

Pregledni prispevek/Review article

# SODOBNO MEDIKAMENTNO ZDRAVLJENJE EPILEPSIJE PRI ODRASLIH

MODERN MEDICAMENTOUS TREATMENT OF EPILEPSY IN ADULTS

Vid Zgonc<sup>1,2</sup>, Boštjan Čebular<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Inštitut za klinično nevrofiziologijo, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

<sup>2</sup> Klinični oddelek za nevrologijo, Nevrološka klinika, Klinični center, Zaloška 2, 1525 Ljubljana

Prispelo 2006-03-24, sprejeto 2006-06-01; ZDRAV VESTN 2006; 75: 379-88

**Ključne besede** *epilepsija; zdravljenje odraslih; »starejša« protiepileptična zdravila; »novejša« protiepileptična zdravila; statistika v Sloveniji*

## Izvleček

**Izhodišča** *V zadnjih 10 letih so se v klinični praksi uveljavila številna »novejša« protiepileptična zdravila (PEZ), kot so vigabatrin, lamotrigin, gabapentin, topiramate, tiagabin, okskarbazepin, levetiracetam, pregabalin in zonisamid. Večinoma so vsaj tako učinkovita kot »starejša« PEZ (fenobarbital, fenitoin, valproat, karbamazepin), le da jih bolniki veliko bolje prenašajo in imajo manj neželenih učinkov.*

*Razvoj farmacevtske industrije je prinesel številna novejša PEZ, ki so povečala verjetnost terapevtskega uspeha, a tudi povečala zapletenost zdravljenja. Od zdravnika se pričakuje, da bo poznal indikacije in kontraindikacije za vsaj 15 PEZ, njihovo optimalno titracijo, odmerjanje, možne neželene učinke in širok spekter interakcij z drugimi zdravili. Pri tem nas marketinški oglasi proizvajalcev zdravil vse siloviteje prepričujejo o uspešnosti prav njihovih izdelkov.*

**Zaključki** *Nastal je pregledni članek, ki govori o sodobnem medikamentnem zdravljenju odraslih z epilepsijo, stanju in dostopnosti novjših PEZ v Sloveniji, njihovih glavnih značilnostih in statistiki uporabe v Sloveniji.*

**Key words** *epilepsy; adult treatment; »older« antiepileptic drugs; »newer« antiepileptic drugs; statistics in Slovenia*

## Abstract

**Background** *Several »newer« antiepileptic drugs (AEDs), i.e. vigabatrin, lamotrigine, gabapentin, topiramate, tiagabine, oxcarbazepine, levetiracetam, pregabalin and zonisamide have been introduced into clinical practice within the last decade. Most of these new drugs are at least as effective as the »older« AEDs (phenobarbital, phenytoin, valproic acid, carbamazepine) and in general, they seem to be better tolerated than the older drugs and have less side effects.*

*The development of pharmaceutical industry has brought several new AEDs to clinical practice which increased a probability of therapeutic success, but also made treatment more complex. It is expected from the physician that she will know indications and contraindications for at least 15 AEDs, their optimal titration, dosage, possible side effects and*

---

### Avtor za dopisovanje / Corresponding author:

Prim. mag. Boštjan Čebular, dr. med., Klinični oddelek za nevrologijo, Nevrološka klinika, Klinični center, Zaloška 2, 1525 Ljubljana, tel.: 01 / 522 43 24, e-mail: bostjan.cebular@kclj.si

---

*wide spectrum of interactions with other drugs. At this point advertisements of drug companies try to convince us aggressively about success of their own products.*

## Conclusions

*This review article focuses on modern medicamentous treatment of adults with epilepsy, main characteristics of newer AEDs, conditions, availability and statistics of their usage in Slovenia.*

## Uvod

Pri približno 70 % bolnikov z epilepsijo lahko pričakujemo, da ne bodo imeli več epileptičnih napadov, če je protiepileptično zdravljenje optimalno (1). V povprečju lahko pričakujemo boljši uspeh pri tistih bolnikih, ki so imeli manj napadov pred postavitvijo diagnoze, pri bolnikih z idiopatskimi oblikami epilepsije in pri starejših bolnikih. Osnovni cilj zdravljenja je preprečevanje epileptičnih napadov z enim samim (monoterapija) protiepileptičnim zdravilom (PEZ), v enem ali dveh dnevni odmerkih, brez neželenih učinkov zdravila in ohraneno kakovostjo življenja. Odločitev o izbiri zdravljenja naj bo individualna, upoštevati moramo starost bolnika, rodno obdobje pri ženskah in sočasno jemanje drugih zdravil.

V zadnjih 10 letih so se v klinični praksi uveljavila številna »novejša« PEZ: vigabatrin, lamotrigin, gabapentin, topiramet, tiagabin, okskarbazepin, zonisamid, levetiracetam in pregabalin. Večinoma so vsaj tako učinkovita kot »starejša« PEZ (npr. fenobarbital, fenitoin, valproat, karbamazepin), le da jih bolniki veliko bolje prenašajo in imajo manj neželenih učinkov (2, 3). Številne klinične študije so primerjale predvsem učinkovitost monoterapije novejših PEZ (4–9) s karbamazepinom pri žariščnih oblikah epilepsije, redke pa so kakovostne študije, ki so primerjale novejša PEZ s placebo (10) ali med seboj (11). Rezultati so pokazali podobno učinkovitost novejših zdravil, pri tem pa precej boljše prenašanje (2–13). Zavedati se moramo, da gre praviloma za dolgotrajno, pogosto doživljenjsko zdravljenje. Pomembno je ohraniti kognitivne funkcije čim bolj neokrnjene. Pri tem imajo prednost novejša PEZ (14, 15). Odločitev o izbiri PEZ zato ne temelji le na obliki epileptičnih napadov, pač pa tudi na prenosljivosti zdravil, manjši možnosti neželenih učinkov in interakcij z drugimi zdravili ter vplivu na kognitivne funkcije.

## Mehanizem delovanja protiepileptičnih zdravil in njihove farmakokinetične lastnosti

V klinični praksi se pri zdravljenju epilepsije opiramo predvsem na izkustvene dokaze kliničnih študij o učinkovitosti PEZ. Mnogo je še nejasnosti glede natančnih mehanizmov delovanja pozameznih PEZ, pa tudi patofiziološki mehanizmi posameznih tipov napadov oz. epilepsij še niso povsem pojasnjeni. Kljub temu je poznavanje mehanizmov delovanja PEZ potrebno za izbor racionalnega kombiniranega zdravljenja, ko izberemo najbolj smiselno kombinacijo PEZ z različnim načinom delovanja (16–18) (Razpr. 1). Nekatera novejša PEZ delujejo predvsem prek blokade Na kanalčkov (okskarbazepin, lamotrigin, topiramet, zonisamid), kar zmanjšuje možnost nastanka žariščnih in sekundarno generaliziranih tonično-kloničnih epileptičnih napadov. Tudi selektivno spodbujanje GABA-ergičnih mehanizmov (tiagabin, vigabatrin) daje zaščito pred žariščnimi napadi, ob tem pa lahko

*Razpr. 1. Mehanizmi delovanja protiepileptičnih zdravil (PEZ); dvojna črta razmejuje novejša (spodaj) od starejših (zgoraj) zdravil; ++ glavni učinek, + blag učinek ali učinek nejasnega pomena, ? neznan učinek, – brez učinka. Prirrejeno po Czupinski in sod. (16) in Perucca in sod. (17). \* GABA = gama amino maslena kislina.*

*Table 1. Mechanisms of action of antiepileptic drugs (AEDs); double line delineates newer (upper part) from older (lower part) drugs; ++ major action, + minor action or relevance unclear, ? unknown action, – no action. Adapted from Czupinski et al. (16) and Perucca and al. (17). \* GABA = gamma aminobutyric acid.*

PEZ	Blokada napetostno odvisnih Na kanalčkov	Zvišanje ravni GABA* v možganih ali sinapsah	Selektivno ojačanje z GABA-A* posredovanega odgovora	Direktna facilitacija vdora Cl <sup>-</sup> ionov v celico	Blokada/modulacija Ca kanalčkov (tip)	Drugo
AEDs	Voltage dependent Na-channel blockade	Increase in brain or synaptic GABA* levels	Selective potentiation of GABA-A* mediated responses	Direct facilitation of Cl <sup>-</sup> ion influx	Ca-channel blockade/modulation (type)	Other
Fenobarbital	-	+	+	+	-	+
Fenitoin	++	?	-	-	?	+
Etosuksimid	-	-	-	-	++ (T)	?
Karbamazepin	++	?	-	-	+ (L)	+
Valproat	?	+	?	-	+ (T)	++
Klonazepam	-	-	++	-	-	?
Klobazam	-	-	++	-	-	?
Lamotrigin	++	+	-	-	++ (N,P,Q,R,T)	+
Felbamat	++	+	+	-	+ (L)	+
Gabapentin	?	+	-	-	++ (N,P/Q)	+
Vigabatrin	-	++	-	-	-	+
Topiramet	++	+	+	-	+ (L)	+
Tiagabin	-	++	-	-	-	+
Okskarbazepin	++	?	-	-	+ (N,P)	+
Levetiracetam	-	?	+	-	+ (N)	++
Pregabalin	-	?	-	-	++ (N,P/Q)	?
Zonisamid	++	?	-	-	++ (N,P,T)	+

nasprotno stopnjuje napade absenc in mioklonih napadov pri bolnikih z idiopatsko generalizirano obliko epilepsije. Novejša PEZ z delovanjem prek več mehanizmov, med drugim tudi prek zavore oz. moduliranja delovanja Ca kanalčkov (19) (levetiracetam, pregabalin, zonisamid, pa tudi že omenjena lamotrigin, topiramata in od starejših valproat), naj bi preprečevala širši spekter epileptičnih napadov.

Idealno PEZ bi moralo imeti popolno absorpcijo, linearno kinetiko in dolg eliminacijski razpolovni čas, kar bi omogočalo 1- do 2-krat dnevno odmerjanje zdravila. Zaželena je čim šibkejša vezava na serumske proteine, odsotnost aktivnih metabolitov in izločanje skozi ledvice, saj to omogoča lažje titriranje PEZ in manj neželenih interakcij z drugimi zdravili (20, 21). Številna PEZ, ki se presnavljajo v jetrih (karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, primidon, okskarbazepin in topiramata v visokih odmerkih), inducirajo jetrne encime in pospešujejo razgradnjo raznih pogosto predpisovanih lipidotopnih zdravil (npr. varfarina, antiaritmikov, oralnih kontraceptivov) in mnogih drugih PEZ (npr. valproata, lamotrigina, tiagabina, zonisamida, benzodiazepinov). Na ta način se lahko serumska koncentracija valproata ali lamotrigina zniža tudi za več kot 50 % (21). Nasprotno pa valproat, znan zaviralec metabolnih jetrnih procesov, pomembno zviša serumsko raven nekaterih PEZ ob sočasnem jemanju (npr. lamotrigina, karbamazepina, fenobarbitala). Metabolizem lamotrigina je namreč maksimalno upočasnen že pri nizkem odmerku valproata (500 mg/dan) in povzroči podvojitev serumske ravni lamotrigina (21). Podobno moramo biti pozorni pri bolnikih z ledvično insuficienco in tistih PEZ, ki se v celoti izločajo skozi ledvica (npr. gabapentin, pregabalin), in odmerke ustrezno zmanjšati. Interakcij PEZ z drugimi zdravili in med seboj je še veliko, vendar njihov podroben opis presega namen tega članka.

V grobem lahko posplošimo, da se novejša PEZ izločajo bolj skozi ledvica, se v manjši meri vežejo na plazemske proteine, imajo krajši eliminacijski razpo-

lovni čas ( $t_{1/2}$ ), njihova serumska raven pa ni pomembno odvisna od sočasnega jemanja drugih zdravil (Razpr. 2).

## Načela sodobnega medikamentnega protiepileptičnega zdravljenja

Namen zdravljenja je preprečiti nadaljnje epileptične napade in ohraniti kakovostno življenje z zdravilom, ki ima čim manj neželenih učinkov. Pribl. 50 % bolnikov z novodiagnosticirano epilepsijo po uvedbi prvega PEZ ne bo imelo več napadov (22) (Sl. 1). Monoterapija je varnejša od politerapije. Bolniki eno samo zdravilo lažje prenašajo. Tudi zdravnik lažje odmeri in prilagodi dnevni odmerek. Zdravilo uvajamo postopno, pričnemo z nizkim odmerkom in ga v naslednjih tednih postopno povečujemo (Razpr. 3). Tako se lahko izognemo neželenim učinkom, predvsem tistim s strani centralnega živčnega sistema (zaspanost, glavoboli, dvojni vid, slabosti in bruhanje, ataksija, dizartrijska, nistagmus in celo zmedenost). Gabapentin, levetiracetam in pregabalin lahko uvajamo znatno hitreje. Če bolnik zdravilo dobro prenaša, a se epileptični napadi še pojavljajo, odmerek postopno povečujemo do še prenosljivega dnevnega odmerka zdravila. Pogosto namreč prezgodaj dodamo drugo PEZ, še preden je dokazana neučinkovitost prvega. Če se pri bolniku pokažejo znaki preobčutljivosti ali pa se že pri nižjih odmerkih pokažejo nadležni neželeni učinki, ali če zdravilo ne preprečuje epileptičnih napadov, ga moramo postopno ukiniti in zamenjati z drugim. Po uvedbi drugega zdravila obstaja 60 % verjetnost, da bolnik napadov ne bo imel več. V nekaterih primerih je namesto drugega zdravila v monoterapiji bolj smiselna racionalna duoterapija. Trdnih dokazov, ki bi govorili v prid eni ali drugi možnosti, namreč ni (23). Običajno najprej dodamo drugo zdravilo in skušamo v primeru uspeha postopno ukiniti prvega. Če tudi drugo in tretje PEZ kot monoterapija ali

racionalna duoterapija ne preprečijo nadaljnjih epileptičnih napadov, govorimo o trdovratni epilepsiji, kar vidimo pri okoli 35 % bolnikov. V tem primeru moramo ponovno preučiti pravilnost diagnoze (to imejmo tudi sicer vedno v mislih). Pri trdovratnih oblikah epilepsije se politerapiji pogosto ne moremo ogniti. Nekateri bolniki nihajo med še sprejemljivimi neželenimi učinki zdravil in najboljše možno »kontrolno« napadov, saj so pogosto vezani na štiri ali celo pet PEZ. Uspešno zdravljenje epilepsije pomeni, da bolnik lahko prejema PEZ daljše obdobje. Nadaljevanje epileptičnih napadov pogojuje

Razpr. 2. Primerjava nekaterih farmakokinetičnih lastnosti protiepileptičnih zdravil; dvojna črta razmejuje novejša (spodaj) od starejših (zgoraj) zdravil. Prirejeno po French in sod. (9) in Shorvon in sod. (29).

Table 2. Comparison of some pharmacokinetic parameters for antiepileptic drugs; double line delineates newer (lower part) from older (upper part) drugs. Adapted from French et al. (9) and Shorvon et al. (29).

Protiepileptično zdravilo	Vezava na proteine (%)	Eliminacijski $t_{1/2}$ (h)	Mesto in delež odstranitve
Antiepileptic drug	Protein binding (%)	Elimination $T_{1/2}$ (h)	Site and percentage of elimination
Karbamazepin	80	5–26	jetra / liver 99 %
Valproat	90	4–12	jetra / liver 96 %
Fenobarbital	45–60	75–120	jetra / liver, ledvice / kidney
Klobazam	83	10–50	jetra / liver
Klonazepam	86	20–80	jetra / liver 99 %
Fenitoin	70–95	7–42	jetra / liver, ledvice / kidney
Etosuksimid	0	30–60	jetra / liver 80 %, ledvice / kidney 20 %
Lamotrigin	55	15–30	jetra / liver 90 %
Gabapentin	0	4–6	ledvice / kidney 100 %
Vigabatrin	0	4–7	ledvice / kidney 95 %
Topiramata	9–17	15–23	ledvice / kidney 40–70 %
Tiagabin	96	4–7	jetra / liver 98 %
Okskarbazepin	40	4–9	jetra / liver 70 %
Levetiracetam	0	6–8	jetra / liver 66 %, hidroliza / hydrolisis 34 %
Pregabalin	0	6,3	ledvice / kidney 99 %
Zonisamid	40–60	24–60	jetra / liver 70 %

Razpr. 3. Odmerjanje protiepileptičnih zdravil; dvojna črta razmejuje novejša (spodaj) od starejših (zgoraj) zdravil. \* Odobrila Uprava za hrano in zdravila ZDA leta 2000.

Table 3. Dosing guidelines for antiepileptic drugs; double line delineates newer (lower part) from older (upper part) drugs. \* Approved for use since year 2000 by the US Food and Drug Administration 2000.

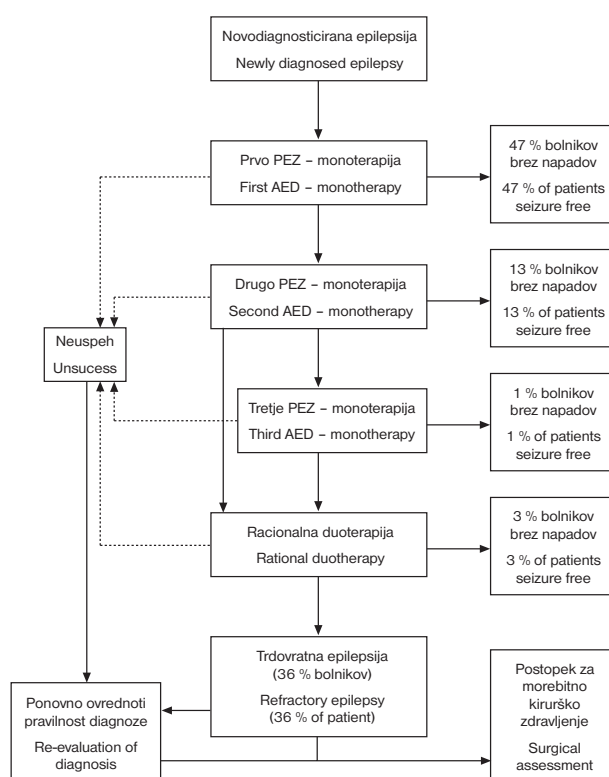
PEZ (začetek uporabe v EU) (lastniško ime)	Začetni odmerek (mg/dan)	Povečanje odmerka (mg/dan)	Interval povečanja odmerka (tedni)	Običajni odmerek (mg/dan)	Vzdrževalni odmerek (mg/dan)	Število dnevni odmerkov
AEDs (Beginning of use in EU) (Company name)	Starting dose (mg/day)	Incremental dose (mg/day)	Incremental interval (weeks)	Commonest dose (mg/day)	Maintenance range (mg/day)	Doses per day
<b>Fenobarbital</b> (1912) (Phenobarbiton)	100	100	2	200	200-300	1-2
<b>Fenitoin</b> (1938) (Epilan-D Gerot, Epanutin)	100-200	50-100	2	300	100-500	1-2
<b>Etosuksimid</b> (1960) (Zarontin)	250	250	2	500-1000	500-2000	1-2
<b>Karbamazepin</b> (1962) (Tegretol, Tegretol CR, Epial)	100	100-200	2	800	400-2000	2-4
<b>Valproat</b> (1973) (Apilepsin, Depakine Chrono)	500	500	2	1000	500-3000	1-3
<b>Klonazepam</b> (Rivotril)	0,5	0,5	2	2-3	2-8	1-2
<b>Klobazam</b> (Frisium)	5-10	10	2	20	10-40	1-2
<b>Vigabatrin</b> (1989) (Sabril)	500	500	2	2000-3000	2000-4000	1-2
<b>Felbamat</b> (1993) (Taloxa)	1200	600-1200	2	2400	1800-4800	3
<b>Lamotrigin</b> (1991) (Lamictal, Lamitrin, Triginet)	25	25-50	2	200-400	100-800	1-2
<b>Gabapentin</b> (1993) (Neurontin, Gabapentin Torex)	300	300-900	1	2400	1200-4800	3
<b>Topiramat</b> (1995) (Topamax)	25	50-100	2	100-200	100-400	2
<b>Tiagabin</b> (1998) (Gabitril)	5-10	5	2	40	20-60	2-4
<b>Okskarbazepin</b> (2000) (Trileptal)	150-300	300	2	900-1800	900-4000	2-3
<b>Levetiracetam</b> (2000) (Keppra)	500	500	1	2000-3000	1000-4000	2
<b>Pregabalin</b> (2004) (Lyrica)	150	150-300	1	300	150-600	2
<b>Zonisamid</b> (2005*) (Zonegran)	50	50-100	1	400	300-600	1-2

potrebo po razširitvi klinične obravnave in diagnostike pri bolniku, možnem kandidatu za kirurško zdravljenje epilepsije (sprejem v bolnišnico, opazovanje, podaljšano EEG-video snemanje, videotelemetrija, MRI po protokolu za epilepsije, SPECT, usmerjeno nevropsihološko testiranje) (Sl. 1).

Učinkovitost posameznih PEZ se razlikuje pri različnih oblikah epileptičnih napadov oz. epileptičnih sindromov (Razpr. 4 in 5). Tako je valproat sredstvo izbire pri juvenilni miokloni epilepsiji (JME), vigabatrin pa pri infantilnih spazmih. Nasprotno lahko nepravilna uporaba PEZ poslabša klinično stanje. Karbamazepin ali fenitoin lahko povečata število napadov pri JME in absencah. Tiagabin ali vigabatrin lahko sprožita pri bolniku z absencami celo epileptični status (24). Osnova zdravljenja je torej pravilna izbira zdravila glede na tip napada oz. epileptični sindrom (Razpr. 6). Če epileptičnih napadov ne moremo povsem jasno opredeliti in se ti ponavljajo, se skušajmo vsaj prepri-

Sl. 1. Možnosti zdravljenja bolnika z novodiagnosticirano epilepsijo. Prirčeno po Kwan in Brodie (1). PEZ - protiepileptično zdravilo.

Figure 1. Strategies for managing patients with newly diagnosed epilepsy. Adapted from Kwan and Brodie (1). AED - antiepileptic drug.



Razpr. 4. *Učinkovitost starejših protiepileptičnih zdravil pri določenem tipu napada oz. epileptičnem sindromu; + dokazano učinkovit; ?+ verjetno učinkovit; 0 neučinkovit; - škodljiv (poveča verjetnost napada); ? neznan učinek; CBZ – karbamazepin; CLB – klobazam; CZP – klonazepam; ESM – etosuksimid; PB – fenobarbital; PHT – fenitoin; PRM – primidon; VPA – valproat. Prirejeno po Brodie in sod. (20).*

Table 4. *Efficacy of older antiepileptic drugs against common seizure types and syndromes; + proven efficacy; ?+ probable efficacy; 0 ineffective; - worsens control (increase seizure probability); ? unknown efficacy; CBZ – carbamazepine; CLB – clobazam; CZP – clonazepam; ESM – ethosuximide; PB – phenobarbital; PHT – phenytoin; PRM – primidone; VPA – valproate. Adapted from Brodie et al. (20).*

Tip napada/ sindroma Type of seizure/ syndrome	CBZ	CLB	CZP	ESM	PB	PHT	PRM	VPA
Žariščni Partial	+	+	+	0	+	+	+	+
Sekundarno generalizirani Secondary generalized	+	+	+	0	+	+	+	+
Tonično-klonični Tonic-clonic	+	+	+	0	+	+	+	+
Absence Absence	-	?	?	+	0	-	0	+
Mioklonični Myoclonic	-	+	+	0	?+	-	?	+

čati, da bolnik nima JME in absenc, in ga pričnimo zdraviti z lamotriginom, valproatom ali topiramatom (25). Tem zdravilom se bosta v prihodnje verjetno pridružila tudi levetiracetam (25) in pregabalin.

Dokazov o tem, kateri dve PEZ sta pri sočasnem jemanju še posebno učinkoviti (racionalna duoterapija) in pri katerih tipih napadov, je v literaturi malo in se opirajo predvsem na mehanizem delovanja zdravil. Morda še najpogosteje opisujejo »dobro« kombinacijo lamotrigina in valproata pri določenih idiopatskih epilepsijah (18, 25–27). Pri tej kombinaciji je potrebno odmerke lamotrigina ustrezno prilagoditi zaradi njegove upočasnjene presnove. Svetujejo uvajanje lamotrigina 25 mg vsak drugi dan in nižji končni odmerki (21). Nekateri pa verjetno bolj na podlagi lastnih izkušenj kot pa trdnih dokazov navajajo sinergistični učinek tudi valproata in etosuksimida pri generaliziranih absencah, karbamazepina in valproata pri kompleksnih žariščnih napadih, lamotrigina in valproata ali pa lamotrigina in topiramata pri žariščnih/generaliziranih napadih (20).

## Protiepileptična zdravila in klinična praksa

### Starejša protiepileptična zdravila

**Karbamazepin** (Tegretol, Epial) je še vedno najpogosteje uporabljano zdravilo za zdravljenje žariščnih epileptičnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez. Ima precej neželenih učinkov, povzročata lahko

Razpr. 5. *Učinkovitost novejših protiepileptičnih zdravil pri določenem tipu napada oz. epileptičnem sindromu; + dokazano učinkovit; ?+ verjetno učinkovit; 0 neučinkovit; - škodljiv (poveča verjetnost napada); ? neznan učinek; FBM – felbamate; GBP – gabapentin; LEV – levetiracetam; LTG – lamotrigin; OXC – okskarbazepin; PGB – pregabalin; TGB – tiagabin; TPM – topiramate; VGB – vigabatrin; ZNS – zonisamid. Prirejeno po Brodie in sod. (16); \* lamotrigin lahko v nekaterih primerih mioklone epilepsije napade poslabša.*

Table 5. *Efficacy of newer antiepileptic drugs against common seizure types and syndromes; + proven efficacy; ?+ probable efficacy; 0 ineffective; - worsens control (increase seizure probability); ? unknown efficacy; FBM – felbamate; GBP – gabapentin; LEV – levetiracetam; LTG – lamotrigine; OXC – oxcarbazepine; PGB – pregabalin; TGB – tiagabine; TPM – topiramate; VGB – vigabatrin; ZNS – zonisamide. Adapted from Brodie et al. (16); \* lamotrigine may worsen myoclonic seizures in some cases.*

Tip napada/ sindroma Type of seizure/ syndrome	FBM	GBP	LEV	LTG	OXC	PGB	TGB	TPM	VGB	ZNS
Žariščni Partial	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Sekundarno generalizirani Secondary generalized	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Tonično-klonični Tonic-clonic	?+	?+	+	+	+	?	?	+	?+	+
Absence Absence	?+	-	?+	+	-	?	-	?	-	?+
Mioklonični Myoclonic	?	-	+	+*	-	?	?	+	-	+

kognitivne motnje, pri 10–20 % bolnikov pride do preobčutljivostne reakcije in moramo zdravilo ukiniti (9, 23, 28). Manj neželenih učinkov naj bi imela oblika zdravila s podaljšanim sproščanjem (Tegretol CR). Po navadi poslabša napade pri JME in absencah.

**Valproat** (Apilepsin, Depakine Chrono) je zdravilo izbire pri idiopatski generalizirani epilepsiji, še zlasti pri JME (23). Previdni bodimo pri dekletih v rodnem obdobju, saj izpostavljenost valproatu (600–1000 mg/dan) kot monoterapiji v prvem trimesečju v 6,2 % povzročata hujše malformacije ploda (20, 30). V tem primeru se bomo raje odločili za npr. lamotrigin, pa še neželenim »kozmetičnim učinkom« (povečanje telesne teže, izpadanje las) se bomo izognili. Če z lamotriginom v kratkem času ne dosežemo dobre kontrole napadov, je vendarle smiselno uvesti valproat s podaljšanim sproščanjem (25).

**Fenitoin** (Epilan-D Gerot), ki je enako učinkovit kot karbamazepin, so v preteklosti veliko uporabljali za preprečevanje žariščnih epileptičnih napadov, danes pa je njegova uporaba zelo omejena zaradi kronične toksičnosti (28). V parenteralni obliki (Epanutin) ga še uporabljamo za zdravljenje epileptičnega statusa. Ni učinkovit pri absencah, mioklonih in atoničnih napadih oz. jih lahko celo poslabša.

Razpr. 6. Izbira protiepileptičnega zdravila glede na tip napada; CBZ – karbamazepin; CLB – klobazam; CZP – klonazepam; ESM – etosuksimid; PB – fenobarbital; PHT – fenitoin; PRM – primidon; VPA – valproat; FBM – felbammat; GBP – gabapentin; LEV – levetiracetam; LTG – lamotrigin; OXC – okskarbazepin; PGB – pregabalin; TGB – tiagabin; TPM – topirammat; VGB – vigabatrin; ZNS – zonisamid. Prirejeno po Brodie in sod. (20).

Table 6. Choice of antiepileptic drugs in accordance to seizure type; CBZ – carbamazepine; CLB – clobazam; CZP – clonazepam; ESM – ethosuximide; PB – phenobarbital; PHT – phenytoin; PRM – primidone; VPA – valproate; FBM – felbamate; GBP – gabapentin; LEV – levetiracetam; LTG – lamotrigine; OXC – oxcarbazepine; PGB – pregabalin; TGB – tiagabine; TPM – topiramate; VGB – vigabatrin; ZNS – zonisamide. Adapted from Brodie et al. (20).

Tip napada	Zdravilo 1. izbire	Zdravilo 2. izbire/dodatno	Zdravilo 3. izbire/dodatno
Seizure type	First line	Second line/add-on	Third line/add-on
Absence (tipične in atipične) Absence (typical and atypical)	VPA LTG	ESM	LEV ZNS
Mioklonični Myoclonic	VPA	TPM LEV ZNS	LTG CLB CZP PB
Tonično-klonični Tonic-clonic	VPA CBZ PHT	LTG OXC	TPM LEV ZNS PRM
Atonični Atonic	VPA	LTG TPM	FBM
Enostavni in kompleksni žariščni, z/brez sekundarne generalizacije Simple and complex partial, with or without secondary generalization	LTG CBZ OXC TPM GBP PHT	VPA LEV ZNS PGB	TGB VGB FBM PRM
Nerazvrstljivi napadi Unclassifiable seizures	VPA	LTG	TPM LEV ZNS

**Fenobarbital** in **primidon** se zaradi izrazitih neželenih kognitivnih učinkov v sodobnem začetnem zdravljenju epilepsije ne uporabljata več, še vedno pa sta najbolj uporabljani zdravila v deželah tretjega sveta. Tudi v naših ambulantah še vidimo bolnike, ki ti zdravili jemljejo že daljši čas in ju skušamo zamenjati z novejšimi, če je le mogoče.

**Etosuksimid** (Zarontin) je zdravilo izbire za preprečevanje absenc pri otrocih, vendar pogosto povzroča gastrointestinalne motnje (40 %), redkeje izpuščaj (5 %) (20). Pri zdravljenju odraslih ga redko uporabljamo.

**Klobazam** (Frisium) in **klonazepam** (Rivotril) se pri dolgotrajnem zdravljenju zaradi razvoja tolerance in odvisnosti redko uporabljata, sta pa lahko zelo učinkovita kot dodatno zdravilo pri trdovratnih žariščnih in generaliziranih napadih.

### Novejša protiepileptična zdravila

**Okskarbazepin** (Trileptal) je klinično enako učinkovit kot njegov predhodnik karbamazepin, le da po-

vzroča pomembno manj preobčutljivostnih reakcij. Zdi se, da tudi ni hepatotoksičen in da ne povzroča krvnih diskrazij. V tujini je registriran kot monoterapija za žariščno epilepsijo. Za razliko od karbamazepina ne vpliva na presnovo varfarina (25). V klinični praksi lahko karbamazepin takoj nadomestimo z okskarbazepinom v razmerju 1:1,5 (31). Zdravilo še ni registrirano v Sloveniji, je pa na voljo za posamezne primere v lekarni Kliničnega centra v Ljubljani.

**Lamotrigin** (Lamictal, Lamitrin, Trigenet) je učinkovito zdravilo za širok spekter epileptičnih napadov. V številnih državah (tudi pri nas) je registriran kot monoterapija za preprečevanje tako žariščnih kot tudi generaliziranih napadov, pa tudi za zdravljenje manično-depresivne motnje oz. za preprečevanje depresivnega razpoloženja. V nedavno objavljene študiji (23) so pri bolnikih z žariščno epilepsijo napadi trajno prenehali znatno večkrat ob jemanju lamotrigina (63 %) v primerjavi z karbamazepinom (45 %) ali valproatom (42 %). S postopnim uvajanjem zdravila se izognemo stranskim učinkom s strani CŽS in preobčutljivostni kožni reakciji z makulopapuloznim izpuščajem, ki jo vidimo pri 3–10 % bolnikov (32–35). Je edino od novejših PEZ, za katerega imamo dovolj podatkov o njegovi sorazmerno majhni teratogenosti v primeru monoterapije. Le-ta znaša pri odmerkih 100–200 mg/dan 1,9 %, pri večjih odmerkih (> 200 mg/dan) pa je večja (5,4 %) kot v splošni populaciji (2–3 %) (29, 36).

**Topirammat** (Topamax) je učinkovito zdravilo za preprečevanje žariščnih napadov, tonično-kloničnih napadov in napadov pri miokloni epilepsiji. Uporabljamo ga lahko tudi kot začetno monoterapijo pri novodiagnosticirani epilepsiji, vendar ni zanemarljiv njegov vpliv na kognitivne funkcije in upad telesne teže (28, 37). Podobno kot valproat deluje ugodno tudi pri preprečevanju migrenskih glavobolov, velika prevladnost pa je potrebna pri bolnikih, ki so že imeli ledvične kamne, saj poveča tveganje za njihov nastanek za 4– do 10-krat (20, 38).

**Gabapentin** (Neurontin, Gabapentin Torex) je sicer registriran za začetno ali dodatno zdravljenje žariščnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez, ima zelo ugodno kinetiko, ne inducira jetrnih encimov, ne deluje z drugimi zdravili, nespremenjen se izloči skozi ledvice, a je v preprečevanju epileptičnih napadov manj učinkovit, nekako »prešibak«. Uporabljamo ga bolj za zdravljenje nevropatske bolečine.

**Pregabalin** (Lyrica), po mehanizmu delovanja naslednik gabapentina, obeta boljši klinični uspeh v preprečevanju žariščnih epileptičnih napadov. Njegov učinek je namreč precej močnejši v primerjavi z gabapentinom (20). Uporabljamo ga kot dodatno zdravilo za preprečevanje žariščnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje. V prihodnje bo verjetno registriran tudi kot monoterapija (npr. pri bolnikih s simptomatsko epilepsijo po možganski kapi). Učinkovit je tudi pri zdravljenju nevropatske bolečine in deluje anksiolitično. Podobno kot lamotrigin in gabapentin ne vpliva na kognicijo in vedenje, bolniki pa so pogosto lahko bolj zaspani.

Razpr. 7. Pregled neželenih učinkov protiepileptičnih zdravil (PEZ) s poudarkom na prizadetosti kognitivnih funkcij; dvojna črta razmejuje novejša (spodaj) od starejših (zgoraj) zdravil.

Table 7. Review of adverse effects of antiepileptic drugs (AEDs) with emphasis on affection of cognitive function; double line delineates newer (lower part) from older (upper part) drugs.

PEZ	Pomembni neželeni učinki	Manj pomembni neželeni učinki	Učinek na kognicijo
AED	Serious adverse effects	Nonserious adverse effects	Effect on cognition
<b>Fenobarbital</b>	sedivnost, vedenjske motnje		izrazit
<b>Primidon</b>	sedivnost, ataksija		izrazit
<b>Fenitoin</b>	izpuščaj (5 %), hepatitis, krvne diskrazije	akutni: ataksija, nistagmus, dizartrija; subakutni: hiperplazija dlesni, hirzutizem, akne; kronični: periferna nevropatija, osteopenija	blag
<b>Etosuksimid</b>	izpuščaj (5 %)	gastrointestinalne motnje (40 %), glavobol, omotica	blag
<b>Karbamazepin</b>	izpuščaj (10–19 %), krvne diskrazije, toksični hepatitis, edemi, hiponatremija	diplopija, glavobol, omotica, navzea, povečanje telesne teže	blag
<b>Valproat</b>	sindrom policističnih ovarijev, hiperamonemija, encefalopatija, hepatotoksičnost (zelo redko), trombocitopenija, pankreatitis	prebavne motnje, tremor, povečanje telesne teže, izpadanje las, amenoreja	blag
<b>Klonazepam</b>	sedivnost	ataksija, vedenjske motnje	izrazit
<b>Klobazam</b>	sedivnost (redko)	utrujenost, razdražljivost, depresija	blag
<b>Lamotrigin</b>	izpuščaj (3–10 %), jetrna in ledvična odpoved, DIK, artritis	omotica, glavobol, diplopija, ataksija, navzea, meglen vid, zaspanost, rinitis	–
<b>Felbamat</b>	aplasična anemija, jetrna odpoved	zaspanost, glavobol, hujšanje	–
<b>Gabapentin</b>	–	omotica, ataksija, nistagmus, povečanje telesne teže	–
<b>Vigabatrin</b>	zožitev vidnega polja (40 %)	utrujenost, glavobol, omotica, povečanje telesne teže, agitacija, depresija	–
<b>Topiramat</b>	nefrolitiza, glavkom	anomična disfazija, ataksija, zaspanost, hujšanje, parestezije	blag
<b>Tiagabin</b>	stupor, zmedenost	mišična šibkost, omotica, tremor, ataksija	–
<b>Okskarbazepin</b>	hiponatremija, izpuščaj (3 %)	diplopija, glavobol, omotica, ataksija	možen
<b>Levetiracetam</b>	–	zaspanost, omotica, motnje vedenja (!), glavobol, hujšanje	–
<b>Pregabalin</b>	–	omotica, zaspanost, povečanje telesne teže, ataksija, diplopija, edemi, erektilna disfunkcija	–
<b>Zonisamid</b>	izpuščaj, nefrolitiza	hujšanje, omotica, ataksija, zaspanost, prebavne težave	–

**Levetiracetam** (Keppra) uporabljamo v kombiniranem zdravljenju zaradi njegove hitre možnosti titriranja in ugodne kinetike. Učinkovit je pri zdravljenju trdovratnih žariščnih in generaliziranih napadov, vključno z mioklonimi napadi in absencami. Najpogostejša stranska učinka sta zaspanost in omotica. Motnje vedenja (nepredvidljivo razpoloženje, agresivnost, agitacija, celo psihoza) so pri odraslih ljudeh redke, pogosteje jih opisujejo pri mentalno retardiranih otrocih (39) in bolnikih, ki so že imeli psihiatrične bolezni (40).

**Zonisamid** (Zonegran) uporabljajo že več kot 10 let uspešno na Japonskem in v Koreji za preprečevanje trdovratnih žariščnih napadov tako v monoterapiji kot dodatno zdravilo (41). Učinkovit je tudi pri generaliziranih oblikah napadov. Z zdravilom velja poskusiti predvsem pri progresivni miokloni epilepsiji (42). Zdravilo je zaenkrat registrirano v posameznih državah EU, pri nas še ne.

**Vigabatrin** (Sabril) je pri zdravljenju žariščnih epileptičnih napadov v odrasli dobi praktično opuščen, ker pri 40 % bolnikov povzroča zožitev vidnega polja (43).

**Tiagabin** (Gabitril) je pri nas registriran kot dodatno zdravilo za zdravljenje trdovratne žariščne epilepsije. Potrebno ga je vzeti med obrokom, da se izognemo prehitremu dvigu plazemske koncentracije in s tem povezanim neželenim učinkom.

**Felbamat** (Taloxa) lahko povzroča aplastično anemijo in je hepatotoksičen, zaradi česar je njegova

uporaba strogo nadzorovana in omejena (tedensko spremljanje krvne slike). Indiciran je le še pri sindromu Lennox-Gastaut, kadar je njegova korist večja od škodljivih učinkov (20). V Sloveniji ni registriran. Za pregled neželenih učinkov PEZ glej Razpr. 7.

## Laboratorijsko spremljanje bolnikov z epilepsijo

Z občasnim merjenjem serumske ravni nekaterih starejših PEZ lahko preverimo vestnost jemanja zdravil pri določenem bolniku, pri ponavljajočih napadih ocenimo primernost njegove serumske koncentracije in si pomagamo pri izbiri še zadosti učinkovitega odmerka pri bolniku, ki napadov nima več. Vendar pa nam morajo številke služiti le kot vodilo pri individualnem odmerjanju zdravila. Serumska raven, povešana bodisi z optimalno kontrolo napadov bodisi z nevrotoksičnostjo, se lahko razlikuje od bolnika do bolnika in je lahko nižja ali višja od t. i. terapevtskega območja. To velja še zlasti za starejše bolnike. Merjenje serumske ravni novejših PEZ ni povedno in ga zato ne določamo, saj niso dokazali povezanosti niti z učinkovitostjo niti s pojavom neželenih učinkov (44).

Morda bolj pomembne kot določanje ravni PEZ v plazmi so občasne kontrole hemograma, elektrolitov, jetrnih encimov in amonijaka, saj na ta način ocenimo verjetnost za nastanek pomembnejših neželenih učinkov in jih pravočasno preprečimo.



## Uporaba protiepileptičnih zdravil v Sloveniji

Diagnozo epilepsije postavi nevrolog in prične bolnika zdraviti s PEZ. Subspecializacija iz epileptologije v Sloveniji formalno še ni priznana. Pri izbiri zdravila moramo upoštevati številna merila, kot so vrsta epileptičnih napadov, farmakokinetične lastnosti zdravila, možni neželeni učinki, individualne lastnosti bolnika (spol, starost, sočasnost drugih bolezni), in seveda svoje doseganje izkušnje.

Statistični podatki za Slovenijo za obdobje v letih 1999–2005 (Vir: Pharmis 2004 in 2005) kažejo, da smo bolnike večinoma (94 – 65 %) zdravili s starejšimi PEZ in le v manjši meri (6 – 35 %) z novejšimi PEZ. Celokupna raba PEZ je naraščala na račun vse pogostejše uporabe novejših PEZ, ki smo jih v letu 2005 predpisali šestkrat več kot leta 1999, pri tem pa se je v sedmih letih za skoraj 30 % zmanjšala uporaba starejših PEZ (Sl. 2).

Po podatkih za obdobje v letih 1999–2004 je med starejšimi PEZ še vedno daleč najpogosteje uporabljano zdravilo karbamazepin, ki vseskozi predstavlja približno 50-odstotni delež med starejšimi PEZ, sledi mu valproat s približno 15-odstotnim deležem, čeprav se je njegova uporaba v zadnjih letih precej povečala, predvsem na račun oblike s podaljšanim sproščanjem (Depakine Chrono), ki je prišla na naš trg leta 2002 (Sl. 3)

Sl. 3. Uporaba starejših protiepileptičnih zdravil (PEZ) v Sloveniji v letih 1999–2004. Največja in približno konstantna je bila poraba karbamazepina. Poraba valproata se je v zadnjih letih povečala, tudi na račun njegove uporabe kot stabilizatorja razpoloženja, medtem ko je poraba metilfenobarbitala, primidona, etosuksimida, fenobarbitala, fenitoina in klonazepama upadla. DOT (dnevi zdravljenja bolnika, angl. days of treatment) predstavlja mero za porabo zdravil in je v neposredni povezavi z definiranim dnevnim odmerkom.

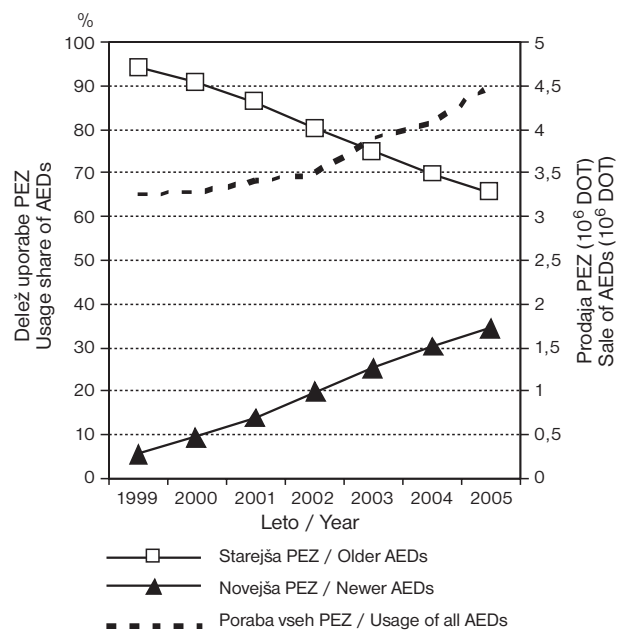
CBZ – karbamazepin; CZP – klonazepam; ESM – etosuksimid; PB – fenobarbital; MPB – metilfenobarbital; PHT – fenitoin; PRM – primidon; VPA – valproat. (Vir: Pharmis, 2004)

Figure 3. Usage of older antiepileptic drugs (AEDs) in Slovenia in years 1999–2004. Carbamazepine was constantly the most frequently used AED. Usage of valproate increased in last years, also due to its use as a mood stabilizer, while usage of metilphenobarbital, primidone, etosuximide, phenobarbital, phenytoine and clonazepam decreased. DOT (days of treatment) represents measure for drug usage and is directly related to defined doses per day. (Source: Pharmis, 2004)

CBZ – carbamazepine; CZP – clonazepam; ESM – etosuximide; PB – phenobarbital; MPB – metilphenobarbital; PHT – phenytoine; PRM – primidone; VPA – valproate. (Source: Pharmis, 2004)

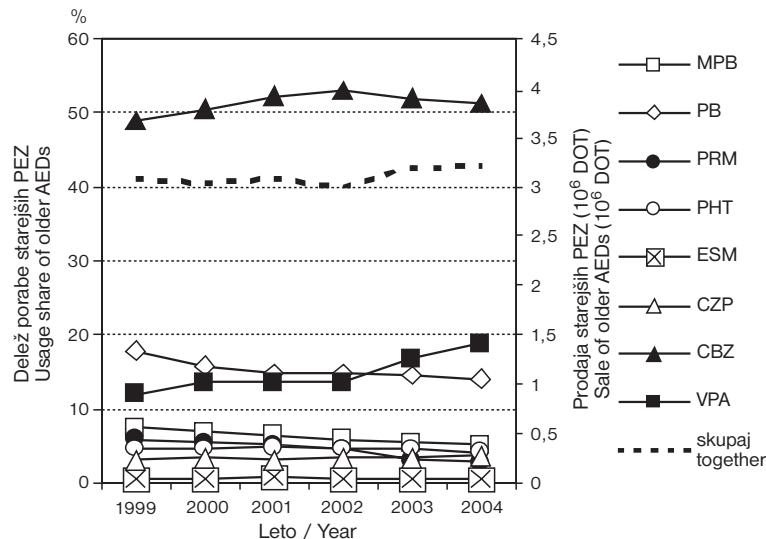
in tudi zaradi njegove uporabe kot stabilizator razpoloženja.

Od novejših PEZ imamo podatke za obdobje v letih 1999–2004, in sicer le za šest zdravil (vigabatrin, lamotrigin, gabapentin, topiramet, okskarbazepin in le-

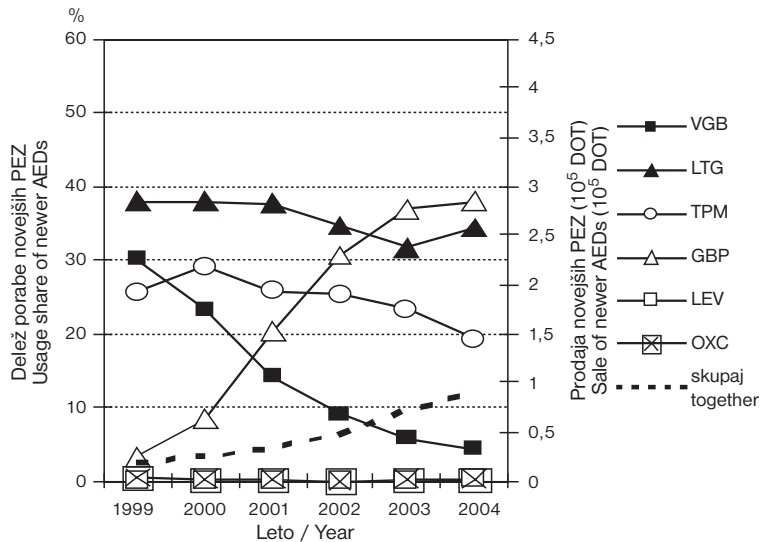


Sl. 2. Uporaba protiepileptičnih zdravil (PEZ) v Sloveniji v letih 1999–2005. Skupna poraba PEZ narašča na račun povečanja porabe novejših PEZ, pri čemer poraba starejših PEZ upada. DOT (dnevi zdravljenja bolnika; angl. days of treatment) predstavlja mero za porabo zdravil in je v neposredni povezavi z definiranim dnevnim odmerkom. (Vir: Pharmis, 2004 in 2005)

Figure 2. Usage of antiepileptic drugs (AEDs) in Slovenia in years 1999–2005. Total usage of AEDs increases due to increased use of newer AEDs, while usage of older AEDs decreases. DOT (days of treatment) represents measure for drug usage and is directly related to defined doses per day. (Source: Pharmis, 2004 and 2005)







Sl. 4. Uporaba nekaterih novejših PEZ v Sloveniji v letih 1999–2004. V tem obdobju so bila najbolj uporabljana zdravila LTG, GBP\* in TPM, pri čemer poraba novejših PEZ z izjemo VGB in TPM narašča, poraba LTG je približno konstantna. \* Porast prodaje GBP gre predvsem na račun zdravljenja nevropatske bolečine. DOT (dnevi zdravljenja bolnika, angl. days of treatment) predstavlja mero za porabo zdravil in je v neposredni povezavi z definiranim dnevnim odmerkom.

VGB – vigabatrin; LTG – lamotrigin; TPM – topiramate; GBP – gabapentin; LEV – levetiracetam; OXC – okskarbazepin. Opomba: LEV je v Sloveniji registriran od maja 2004. (Vir: Pharmis, 2004)

Figure 4. Usage of some newer antiepileptic drugs (AEDs) in Slovenia in years 1999–2004. During this period LTG, GBP\* and TPM were the most frequently used AEDs. Usage of newer AEDs increases but VGB and TPM. Usage of LTG is about constant. \* The increase of GBP sale results mostly from its use against neuropathic pain. DOT (days of treatment) represents measure for drug usage and is directly related to defined doses per day.

VGB – vigabatrin; LTG – lamotrigine; TPM – topiramate; GBP – gabapentin; LEV – levetiracetam; OXC – oxcarbazepine. Remark: LEV is registered in Slovenia since May 2004. (Vir: Pharmis, 2004)

vetiracetam), pri čemer je bil levetiracetam registriran šele maja 2004. Podatki kažejo, da smo najpogosteje uporabljali lamotrigin in v zadnjih letih gabapentin, slednjega predvsem na račun zdravljenja nevropatske bolečine. Nekoliko je upadla poraba topiramata, dramatično pa vigabatrina zaradi že omenjenega stranskega učinka (zožanje vidnega polja). Redko smo predpisovali okskarbazepin, ki ga je moč dobiti le v bolnišničnih lekarnah (Sl. 4).

## Zaključki

V Sloveniji sedaj zdravimo bolnike z epilepsijo po sodobnih načelih s sodobnimi zdravili, ki so večinoma dostopna bodisi v domačih bodisi bolnišničnih lekarnah. Pozorni moramo biti na napake, ki nemalokrat botrujejo neuspešnemu zdravljenju (glej spodaj).

V fazi raziskav so že tudi številna najnovejša potencialna PEZ (lakoamid, rufinamid, safinamid, retigabin, talampanel, valrocedid, karabersat, brivaracetam, be-

kampanel) (45), tudi takšna, ki morda ne bodo učinkovala zaviralno le na nastanek epileptičnih napadov, ampak tudi na sam proces epileptogeneze in torej na potek bolezni (27), in ki bodo v primeru ugodnih rezultatov zagotovo prišla tudi na naš trg in, upajmo, omogočila še bolj kakovostno življenje bolnikom z epilepsijo.

## Pogoste napake pri medikamentnem zdravljenju epilepsije

- nepravilna diagnoza (npr. sinkopa, psihogeni napadi, ...);
- izbor neustreznega PEZ, ki lahko napade poslabša (npr. pri JME in absencah ne predpisujemo karbamazepina);
- prehitro uvajanje ali prevelik začetni odmerek PEZ;
- premajhen končni odmerek PEZ;
- prezgodnje ukinjanje PEZ (bolniki imajo lahko blage neželene učinke in prehitro opustijo PEZ; potrebno jim je pojasniti, da so nekateri neželeni učinki s strani CZS lahko prehodne narave);
- prezgodnje dodajanje drugega PEZ, še preden je dokazana neučinkovitost prvega;
- neupoštevanje dosedanje jetrne okvare pri številnih PEZ (npr. karbamazepin, valproat, lamotrigin, klonazepam, tiagabin);
- neupoštevanje ledvične insuficience; pozorni moramo biti pri novejših PEZ, ki se v celoti izločajo skozi ledvica (npr. gabapentin, pregabalin);
- neupoštevanje interakcij z drugimi zdravili.

## Literatura

1. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342: 314–9.
2. Perucca E. The new generation of antiepileptic drugs: advantages and disadvantages. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 531–43.
3. Stefan H, Halasz P, Gil-Nagel A, Shorvon S, Bauer G, Ben-Menachem E, et al. Recent advances in the diagnosis and treatment of epilepsy. *Eur J Neurol* 2001; 8: 519–39.
4. Dam M, Ekberg R, Loyning Y, Waltimo O, Jakobsen K. A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed, previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res* 1989; 3: 70–6.
5. Brodie MJ, Richens A, Yuen AW. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. UK Lamotrigine/Carbamazepine Monotherapy Trial Group. *Lancet* 1995; 345: 476–9.
6. Reunanen M, Dam M, Yuen AW. A randomised open multicentre comparative trial of lamotrigine and carbamazepine as monotherapy in patients with newly diagnosed or recurrent epilepsy. *Epilepsy Res* 1996; 23: 149–55.
7. Kalviainen R, Aikia M, Saukkonen AM, Mervaala E, Riekkinen PJ Sr. Vigabatrin vs. carbamazepine monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. A randomized, controlled study. *Arch Neurol* 1995; 52: 989–96.

8. Tanganelli P, Regesta G. Vigabatrin vs. carbamazepine monotherapy in newly diagnosed focal epilepsy: a randomized response conditional cross-over study. *Epilepsy Res* 1996; 25: 257-62.
9. French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, et al. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. 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: 1252-60.
10. Schachter SC, Vazquez B, Fisher RS, Laxer KD, Montouris GD, Combs-Cantrell DT, et al. Oxcarbazepine: double-blind, randomized, placebo-control, monotherapy trial for partial seizures. *Neurology* 1999, Mar 10; 52(4): 732-7.
11. Brodie MJ, Chadwick DW, Anhut H, Otte A, Messmer SL, Maton S, et al. Gabapentin Study Group 945-212. Gabapentin versus lamotrigine monotherapy: a double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43: 993-1000.
12. Marson AG, Kadir ZA, Chadwick DW. New antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability. *BMJ* 1996; 313: 1169-74.
13. French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, et al. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. 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* 2004; 62: 1261-73.
14. Brunbech L, Sabers A. Effect of antiepileptic drugs on cognitive function in individuals with epilepsy: a comparative review of newer versus older agents. *Drugs* 2002; 62: 593-604.
15. Meador KJ, Loring DW, Ray PG, Murro AM, King DW, Perrine KR, et al. Differential cognitive and behavioral effects of carbamazepine and lamotrigine. *Neurology* 2001; 56: 1177-82.
16. Czapinski P, Blaszczyk B, Czuczwar SJ. Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Curr Top Med Chem* 2005; 5: 3-14.
17. Perucca E, Dulac O, Shorvon S, Tomson T. Harnessing the clinical potential of antiepileptic drug therapy: dosage optimisation. *CNS Drugs* 2001; 15: 609-21.
18. Deckers CL, Czuczwar SJ, Hekster YA, Keyser A, Kubova H, Meinardi H, et al. Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanisms of action: the evidence reviewed. *Epilepsia* 2000; 41: 1364-74.
19. Sills GJ. The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin. *Curr Opin Pharmacol* 2006; 6: 108-13.
20. Brodie MJ, Schachter SC, Kwan P. Fast facts - Epilepsy. Oxford: Health Press Limited; 2005.
21. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61: 246-55.
22. Kwan P, Brodie MJ. Effectiveness of first antiepileptic drug. *Epilepsia* 2001; 42: 1255-60.
23. Mohanraj R, Brodie MJ. Pharmacological outcomes in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005; 6: 382-7.
24. Schapel G, Chadwick D. Tiagabine and non-convulsive status epilepticus. *Seizure* 1996; 5: 153-6.
25. Jackson MJ. Choice of antiepileptic drug, which one to try first and what to do if it fails. *Practical Neurology* 2005; 5: 6-17.
26. Deckers CL, Genton P, Sills GJ, Schmidt D. Current limitations of antiepileptic drug therapy: a conference review. *Epilepsy Res* 2003; 53: 1-17.
27. Stefan H, Lopes da Silva FH, Loscher W, Schmidt D, Perucca E, Brodie MJ, et al. Epileptogenesis and rational therapeutic strategies. *Acta Neurol Scand* 2006; 113: 139-55.
28. Perucca E, Meador KJ. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Acta Neurol Scand Suppl* 2005; 181: 30-5.
29. Shorvon SD. Handbook of epilepsy treatment. Oxford: Blackwell Science Ltd; 2000.
30. Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 193-8.
31. Albani F, Grassi B, Ferrara R, Turrini R, Baruzzi A. Immediate (overnight) switching from carbamazepine to oxcarbazepine monotherapy is equivalent to a progressive switch. *Seizure* 2004; 13: 254-63.
32. Brodie MJ, Overstall PW, Giorgi L. Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group. *Epilepsy Res* 1999; 37: 81-7.
33. P-Codrea Tigaran S, Sidenius P, Dam M. Lamotrigine-induced rash-worth a rechallenge. *Acta Neurol Scand* 2005; 111: 191-4.
34. Calabrese JR, Sullivan JR, Bowden CL, Suppes T, Goldberg JF, Sachs GS, et al. Rash in multicenter trials of lamotrigine in mood disorders: clinical relevance and management. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 1012-9.
35. Besag FM, Ng GY, Pool F. Successful re-introduction of lamotrigine after initial rash. *Seizure* 2000; 9: 282-6.
36. Tennis P, Eldridge RR. International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Preliminary results on pregnancy outcomes in women using lamotrigine. *Epilepsia* 2002; 43: 1161-7.
37. Meador KJ, Loring DW, Vahle VJ, Ray PG, Werz MA, Fessler AJ, et al. Cognitive and behavioral effects of lamotrigine and topiramate in healthy volunteers. *Neurology* 2005; 64: 2108-14.
38. Lamb EJ, Stevens PE, Nashef L. Topiramate increases biochemical risk of nephrolithiasis. *Ann Clin Biochem* 2004; 41: 166-9.
39. Opp J, Tuxhorn I, May T, Kluger G, Wiemer-Kruel A, Kurlmann G, et al. Levetiracetam in children with refractory epilepsy: a multicenter open label study in Germany. *Seizure* 2005; 14: 476-84.
40. Ben-Menachem E, Gilland E. Efficacy and tolerability of levetiracetam during 1-year follow-up in patients with refractory epilepsy. *Seizure* 2003; 12: 131-5.
41. Yamauchi T, Aikawa H. Efficacy of zonisamide: our experience. *Seizure* 2004; 13 Suppl 1: 41-8.
42. Henry TR, Leppik IE, Gummit RJ, Jacobs M. Progressive myoclonus epilepsy treated with zonisamide. *Neurology* 1988; 38: 928-31.
43. Kalviainen R, Nousiainen I, Mantjarvi M, Nikoskelainen E, Partanen J, Partanen K, et al. Vigabatrin, a gabaergic antiepileptic drug, causes concentric visual field defects. *Neurology* 1999; 53: 922-6.
44. Williams J, Bialer M, Johannessen SI, Kramer G, Levy R, Mattson RH, et al. Interlaboratory variability in the quantification of new generation antiepileptic drugs based on external quality assessment data. *Epilepsia* 2003; 44: 40-5.
45. Encouraging Future for Lacosamide in Epilepsy (editorial). *Pharmaceutical & Diagnostic Innovation* 2005; Vol. 3, No.1.