiştir (14). Ancak olgulara genel olarak bakıldığında hızlı doz artırımının yapıldığı, karaciğer üzerinden metabolize olan ek ilaçların kullanıldığı söylenebilir (14). Lamotrijin'in karaciğer üzerine etkisinin belirlenebilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu çalışmayla, izlem grupları arasında anlamlı fark bulunmaması ancak iki olguda klinik olarak yükselme gözlenmesinden hareketle tedavi boyunca karaciğer enzimlerini izlemeye gerek olmadığı ama kesitsel olarak bir değerlendirmenin yararlı olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmanın ikinci önemli bulgusu hastalarda ciddi döküntü ve Steven Johnson Sendromu gözlenmemiş olmasıdır. Örneklemin küçüklüğü genelleme yapmayı zorlaştırırsa da yöremiz insanında lamotrijinin dermatolojik yan etkilerine yatkınlığının az olduğu belirtilebilir. Çalışmanın önemli sınırlılıkları; geriye dönük deseni, örneklem büyüklüğünün yetersizliği, kontrol grubunun

olmaması, eksik değerler için yerine koyma yöntemi-nin kullanılması, hastaların ek ilaçlar alıyor olmasıdır.

Bu çalışma lamotrijin'in insanlarda karaciğer enzim-leri üzerine etkisini inceleyen ilk çalışmadır. Bu ilacın ka-raciğer üzerine etkisinin bilinebilmesi için daha fazla ça-

lışmalara ihtiyaç vardır. Lamotrijin'in yan etkilerinin her ne kadar doza bağımlı olduğu bildirilse de karaciğer en-zimlerinin kesitsel olarak izlenmesi ve hekimlerin olası karaciğer bozuklukları belirtilerine karşı duyarlı olması bu tür olguların erken saptanmasında yararlı olabilir.

Kaynaklar:

1. APA Practice Guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. Focus 2003; 1: 64-110
2. Ketter TA, Manj HK, Post RM Potential mechanisms of action of lamotrigine in the treatment of bipolar disorders. J Clin Psychopharmacol 2003; 23: 484-495.
3. Montvale, NJ. Lamotrigine. Physicians' Desk Reference. 58th ed.. Thomson PDR; 2004:1537-1545.
4. Southam E, Kirby D, Higgins GA, Hagan RM. Lamotrigine inhibits monoamine uptake in vitro and modulates 5-hydroxytryptamine uptake in rats. Eur J Pharmacol. 1998; 358: 19-24.
5. Jefferson JW, Lamotrigine in Psychiatry: Pharmacology and Therapeutics. CNS Spectr. 2005; 10: 224-232.
6. Spina E, D'Arrigo C, Migliardi G, Santoro V, Muscatello MR, Mico U, D'Amico G, Perucca E. Effect of adjunctive lamotrigine treatment on the plasma concentrations of clozapine, risperidone and olanzapine in patients with schizophrenia or bipolar disorder. Ther Drug Monit. 2006; 28: 599-602
7. Marcellin P, Bony F, Garret C, Altman C, Boige V, Castelnau C, Laurent-Puig P, Trinchet JC, Rolan P, Chen C, Mamet JP, Bidault R. Influence of cirrhosis on lamotrigine pharmacokinetics. Br J Clin Pharmacol. 2001; 51: 410-414
8. Pennell PB, Newport DJ, Stowe ZN, Helmers SL, Montgomery JQ, Henry TR. The impact of pregnancy and childbirth on the metabolism of lamotrigine. Neurology. 2004; 62: 292-295
9. Ohman I, Vitols S, Tomson T. Lamotrigine in pregnancy: pharmacokinetics during delivery, in the neonate, and during lactation. Epilepsia. 2000; 4: 709-713.
10. Yatham LN, Kusumakar V, Calabrese JR, Rao R, Scarrow G, Kroeker G. Third generation anticonvulsants in bipolar disorder: a review of efficacy and summary of clinical recommendations. J Clin Psychiatry 2002; 63: 275-83
11. Overstreet K, Costanza C, Behling C, Hassanin T, Masliah E. Fatal progressive hepatic necrosis associated with lamotrigine treatment: a case report and literature review. Dig Dis Sci. 2002; 47: 1921-1925.
12. Sauvé G, Bresson-Hadni S, Prost P, Le Calvez S, Becker MC, Galmiche J, Carbillet JP, Miguet JP. Acute hepatitis after lamotrigine administration. Dig Dis Sci. 2000; 45: 1874-1877
13. Selek S, Savas HA, Savas E, Herken H, Tutkun H, Gergerlioglu HS. Jaundice and Hepatic Enzyme Induction During Lamotrigine Therapy in a Bipolar II Patient; A Case Report. Int J Psychiatry Clin Pract . 2005;9: 65-67
14. Selek S, Savas HA. About lamotrigine and its hepatic effects. CNS Spectr., 2005; 10: 522
15. Daoud AS, Bataineh H, O'toom S, Abdul-Zahra E. The effect of Vigabatrin, Lamotrigine and Gabapentin on the fertility, weights, sex hormones and biochemical profiles of male rats. Neuro Endocrinol Lett. 2004; 25: 178-83
16. Aktepe E, Özkorumak E, Kandil S. Lithium Interaction with Flurbiprophen: A Case Report. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2007; 17: 83-86
17. Asnis G, Bowden C, Calabrese J, Sachs G, Bentley B, Leadbetter R. Safety and tolerability of lamotrigine in bipolar I disorder. Poster presented at: Annual Meeting of the New Clinical Drug Evaluation Unit; 27- 30 May 2003; Boca Raton, Florida 2003; 191-192.
18. Overstreet K, Costanza C, Behling C, Hassanin T, Masliah E. Fatal progressive hepatic necrosis associated with lamotrigine treatment: a case report and literature review. Dig Dis Sci 2002; 4: 1921-1925.
19. Sauve G, Bresson-Hadni S, Prost P, Le Calvez S, Becker MC, Galmiche J, Carbillet JP, Miguet JP. Acute hepatitis after lamotrigine administration. Dig Dis Sci 2000; 45: 1874-1877.
20. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, Cramp C, Cockerell OC, Cooper PN, Doughty J, Eaton B, Gamble C, Goulding PJ, Howell SJ, Hughes A, Jackson M, Jacoby A, Kellett M, Lawson GR, Leach JP, Nicolaides P, Roberts R, Shackley P, Shen J, Smith DF, Smith PE, Smith CT, Vanoli A, Williamson PR. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. SANAD Study group. Lancet. 2007; 24: 1016-1026.
21. Shawcross D, Knighton S, Bernal W, Sizer E, Auzinger G. Old versus new antiepileptic drugs: the SANAD study. Lancet. 2007; 28:314-315.