



ارائه شده توسط:

سایت ترجمه فا

مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده

از نشریات معتبر

کارآزمایی بالینی پیرگابالین به عنوان یک درمان افزودنی در کودکان مبتلا به صرع مزمن

چکیده

صرع، شایعترین اختلال عصبی در سراسر جهان است. یک سوم از بیماران مبتلا به صرع، پس از درمان با داروهای ضد صرع خط اول و دوم پاسخ نمی دهند. پره گابالین یک داروی ضد تشنج جدید با اثربخشی ضد اضطراب و ضد درد است. در این مطالعه، ما اثربخشی و قدرت پره گابالین را به عنوان یک درمان کمکی در گروهی از کودکان مبتلا به صرع مزمن ارزیابی نمودیم. از اکتبر 2011 تا سپتامبر 2012، 67 کودک مبتلا به صرع مزمن که درمانگاه مغز و اعصاب اطفال بیمارستان کودکان Mofid را بازدید نمودند، در این مطالعه وارد شدند (ثبت نام نمودند). بیماران مبتلا به پره گابالین تحت درمان قرار گرفتند. کاهش در تکرار و شدت تشنج پس از 1 و 6 ماه از شروع درمان انجام شد. در مدت پیگیری، کاهش 50٪ > در تکرار و یا شدت تشنج به عنوان یک پاسخ به دارو مشاهده شد. از 60 کودکی که به آخرین مرحله رسیدند، 29 (48.3٪) پسر و 31 (51.7٪) دختر بودند. سن کودکان بین 6 ماه و 16 سال، با میانگین سنی 42.9 ± 71 ماه بود. پس از 1 و 6 ماه از شروع درمان، پره گابالین تکرار تشنج را تا 2.41 ± 2.38 (کاهش 48٪) و 2.75 ± 2.38 (کاهش 40.86٪) کاهش داد. تفاوت معنی داری بین تکرار تشنج در 1 (P < 0.001) و 6 ماه (P < 0.001) پس از شروع پره گابالین در مقایسه با حملات اولیه وجود داشت. افزایش اشتها، ادرار مکرر، توم، و سردرد شایع ترین عوارض جانبی در بیماران ما، با نرخ عارضه 18.33٪ بودند. بنابراین، به نظر می رسد پره گابالین موثر باشد و به خوبی برای کنترل تشنج در کودکان مبتلا به صرع مزمن قوی باشد.

کلمات کلیدی: صرع، داروهای ضد صرع، پره گابالین

1. مقدمه

حدود 50 میلیون نفر از مردم صرع در سراسر جهان رنج می برند و نشان دهنده شایع ترین اختلال عصبی است. با وجود حضور داروهای ضد تشنج نسل جدید، تنها دو سوم از بیماران مبتلا به صرع بعد از درمان با داروهای ضد

تشنج خط اول و دوم (AEDs) پاسخ می دهند. درمان دارویی چندگانه با استفاده از AEDS کافی با ایمنی و قدرت مناسب، انتخاب دیگری برای درمان بیماران مبتلا به صرع [1,2] است.

پره گابالین (PGB) یک AED جدید است که اثرات ضد اضطراب و ضد درد را در مطالعات حیوانی بالینی [3] ایجاد کرده است. PGB از نظر ساختاری شبیه به اسید گاما-آمینو بوتیریک (GABA) است اما در برابر گیرنده های GABA [4] غیرفعال است. PGB دارای مشخصات فارماکوکینتیک مطلوب، از جمله یک منحنی غلظت-دوز خطی، با گستره موثر 150-600 میلی گرم / روز؛ و جذب سریع و گسترده پس از مصرف خوراکی از طریق مواد غذایی تحت تاثیر قرار نمی گیرد؛ فراهمی زیستی بالایی از حدود 90٪، که 1 ساعت بعد از دوز خوراکی به اوج غلظت پلاسمایی می رسد؛ و نیمه عمر 6 ساعت [5].

به دلیل عدم القاء سیتوکروم P450، اتصال پروتئین، و تعامل فارماکوکینتیک، PGB موجب تعاملات فارماکوکینتیک مربوطه با داروهای ضد تشنج به طور همزمان اعمال شده نمی شود، [6]. PGB دارای ویژگی های دارویی مشابه گاباپنتین (GBP)، با قدرت 3 تا 10 برابر بالاتر است. هر دو این مولکول ها، به زیر واحد A2D از کانال های کلسیم وابسته به ولتاژ اتصال پیدا می کنند و اقدامات خود را از طریق گردش کانال کلسیم انجام می دهند که به کاهش هجوم کلسیم و در نتیجه کاهش انتشار انتقال دهنده عصبی پیش سیناپس منجر می شود [7,8].

چندین کارآزمایی تصادفی کنترل شده نشان داده اند که PGB می تواند به عنوان یک درمان کمکی برای صرع های جزئی، با اثربخشی و قدرت مطلوب استفاده شود [9]. با این حال، نوشته های محدودی در مورد اثربخشی PGB به عنوان یک درمان کمکی در کودکان مبتلا به صرع با انواع مختلف تشنج موجود است. بنابراین، در این مطالعه، ما اثربخشی و قدرت PGB را به عنوان یک درمان کمکی در گروهی از کودکان مبتلا به صرع مزمن ارزیابی نمودیم.

2. مواد و روش ها

از اکتبر 2011 تا سپتامبر 2012، 67 کودک مبتلا به صرع مزمن که به درمانگاه مغز و اعصاب بیمارستان اطفال Mofid آورده شده بودند، در این مطالعه وارد شدند. معیارهای ورود، کودکان زیر سن 18 سال با صرع مقاوم در

برابر AEDS (< 2 AEDS معمولی و جدید) بودند. معیارهای خروج از مطالعه، کودکان مبتلا به بیماری های عصبی و یا حساسیت به داروهای ضد تشنج بودند.

پس از دریافت رضایت کتبی از بیماران، ارزیابی های اولیه، مانند تاریخ بیماری (نوع، زمان شروع، علت، و فراوانی تشنج، دوره درمان قبلی و AEDS استفاده شده)، معاینه فیزیکی (عصبی به طور کلی و)، نوار مغزی (EEG)، و تصویربرداری تشدید مغناطیسی (MRI) انجام شد.

تشنجات تایید شدند و ماهانه توسط گزارش از پدر و مادر، مشاهده فیلم گرفته شده توسط پدر و مادر، و مشاهده مستقیم در بیمارستان قبل و بعد از درمان کیفیت آنها تایید شد. EEG برای تمام بیماران انجام شد. زمانی که ترشحات صرع شامل < 50٪ EEG بود، تخلیه های منتشر و مداوم حمله ای صرع، به شدت غیر طبیعی در نظر گرفته شدند و زمانی که ترشحات صرع شامل 25٪ EEG بودند، تخلیه های منتشر و مداوم حمله ای صرع، خفیف یا متوسط غیر طبیعی در نظر گرفته شدند. سپس، کودکان، دوز اولیه کپسول PGB را دریافت نمودند (5 میلی گرم / کیلوگرم در روز) که علاوه بر داروی قبلی، به 2 یا 3 دوز تقسیم شد (< 2 AEDS جدید، معمولی، و یا همزمان ذکر شده در جدول 1). زمان مورد نیاز برای رسیدن به دوز مناسب دارو، 2-3 هفته بود. دوره و شدت تشنج در 3-4 هفته از شروع PGB مورد بررسی قرار گرفت. با توجه به سطح پاسخ تشنج، دوز PGB در دوز حداکثر 15 میلی گرم / کیلوگرم در روز تنظیم شد. در مدت پیگیری، تکرار و یا شدت پاسخ تشنج میانگین تا $\leq 50\%$ کاهش یافت. همه جنبه های اخلاقی این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تایید شد. این مطالعه در رجیستری کارآزمایی بالینی ایران (IRCT2012101510508N5؛ شماره: IRCT) به ثبت رسید. داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS16، Wilcoxon، و آزمون Mann-Whitney U تحلیل شدند. مقدار $P < 0.05$ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

جدول 1

ویژگی های بیمار

جنس

نر 29 (48.3)

زن 31 (51.7)

سن (ماه)

میانگین \pm انحراف معیار 71 \pm 42.89

نوع تشنج

کلونیک تونیک 22 (36.7)

3 جزئی ساده (5)

جزئی پیچیده 13 (21.7)

اسپاسم شیرخواران 3 (5)

میوکلونیک 3 (5)

تونیک 5 (8.3)

آتونیک 2 (3.3)

عدم حضور 1 (1.7)

مخلوط 8 (13.3)

کیفیت الکتروانسفالوگرافی

عادی 4 (6.6)

خفیف غیر طبیعی 17 (28.3)

متوسط غیر طبیعی 25 (41.6)

شدید غیر طبیعی 14 (23.3)

ماه اول پیگیری

بدون تغییر 15 (25)

100٪ کاهش 11 (18.3)

75-99٪ کاهش 8 (13.33)

50-75٪ کاهش 13 (21.3)

25-50٪ کاهش 10 (16.6)

>25٪ کاهش 3 (5)

بدتر شدن 0 (0.0)

تکرار تشنج روزانه 2.41 \pm 2.38

عوارض جانبی

افزایش اشتها 6 (10)

افزایش ادرار 3 (5)

توهم 1 (1.7)

سردرد 1 (1.7)

تکرار تشنج اولیه (روزانه)

میانگین $SD \pm 4.65 \pm 3.77$

محدوده 20-0.1

شروع تشنج

میانگین \pm انحراف معیار 23.2 ± 24.3 ماه

محدوده 15 روز 10 سال

تصویربرداری رزونانس مغناطیسی

عادی 20 (33.3)

آتروفی 16 (26.7)

leukomalacia اطراف بطن 5 (8.3)

اسکلروز زمانی میانی 5 (8.3)

ضایعه کانونی 3 (5)

اختلال سرگردان 3 (5)

اسکلروز ناهنجار 2 (3.3)

دیسپلازی قشر 2 (3.3)

کلسیفیکاسیون مغزی 2 (3.3)

Encephalomalacia 1 (1.6)

ضایعه گانگلیون بازال 1 (1.6)

امواج الکتروانسفالوگرافی

سنبله 29 (48.3)

موج آهسته ولتاژ بالا 12 (20)

Hypsarrhythmia 5 (8.3)

موج تیز 8 (13.33)

سرکوب پشت سر هم 2 (3.33)

پیگیری شش ماهه

بدون تغییر 18 (30)

100٪ کاهش 11 (18.3)

75-99٪ کاهش 6 (10)

ترجمه فا

TarjomeFa.com

50-75٪ کاهش 6 (10)
 25-50٪ کاهش 9 (15)
 >25٪ کاهش 8 (13.3)
 بدتر شدن 2 (3.3)
 تکرار تشنج روزانه 2.75 ± 2.38
 داروهای ضد صرع همزمان
 Primidon 25 (41.6)
 سدیم-والپروات 18 (30)
 فنوباربیتال 15 (25)
 Carbamazepin 11 (18.3)
 فنی توئین 7 (11.6)
 Topiramate 7 (11.6)
 دیگران 18 (30)

ترجمه فا

3. نتایج

این مطالعه، 67 کودک را ثبت نام نمود که 60 نفر به آخرین مرحله رسیدند. جزئیات ویژگی های بیمار در جدول 1 ذکر شده است. از 60 نفر بیمار، 29 (48.3٪) نفر پسر و 31 (51.7٪) نفر دختر بودند. سن بیماران از 6 ماه تا 16 سال، با میانگین سنی 42.9 ± 71 ماه \pm (جدول 1) بود.

سن شروع تشنج از 15 روز تا 10 سال، با میانگین سنی 24 ± 23.15 ماه بود. تکرار تشنج اولیه از 3 تشنج / ماه تا 20 تشنج / روز، با میانگین 3.77 ± 4.65 تشنج / روز متغیر بود. تشنجات نوع تونیک-کلونیک، جزئی، و ترکیبی در 22 (36.7٪)، 16 (26.3٪)، و هشت (13.3٪) کودک، به ترتیب (جدول 1) مشاهده شدند.

با توجه به علت تشنج نشان داده شده در جدول 1، 23 (38.3٪)، 30 (49.18٪)، و هفت نفر (11.7٪) به ترتیب به عنوان افراد دارای ایدیوپاتیک، کریپتوجنیک، و صرع با نشانه بیماری طبقه بندی شدند. MRIs مغز 20 بیمار (33.3٪) نرمال بود. در 40 نفر باقی مانده، آتروفی مغز (16 [26.7٪])، اسکروز موقتی میانی (پنج [8.3٪])، leukomalacia اطراف بطن (پنج [8.3٪])، اختلال انتقالی (سه [5٪])، ضایعه کانونی (سه [5٪])، اسکروز

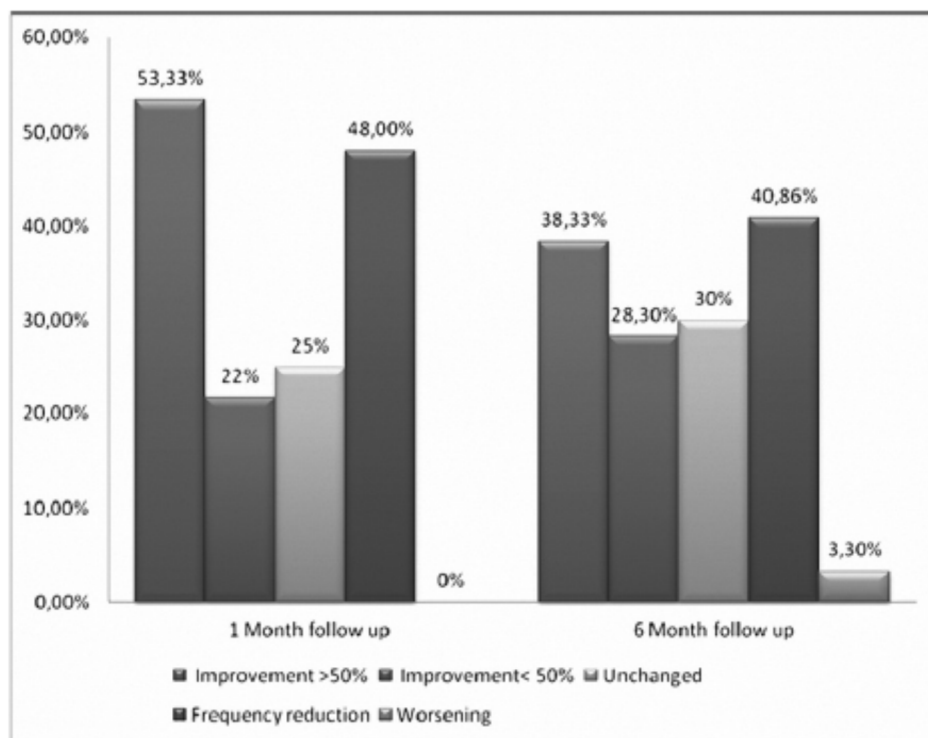
ناهنجار (دو [3.3٪]، دیسپلازی قشر (دو [3.3٪]، کلسیفیکاسیون مغزی (دو [3.3٪]، encephalomalacia (یک [1.6٪]، و ضایعه گانگلیون بازال (یک [1.6٪]، یافته های غیر طبیعی بودند.

به ترتیب در چهار (6.57٪)، 17 (28.3٪)، 25 (41.66٪)، و 14 (23.33٪) کودک، یافته های EEG، نرمال، خفیف، متوسط، و شدیداً غیرنرمال بودند (جدول 1). بیماران از 3-13 دارو ضد تشنج (به طور متوسط، $2.92 \pm$ 7.28) قبل از مطالعه استفاده نمودند. پریمیدون، سدیم-والپروات، فنوباربیتال، کاربامازپین، فنی توئین، و توپیرامات عام ترین داروه های همزمان مورد استفاده بودند. دوز PGB در محدوده 5-15 میلی گرم / کیلوگرم / روز، با دوز متوسط 14.3 ± 1.8 میلی گرم / کیلوگرم / روز بود.

بعد از گذشت 1 و 6 ماه از شروع PGB، تکرار تشنج به ترتیب به 2.38 ± 2.41 (کاهش 48٪) و 2.38 ± 2.75 (کاهش 86.40٪) یافت. تفاوت معنی داری بین تکرار تشنج در 1 (P < 0.001) و 6 ماه (P < 0.001) پس از شروع PGB در مقایسه با تکرار اولیه تشنجات وجود داشت. تفاوت معنی داری در فراوانی تشنج در 1 و 6 ماه پس از شروع درمان (P = 0.435) وجود داشت.

در ماه اول از پیگیری، 15 (25٪)، 32 (53.33٪)، و 13 نفر (21.66٪) از بیماران، عدم تغییر، کاهش < 50٪ (پاسخ)، و کاهش > 50٪ (شکل 1) را در شدت و طول مدت تشنج نشان دادند. در طول 6 ماه پیگیری، 18 (30٪)، 23 (38.33٪)، 17 (28.3٪)، و دو (3.3٪) بیمار، عدم تغییر، کاهش < 50٪ (پاسخ)، کاهش > 50٪، و بدتر شدن در شدت و طول مدت تشنج (شکل 1) را نشان دادند.

در ماه اول از پیگیری، بالاترین پاسخ به PGB برای تشنجات جزئی (70.2٪)، تونیک عمومی (60٪)، و تونیک کلونیک تعمیم یافته (40.9٪) مشاهده شد. در طول 6 ماه پیگیری، بالاترین پاسخ به PGB برای تشنج جزئی (53.2٪) تونیک عمومی (50٪)، و آتونیک کلی (40٪) مشاهده شد.



شکل 1. کاهش تشنج پس از 1 و 6 ماه پیگیری. کاهش تکرار = درصد کاهش تکرار تشنج به سمت تکرار اولیه؛ بهبود = درصد کاهش شدت تشنج به سمت شدت اولیه.

تشنج میوکلونیک، هیچ پاسخی را به PGB در طول 1 یا 6 ماه پیگیری نشان داد. همبستگی معنی داری بین دوز دارو و بهبود تشنج ($P > 0.05$) وجود نداشت. افزایش اشتها (شش [10%])، افزایش ادرار (سه [5%])، توهم (یک [1.7%])، و سردرد (یک [1.7%]) شایع ترین عوارض جانبی در بیماران ما بودند که میزان عوارض کلی، 18.33% بود.

4. بحث

در مطالعه ما، PGB، تکرار تشنج را تا 44.4% کاهش داد و < 50% کاهش را در شدت تشنج در 45.8% بیماران نشان داد. اثربخشی PGB در این مطالعه موافق با اثربخشی مشاهده شده در مطالعات انجام شده توسط Rivera-Casta و همکاران [1] و Arroyo و همکاران [10] است که کاهش تشنج قابل توجهی را در مطالعات بالینی

PGB به عنوان یک درمان کمکی در بیماران مبتلا به صرع مزمن نشان دادند. در مطالعه انجام شده توسط Arroyo و همکاران. [10]، 43.5٪ بیماران مبتلا به صرع مزمن، به درمان PGB پاسخ دادند؛ علاوه بر این، این مطالعه، یک پاسخ وابسته-به دوز به این دارو کاملاً موثر را با دوز 600 میلی گرم / روز بودن نشان داد. به همه پاسخ دهندگان در مطالعه ما، یک دوز PGB از < 10 میلی گرم / کیلوگرم / روز و یا > 150 میلی گرم / روز از دوز ذکر شده در بالا داده شد. یک توضیح احتمالی برای این مورد، تفاوت در وزن های بدن است که در کودکان ما نسبت به بزرگسالان در مطالعه انجام شده توسط Arroyo و همکاران [10] بسیار پایین تر بود. Rivera-Castaño همکاران. [1] نشان دادند که تکرار تشنج در < 63.6٪ بیماران بهبود یافت، که قابل توجه تر از اندازه مشاهده شده در مطالعه ما بود. با این حال، کودکان مطالعه ما دارای انواع مختلفی از تشنج بودند، در حالی که کودکان مطالعه انجام شده توسط Rivera-Castaño از همکاران. [1] تنها صرع نسبی داشتند. بنابراین، تفاوت در اثربخشی ممکن است به علت اثر درمانی بیشتر PGB روی تشنج جزئی باشد.

در مطالعه ما، اثربخشی دارو، 6 ماه پس از تجویز در مقایسه با مصرف ماه اول کاهش یافت. Schmidt و Löscher [11] نشان دادند که اثربخشی AEDs در طول زمان با توجه به حساسیت زدایی گیرنده کاهش یافت. Baulac و همکاران. [12] اثربخشی لاموتریژین و PGB را در بیماران مبتلا به صرع نسبی مزمن در یک آزمایش 17 هفته مقایسه نمودند و نشان دادند که PGB، شدت تشنج را در 35.5٪ بیماران در مقایسه با لاموتریژین در 21.4٪ از بیماران [12] کاهش می دهد. Lee و همکاران. [5] کاهش تکرار تشنج را در 46.2٪ موارد پس از 13 هفته از PGB درمان گزارش دادند که مطابق با نتیجه مطالعه ما بود.

Elger و همکاران. [13]، اثربخشی قابل توجه تر PGB را نسبت به نتیجه ما در بیماران دریافت کننده یک دوز ثابت از PGB (600 میلی گرم / روز) نشان دادند؛ بعد از 12 هفته درمان، تکرار تشنج در این بیماران به حدود 49.3٪ کاهش یافت. این تفاوت ممکن است به دلیل استفاده ما از دوزهای مختلف PGB (5/15 میلی گرم / کیلوگرم / روز) باشد که برای رسیدن به یک سطح ثابت از در دسترس بودن دارو در بیماران ما، به حداقل 2 هفته زمان نیاز دارد. بر خلاف مطالعه Rivera-Castaño همکاران. [1]، که تنها بیماران مبتلا به تشنجات جزئی را تجزیه و

تحلیل نمودند و پاسخ عالی تری را نشان دادند، مطالعه انجام شده توسط Modur و همکاران [14]، یک پاسخ قابل توجه را در تکرار و شدت تشنج‌ها، تا حدود 56٪، در بیماران مبتلا به انواع مختلف صرع نشان داد که به مراتب موثرتر از مقادیر مطالعه ما بود. سه بیمار در مطالعه ما که قبلاً گاباپنتین استفاده می‌نمودند، به PGB پاسخ ندادند و این متضاد با مشاهدات مطالعه انجام شده توسط Modur و همکاران [14] است که با وجود سابقه مصرف گاباپنتین، بهبود تشنج ناشی از PGB را نشان دادند.

Uthman و همکاران [15]، Rivera-Castaño و همکاران [1]، و Lee و همکاران [5] نشان دادند که PGB در برابر تشنجات جزئی [16] موثرتر است. Briggs و همکاران [16] اظهار داشتند که دوزهای مختلف PGB دارای اثربخشی خوبی در برابر تشنج جزئی است، اما تنها دوز بالای PGB (میلی گرم / روز ≥ 600) می‌تواند برای درمان صرع تعمیم یافته ثانویه استفاده شود. Novy و همکاران [17] نشان دادند که PGB به همان اندازه در برابر تشنجات تعمیم یافته و ناشی از تومور موثر بوده است.

همه این عوارض در بیماران ما با دوز $PGB \leq 150$ میلی گرم / روز رخ داد. نرخ عوارض در این مطالعه نسبت به نرخ‌های 64.7٪، 50٪، و 32.8٪ گزارش شده توسط Lee و همکاران [5]، Baulac و همکاران [12]، و Elger و همکاران [13] ناچیز بود. این تفاوت ممکن است به دلیل دوز بالاتر PGB اعمال شده در این سه مطالعه باشد، که برای درمان بزرگسالان (حداقل 300 میلی گرم / روز) لازم است. افزایش وزن، شایع‌ترین عارضه جانبی PGB در بیماران ما بود که سازگار با مشاهده مطالعات انجام شده توسط Modur و همکاران [14]، Arroyo و همکاران [10]، و Baulac و همکاران [12] بود که افزایش وزن حدود 5-7٪ را در 24-50٪ بیماران گزارش نمودند. جالب‌ترین یافته مطالعه حاضر، تکرار افزایش یافته دفع ادرار در سه بیمار دریافت‌کننده دوزهای $PGB < 150$ میلی گرم بود؛ این اثر جانبی پس از کاهش دوز حل و فصل شد.

در نتیجه، به نظر می‌رسد پره گابالین برای کنترل تشنج در کودکان مبتلا به صرع مزمن موثر و به خوبی قوی باشد و دارای بالاترین اثر روی تشنج جزئی است و چند عوارض ناچیز اما جانبی نیز دارد.

References

- [1] Rivera-Castaño L, Leal-Cantu R, Abreu P, Guerrero M, Davila G. A 21-week open-label clinical trial of pregabalin as adjunctive therapy in partial seizures at multiple centers in Mexico (PREPS Mexico). *Epilepsy Res* 2012;100(1-2):74-9.
- [2] Kwan P, Brodie MJ. Combination therapy in epilepsy: when and what to use. *Drugs* 2006;66(14):1817-29.
- [3] Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia* 2004;45(Suppl 6):13-8.
- [4] Briggs DE, Lee CM, Spiegel K, French JA. Reduction of secondarily generalized tonic-clonic (SGTC) seizures with pregabalin. *Epilepsy Res* 2008;82(1):86-92.
- [5] Lee BI, Yi S, Hong SB, Kim MK, Lee SA, Lee SK, et al. Pregabalin add-on therapy using a flexible, optimized dose schedule in refractory partial epilepsies: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Epilepsia* 2009;50(3):464-74.
- [6] Brodie MJ, Wilson EA, Wesche DL, Alvey CW, Randinitis EJ, Posvar EL, et al. Pregabalin drug interaction studies: lack of effect on the pharmacokinetics of carbamazepine, phenytoin, lamotrigine, and valproate in patients with partial epilepsy. *Epilepsia* 2005;46(9):1407-13.
- [7] Miller R, Frame B, Corrigan B, Burger P, Bockbrader H, Garofalo E, et al. Exposure-response analysis of pregabalin add-on treatment of patients with refractory partial seizures. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73(6):491-505.
- [8] Taylor CP, Angelotti T, Fauman E. Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: the calcium channel alpha2-delta (alpha2-delta) subunit as a target for antiepileptic drug discovery. *Epilepsy Res* 2007;73(2):137-50.
- [9] Beydoun A, Uthman BM, Kugler AR, Greiner MJ, Knapp LE, Garofalo EA, et al. Safety and efficacy of two pregabalin regimens for add-on treatment of partial epilepsy. *Neurology* 2005;64(3):475-80.
- [10] Arroyo S, Anhut H, Kugler AR, Lee CM, Knapp LE, Garofalo EA, et al. Pregabalin add-on treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study in adults with partial seizures. *Epilepsia* 2004;45(1):20-7.
- [11] Löscher W, Schmidt D. Experimental and clinical evidence for loss of effect (tolerance) during prolonged treatment with antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2006;47(8):1253-84.
- [12] Baulac M, Leon T, O'Brien TJ, Whalen E, Barrett J. A comparison of pregabalin, lamotrigine, and placebo as adjunctive therapy in patients with refractory partial-onset seizures. *Epilepsy Res* 2010;91(1):10-9.
- [13] Elger CE, Brodie MJ, Anhut H, Lee CM, Barrett JA. Pregabalin add-on treatment in patients with partial seizures: a novel evaluation of flexible-dose and fixed-dose treatment in a double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 2005;46(12):1926-36.
- [14] Modur PN, Milteer WE. Adjunctive pregabalin therapy in mentally retarded, developmentally delayed patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2008;13(3):554-6.
- [15] Uthman BM, Bazil CW, Beydoun A, Schulze-Bonhage A, Benabou R, Whalen E, et al. Long-term add-on pregabalin treatment in patients with partial-onset epilepsy: pooled analysis of open-label clinical trials. *Epilepsia* 2010;51(6):968-78.
- [16] Briggs DE, Lee CM, Spiegel K, French JA. Reduction of secondarily generalized tonic-clonic (SGTC) seizures with pregabalin. *Epilepsy Res* 2008;82(1):86-92.
- [17] Novy J, Stupp R, Rossetti AO. Pregabalin in patients with primary brain tumors and seizures: a preliminary observation. *Clin Neurol Neurosurg* 2009;111(2):171-3.

TarjomeFa.Com

برای خرید فرمت ورد این ترجمه، بدون واتر مارک، اینجا کلیک نمائید.



این مقاله، از سری مقالات ترجمه شده رایگان سایت ترجمه فا میباشد که با فرمت PDF در اختیار شما عزیزان قرار گرفته است. در صورت تمایل میتوانید با کلیک بر روی دکمه های زیر از سایر مقالات نیز استفاده نمایید:

لیست مقالات ترجمه شده ✓

لیست مقالات ترجمه شده رایگان ✓

لیست جدیدترین مقالات انگلیسی ISI ✓

سایت ترجمه فا ؛ مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده از نشریات معتبر خارجی