

Barbara Błaszczuk^{1, 2}

¹ Zakład Profilaktyki Chorób Układu Nerwowego

Instytut Zdrowia Publicznego

Wydział Nauk o Zdrowiu Akademii Świętokrzyskiej w Kielcach

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. S. Nowak

² Oddział Neurologii Wojewódzkiego Specjalistycznego

Zespołu Opieki Neuropsychiatrycznej w Kielcach

Ordynator Oddziału: dr n. med. B. Błaszczuk

STANDARDY LECZENIA PADACZKI U DOROSŁYCH

STRESZCZENIE

Standardy medyczne są powszechnie przyjmowaną strategią diagnostyki i leczenia schorzeń. Oprócz ogólnych zasad, określają konieczność indywidualnie dobranego postępowania zgodnie z zasadą dobrej praktyki klinicznej. W ostatnich latach opublikowano wiele standardów i rekomendacji postępowania w przypadku leczenia padaczki, w tym również leczenia padaczki u dorosłych. Spośród wielu przedstawiono standardy polskie, amerykańskie (AAN), szkockie (SIGN) oraz angielsko-walijskie (NICE). Prezentują one wskazówki postępowania w padaczce głównie dla lekarzy, ale również dla pacjentów i ich rodzin. Rekomendują zasady postępowania w przypadku nowo rozpoznanej padaczki, lekoopornej z sugestią leczenia neurochirurgicznego, również zasady zakończenia terapii przeciwpadaczkowej i postępowania w przypadkach szczególnych, np. padaczki u kobiet w okresie rozrodczym z uwzględnieniem antykoncepcji, ciąży, porodu i karmienia dziecka, a także u kobiet w okresie menopauzy oraz padaczki wieku starszego.

Standardy przedstawiają sugestie postępowania lekarskiego zgodnie z zasadami właściwej praktyki klinicznej, nie obligują jednak lekarzy do ich przestrzegania.

Słowa kluczowe: Standardy, rekomendacje, padaczka, leczenie przeciwpadaczkowe.

SUMMARY

Medical standards are commonly accepted strategy concerning diagnosis and treatment of diseases. Apart from general rules they describe the necessity of individual action according to good clinical practice. In recent years many standards and recommendations concerning epilepsy were published, among them those about epilepsy treatment in adults. Among many the Polish, American (AAN), Scottish (SIGN), English-Welsh (NICE) standards are mentioned. They present suggestions of managing in epilepsy mainly for physicians, but also for patients and their families the rules of management in newly diagnosed epilepsy and drug resistant epilepsy are presented with suggestion of neurosurgical treatment also. The principles of ending of anticonvulsant therapy and management in particular events such as epilepsy in women with consideration of contraception, pregnancy, delivery, breastfeeding, menopause, and epilepsy in elderly patients are presented. The standards provide suggestions concerning the proper clinical management due to good clinical practice, but they are not mandatory.

Key words: Standards, recommendations, epilepsy, epilepsy treatment.

Standardy medyczne są powszechnie przyjmowaną strategią diagnostyki i leczenia schorzeń. Oprócz ogólnych zasad, określają konieczność indywidualnie dobranego postępowania zgodnie z zasadą dobrej praktyki klinicznej [1]. Rekomendacje zaś są zaleceniami dotyczącymi postępowania lekarskiego. W ostatnich latach opublikowano na całym świecie licznie proponowane standardy i rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia chorych z padaczką [2-13]. W internetowej wyszukiwarce Google pod hasłem „epilepsy guidelines” można aktualnie znaleźć 202 pozycje. Większość z nich jest adresowana do lekarzy, ale są również przeznaczone dla pacjentów i ich rodzin. Jaka jest ich wartość i przydatność zastanawiają się w pracy *Epilepsy guidelines in the real world: The sound of music?* Linda J. Stephen i Martin Brodie [14], oceniając strategie postępowania w przypadku padaczki przedstawione przez Scottish National Epilepsy Guideline in Primary Care.

Wśród standardów leczenia padaczki zwracają uwagę:

- Standardy Diagnostyki i Leczenia Padaczki w Polsce opracowane w 2000 r. przez 9-osobową komisję powołaną przez Prezesa Polskiego Towarzystwa Epileptologii (PTE) i przyjęte przez Zarząd Główny PTE, które ukazały się w 2002 r. [2],
- rekomendacje Amerykańskiej Akademii Neurologicznej (AAN): Evidence-Based Guideline Recommendations dla klinicystów zajmujących się padaczką [15],
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) z kwietnia 2003 r. pt. *Diagnosis and Management of Epilepsy in Adults a national clinical guideline* [16],
- rekomendacje dotyczące leczenia padaczki w Anglii i Walii przedstawione przez National Institute for Clinical Excellence (NICE) [17].

N. Payakachat, K. H. Summers, J. P. Barbutto. [18], oceniając rekomendacje różnych narodowych organizacji dotyczące leczenia padaczki u dorosłych i opublikowane w okresie od stycznia 2000 do czerwca 2005 r., uznali za najbardziej przydatne dla klinicystów – rekomendacje AAN, SIGN oraz NICE. Powyższe standardy i rekomendacje, w części dotyczącej leczenia padaczki u dorosłych, pomocne są w podejmowaniu decyzji o wdrożeniu leczenia, zmianie stosowanych leków, odstawieniu farmakoterapii, jak również pomagają w prowadzeniu leczenia padaczki w szczególnych sytuacjach [2, 16, 17, 19].

Istotne jest kiedy, i przez kogo, powinno być rozpoczęte leczenie przeciwpadaczkowe, biorąc pod uwagę ryzyko nagłej, niespodziewanej śmierci spowodowanej padaczką (Sudden Unexplained Death in Epilepsy – SUDAP), jak też możliwość wystąpienia objawów ubocznych przy długotrwałej terapii [2, 16]. Leczenie przeciwpadaczkowe powinno być wdrożone po pełnej diagnostyce, obserwacji i ocenie zespołu padaczkowego. Decyzję o leczeniu przeciwpadaczkowym powinien podjąć epileptolog wspólnie z pacjentem, którego poinformowano o istocie choroby, celowości leczenia, spodziewanych efektach, objawach ubocznych i ewentualnych zagrożeniach.

PROPONOWANE ZASADY POSTĘPOWANIA LECZNICZEGO W PADACZCE

- I. Pierwszy napad padaczkowy toniczno-kloniczny wymaga leczenia, jeśli:
- 1) był poprzedzony występującymi wcześniej napadami mioklonicznymi bądź częściowymi, bądź napadami typu „absence”,
 - 2) zapis EEG wykazuje zmiany pod postacią wyładowań napadowych,
 - 3) pacjent ma wrodzone uszkodzenia neurologiczne,
 - 4) pacjent nie akceptuje ryzyka powtórnego napadu.
- II. Leczenie nowo zdiagnozowanej padaczki wg AAN rozpoczyna się podaniem jednego leku (monoterapia) we wzrastającej dawce, dochodzącej do dawki optymalnej, w okresie kilku dni lub tygodni zależnie od właściwości farmakokinetycznych i działania toksycznego leku [2]. Wówczas:
- 1) zalecana jest monoterapia lekami klasycznymi, takimi jak: karbamazepina, kwas walproinowy, phenytoina, phenobarbital, a także lamotrygina, gabapentyna, oxcarbazepina lub topirammat [15, 16],
 - 2) w napadach częściowych i wtórnie uogólnionych lekami pierwszego rzutu są: karbamazepina, kwas walproinowy, lamotrygina i oxcarbazepina [16],
 - 3) w napadach pierwotnie uogólnionych oraz wtedy, gdy istnieją wątpliwości, co do typu napadów i klasyfikacji zespołu padaczkowego, zalecana jest lamotrygina i kwas walproinowy [16].

Tabela 1. Zalecenia AAN dotyczące leczenia nowo zdiagnozowanej padaczki [15]

Leki przeciwpadaczkowe	Monoterapia napadów	
	częściowych/złożonych	„absence”
Gabapentyna	tak	nie
Lamotrygina	tak	tak
Levetiracetam	nie	nie
Oxcarbazepina	tak	nie
Tiagabina	nie	nie
Topirammat	tak	nie
Zonisamid	nie	nie

NICE rekomenduje leczenie monoterapią napadów częściowych bez i z wtórnym uogólnieniem [19]:

- 1) leki pierwszego rzutu: karbamazepina, lamotrygina, oxcarbazepina, kwas walproinowy, topirammat,
- 2) leki drugiego rzutu: clobazam, gabapentyna, levetiracetam, phenytoina, tiagabina, pregabalina,
- 3) inne leki: acetazolamid, klonazepam, phenobarbital, prymidon.

Tabela 2. Rekomendacje NICE leczenia napadów uogólnionych [19]

Rodzaj napadów	Leki pierwszego rzutu	Leki drugiego rzutu	Inne zalecane leki	Leki przeciwwskazane
„Absence”	Etosuximid, Lamotrygina Kwas walproinowy	Clobazam Clonazepam Topiramata		Carbamazepina Gabapentyna Oxcarbazepina Tiagabina Vigabatryna
Uogólnione toniczno- -kloniczne	Carbamazepina Lamotrygina Kwas walproinowy Topiramata	Clobazam Levetiracetam Oxcarbazepina	Acetazolamid Clonazepam Phenobarbital Phenytoina Primidon	Tiagabina Vigabatryna
Miokloniczne	Kwas walproinowy (Topiramata)	Clobazam Clonazepam Lamotrygina Levetiracetam Piracetam Topiramata		Carbamazepina Gabapentyna Oxcarbazepina Tiagabina Vigabatryna
Toniczne	Lamotrygina Kwas walproinowy	Clobazam Clonazepam Levetiracetam Topiramata	Acetazolamid Phenobarbital Phenytoina Primidon	Carbamazepina Oxcarbazepina
Atoniczne	Lamotrygina Kwas walproinowy Levetiracetam	Clobazam Clonazepam Primidone Topiramata	Acetazolamid Phenobarbital Phenytoina	Carbamazepina Oxcarbazepina

Celem leczenia jest całkowita kontrola napadów padaczkowych, którą udaje się uzyskać u ok. 70-80% chorych, w zależności od rodzaju padaczki i zastosowanego leczenia. Terapia powinna być indywidualna z uwzględnieniem wieku, płci, reakcji na lek oraz interakcji lekowych [2].

III. Leczenie padaczki lekoopornej

Utrzymywanie się napadów, pomimo właściwej monoterapii dwoma kolejnymi lekami pierwszego rzutu lub jednym lekiem w monoterapii i jedną kombinacją leków, określane jest jako padaczka lekooporna [16, 20, 21].

Większość pacjentów z nowo rozpoznaną padaczką dobrze reaguje na leki przeciwpadaczkowe. W przypadku niepowodzenia leczenia należy rozważyć:

- nieprawidłowe rozpoznanie padaczki,
- nieprawidłowy dobór leku do zespołu padaczkowego,
- nieprawidłowe przyjmowanie zalecanego leku,
- nadużywanie alkoholu lub innych leków.

Niepowodzenie monoterapii jednym lekiem jest wskazaniem do zastosowania monoterapii drugim lekiem, ewentualnie kombinacji leków. Zamianę leku należy przeprowadzać poprzez stopniowe zwiększanie dawki drugiego leku aż do dawki skutecznej, a następnie stopniowe wycofanie pierwszego leku [2]. Szybkość wymiany leków zależy od ich właściwości farmakokinetycznych, zwłaszcza okresu półtrwania. Brak skuteczności monoterapii prowadzonej dwoma kolejnymi podstawowymi lekami uzasadnia wprowadzenie politerapii, tj. równoczesnego podawania więcej niż jednego leku, najlepiej dwóch, rzadko trzech. Wiąże się to zazwyczaj ze zwiększonym ryzykiem interakcji i działań ubocznych.

Nie ma bezwzględnych wskazań do rutynowego oznaczania poziomu leków przeciwpadaczkowych w surowicy krwi chorych. Badania te pomagają w kontrolowaniu prawidłowego dawkowania leków [2, 16]. Badania stężenia leków odnoszą się jedynie do leków podstawowych. Nie oznacza się poziomu leków nowej generacji.

W przypadku padaczki lekoopornej należy pamiętać o napadach prowokowanych przez ostre zaburzenia metaboliczne, leczenie niektórymi lekami, odstawienie niektórych substancji, np.: alkoholu, heroiny, kokainy, metadonu, amfetaminy, ekstazy [16]. Napady mogą być również prowokowane przez ostre schorzenia, jak zapalenia mózgu, urazy głowy, udary mózgu oraz krwotoki śródmózgowe. Ryzyko napadów prowokowanych odstawieniem alkoholu może zostać zmniejszone przez krótkotrwałą terapię Lorazepamem [16].

Pacjenci powinni zwracać uwagę na potencjalne objawy uboczne stosowanych leków (wysypki skórne, spadek lub wzrost masy ciała, zaburzenia funkcji poznawczych, zmiany morfologii krwi), szczególnie w pierwszych tygodniach leczenia.

Przy długotrwałej terapii u leczonych pacjentów z uwagi na tendencje do osteopenii i osteomalacji należy polecać właściwą dietę i aktywny tryb życia celem profilaktyki złamań. Rutynowo należy monitorować u nich morfologię krwi i czynność wątroby.

Pacjenci z padaczką lekooporną niereagujący na leczenie zachowawcze mogą być zakwalifikowani do leczenia neurochirurgicznego [2, 16].

W przypadku padaczki o początku ogniskowym leczenie polega na wybiórczym, pod kontrolą elektrokortykografii, usunięciu ogniska padaczkowego, tj. zwykle lobektomii skroniowej, pozaskroniowej lub wielopłatowej. Czasami konieczna jest hemisferektomia czynnościowa. W przypadku padaczki nieogniskowej wskazana jest kalazotomia (częściowe lub całkowite przecięcie ciała modelowatego) lub stymulacja nerwu błędnego.

Zakończenie leczenia przeciwpadaczkowego

Zakończenie leczenia farmakologicznego padaczki powinno być rozważone po, co najmniej, 2-letnim okresie niewystępowania napadów. Należy uzyskać akceptację pacjenta po uwzględnieniu takich czynników, jak: praca, prowadzenie samochodu, obawy i ryzyko następnych napadów, uboczne działanie odstawienia leków. Odsta-

wianie leków powinno być powolne, trwać co najmniej kilka miesięcy, a w przypadku barbituranów i benzodiazepin dłużej. W terapii złożonej leki należy wycofywać kolejno [2, 16]. Na podstawie randomizowanych, prospektywnych badań wielu ośrodków określono ryzyko nawrotu napadów padaczkowych po wycofaniu leczenia u osób, u których, co najmniej, przez 2 lata nie stwierdzano napadów. Tak oznaczony, prognostyczny wskaźnik ryzyka nawrotu napadów padaczkowych uwzględnia rodzaje napadów, zmiany zapisu EEG, zastosowane leczenie przeciwpadaczkowe jednym lub wieloma lekami, oraz pozwala na procentowe określenie ryzyka ponownego wystąpienia napadów po zakończeniu leczenia, jak również na określenie ryzyka w przypadku kontynuacji leczenia w perspektywie wieloletniej [16]. Posługiwanie się tym wskaźnikiem może być pomocne przy podejmowaniu wspólnej decyzji przez lekarza i pacjenta o zakończeniu bądź kontynuacji leczenia.

LECZENIE PADACZKI U KOBIET

Postępowanie lecznicze u kobiet z padaczką, będących w okresie rozrodczym, wymaga uwzględnienia wpływu stosowanego leczenia na zachowania seksualne, cykl menstruacyjny, płodność, przebieg ciąży, karmienie piersią, antykoncepcję i okres menopauzy [2, 12, 16].

Większość kobiet z padaczką prowadzi normalne życie seksualne, jedynie u części obserwowane jest zahamowanie pociągu płciowego [12]. Nie ma przeciwwskazań do stosowania niehormonalnych metod zapobiegania ciąży. Natomiast przy stosowaniu doustnej antykoncepcji preparatami estrogenowymi należy pamiętać, że leki przeciwpadaczkowe indukujące enzymy wątrobowe (karbamazepina, oxcarbazepina, phenobarbital, phenytoina, primidon, topiramata) przyspieszają metabolizm estrogenów. Wynika stąd konieczność stosowania preparatów o podwyższonej zawartości estrogenów (minimum 50 µg) [16] i poinformowania kobiety o zmniejszonej skuteczności doustnej antykoncepcji. Tak więc przy stosowaniu doustnej antykoncepcji preferowane jest raczej stosowanie leków nieindukujących enzymy wątrobowe (acetazolamid, benzodiazepiny, ethosuximid, gabapentyna, lamotrygina, lewetiracetam, tiagabina, kwas walproinowy, vigabatryna). Powyższe zalecenia dotyczą również progesteronowych preparatów antykoncepcyjnych [12, 16].

Padaczka nie jest przeciwwskazaniem do posiadania potomstwa, ale wskazana jest szczególna opieka nad kobietą planującą ciążę. Leczeniem z wyboru kobiety w ciąży jest monoterapia w najniższej skutecznej dawce z suplementacją kwasem foliowym (5 mg dziennie przed ciążą i w okresie pierwszego trymestru) i witaminą K (od 36 tygodnia ciąży) [16]. Ryzyko wad rozwojowych płodu przy stosowaniu leków przeciwpadaczkowych u kobiet otrzymujących monoterapię wzrasta 2-3-krotnie. Politerapia znacznie zwiększa ryzyko malformacji płodu aż do 24% u kobiet otrzymujących kombinację czterech leków [16]. Kwas walproinowy jest bardziej teratogeny niż karbamazepina, a szczególnie teratogenne jest połączenie kwasu walproinowego

z lamotryginą [12, 16]. Opisano szereg wrodzonych wad płodu związanych ze stosowaniem przez matkę w czasie ciąży poszczególnych leków przeciwpadaczkowych [12, 16, 19]. U ok. 1/4 kobiet wzrasta częstość napadów w czasie ciąży wskutek zmian hormonalnych i farmakokinetyki leków [16]. Przedłużające się drgawki toniczno-kloniczne ze względu na niedotlenienie i kwasicę mogą wpływać negatywnie na płód i ciężarną [12, 16]. Leczenie przeciwpadaczkowe należy kontynuować w czasie porodu i połogu. Jeśli drgawki wystąpią w trakcie porodu, trzeba je jak najszybciej przerwać wlewem lorazepamu lub diazepamem [16]. Należy rozważyć zakończenie ciąży cięciem cesarskim, jeśli występują częste napady toniczno-kloniczne lub przedłużające się, częściowe złożone napady padaczkowe pod koniec ciąży [16]. Konieczne jest podkreślenie, że większość ciąż u kobiet z padaczką przebiega prawidłowo i kończy się prawidłowym porodem zdrowego noworodka [12]. Kobiety leczone z powodu padaczki powinny być zachęcane do karmienia piersią, ponieważ stężenie leków przeciwpadaczkowych we krwi noworodka karmionego piersią jest znacznie niższe niż w czasie ciąży. Działanie sedatywne obserwowane jest wtedy, gdy matka otrzymuje phenobarbital [16]. Ze względu na niewydolność mechanizmów eliminacji leków we wczesnym niemowlęctwie może dojść do akumulacji lamotryginy otrzymywanej z mlekiem matki [12].

W okresie menopauzy u ok. 40% kobiet z padaczką dochodzi do pogorszenia kontroli napadów, u 30% następuje poprawa, a u pozostałych nie obserwuje się zmian. Hormonalna terapia zastępcza znamienne zwiększa częstość napadów w czasie menopauzy. U kobiet z padaczką zwiększone jest ryzyko osteomalacji, osteopenii i złamań kości [12, 16].

PADACZKA WIEKU STARSZEGO

Leczenie padaczki w tej grupie wiekowej wymaga uwzględnienia odmienności farmakokinetyki i farmakodynamiki leków. Ze względu na zaburzenia w układzie pokarmowym, zmiany chorobowe wątroby i nerek może dojść do wydłużenia wchłaniania leków przeciwpadaczkowych, zwolnienia metabolizmu i zwolnienia wydalania. Dlatego dawki leków przeciwpadaczkowych u starszych chorych powinny być zmniejszone o połowę, zwiększanie ich dawkowania wolniejsze a dobową dawką niższą o połowę od dawki stosowanej u młodych dorosłych [2, 20, 23, 24]. Ważne w tej grupie wiekowej jest uwzględnienie interakcji z innymi często przyjmowanymi lekami. Polecanym lekiem w tej grupie wiekowej jest gabapentyna.

PODSUMOWANIE

Znajomość standardów leczenia padaczki u dorosłych wspomaga proces leczenia farmakologicznego padaczki. Oparte są one o rzeczywiste obserwacje wielu ośrod-

ków i dotyczą skuteczności leczenia padaczki w zależności od jej postaci, wieku i płci pacjentów, z uwzględnieniem działań ubocznych oraz interakcji farmakokinetycznych. Należy jednak podkreślić, że brak zalecenia w standardach stosowania przyjętych klinicznie sposobów leczenia nie oznacza braku efektywności, a wskazuje jedynie, że ich skuteczność nie została dotychczas przeprowadzona.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Majkowski J.: Rekomendacje standardów leczenia padaczki oryginalnymi i generycznymi lekami przeciwpadaczkowymi – aspekt kliniczny i ekonomiczny. *Epileptologia* 2005; 13: 5-10.
- [2] Standardy diagnostyki i leczenia chorych z padaczką w Polsce. Raport Komisji Polskiego Towarzystwa Epileptologii. *Epileptologia* 2002; 10: 109-130.
- [3] Sabers A., Arroyo S.: Evidence Based Epilepsy Treatment. *Epilepsia* 2005; 46: Suppl. 6, 7.
- [4] Mayor S.: NICE guidance on epilepsy recommends specialist diagnosis. *BMJ* 2004; 329(7473): 995.
- [5] Panayiotopoulos C. P. et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy: Raport 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): 172-174.
- [6] Ferrie C. D., Livingston J. H.: Epilepsy and evidence-based medicine: a vote of confidence in expert opinion from the National Institute for Clinical Excellence? *Dev. Med. Child. Neurol.* 2005; 47(3): 204-206.
- [7] Inoue Y.: Treatment guidelines for epilepsy. *No To Shinkei* 2005; 57(3): 195-201.
- [8] Hixson J. D., French J. A.: Guidelines for new antiepileptic drug Evaluation. *Rev. Neurol. Dis.* 2004; Suppl. 1: S18-26.
- [9] Bergey G. K.: Evidence-based treatment of idiopathic generalized epilepsies with new antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2005; 46 Suppl. 9: 161-168.
- [10] Sanches-Alvarez J. C. et al.: Sociadad Andaluza de Epilepsia. The Andalusia Epilepsy Society's Guide to Epilepsy Therapy 2005: IV. General principles of antiepileptic polytherapy and therapeutic strategies in refractory epilepsy. *Rev Neurol.* 2005; 40(12): 743-750.
- [11] Betting L. E., Kobayashi E., Montenegro M. A., Min L. L., Cendes F., Guerreiro M. M., Guerreiro C. A.: Treatment of epilepsy: consensus of the Brazilian specialists. *Neuropsiquiatr.* 2003; 61(4): 1045-1070.
- [12] Crawford P.: Best practice guidelines for the management of woman with epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46 Suppl. 9: 117-124.
- [13] Boon P., Hauman H., Legros B., Sadzot B., Van Rijckevorsel K., Van Zandycke M.: Belgian consensus on recommendations for standards of care woman with epilepsy before, during and after pregnancy. *Acta Neurol. Belg.* 2004; 104(1): 6-12.
- [14] Stephen L. J., Brodie M.: Epilepsy Guidelines in the World: The Sound of Music? *Epilepsia* 2004; 45(1): 1-3.
- [15] American Academy of Neurology. AAN Guidelines for Clinicians:
 - Efficacy and tolerability of the new Antiepileptic drugs, I: Treatment of new onset epilepsy;
 - Efficacy and tolerability of the new Antiepileptic drugs, II: Treatment of refractory epilepsy;
 - Management Issues for woman with epilepsy. www.aan.com
- [16] Scottish Intercollegiate Guideline Network Diagnosis and Management of Epilepsy in Adult. A national clinical guidelines. www.sign.ac.uk

- [17] Mayor S.: NICE gives guidance on use of new antiepileptic drugs in children. *BMJ* 2004; 328: 1093.
- [18] Payakachat N., Summers K. H., Barbuto J. P.: A comparison of clinical practice guidelines in the initial pharmacological management of new-onset epilepsy in adults. *J. Manag. Care Pharm.* 2006; 12(1): 55-60.
- [19] Sander L.: Making the best treatment decisions in different epilepsy syndromes. Individualising treatment decisions in epilepsy syndromes. Royal College of Physicians, London. Symposium Report. 2004.
- [20] Schmidt D., Loschler W.: Drug resistance in epilepsy: putative neurobiologic and clinical mechanisms. *Epilepsia* 2005; 46(6): 858-877.
- [21] Majkowski J., Bourgeois B., Patsalos P., Mattson R.: *Antiepileptic Drugs. Combination Therapy and Interactions.* Cambridge 2005.
- [22] Leppik I. E.: Treatment of epilepsy in the elderly. *Epilepsy Currents* Nov. 2001; (2): 46-47.
- [23] Levy H. R., Mattson R. H., Meldrum B. S., Perucca E.: *Antiepileptic Drugs.* 5th Ed. Lippincott, Williams and Wilkins. Philadelphia 2002.
- [24] Engel J., Pedley T. A.: *Epilepsy.* Lippincott-Raven 1997.