

Omyly a chyby v léčbě epilepsie

doc. MUDr. Vladimír Donáth, CSc.

II. neurologická klinika SZU, FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

Počet antiepileptických liekov narastá. Zvýšený počet liekov prináša so sebou nástrahy aj možnosti neuváženej indikácie, omyly a chyby. K najčastejším chybám patrí: 1. zlyhanie aplikácie maximálnej tolerovanej dávky pri nekontrolovanej epilepsii, 2. pridanie ďalšieho lieku skôr, ako predošlý zlyhal v účinku, 3. oneskorené odoslanie pacienta do vyššieho špecializovaného centra, 4. zámena záchvatov frontálneho laloka za neepileptické psychogénne záchvaty, 5. chyby v diagnostike epileptických syndrómov, 6. suboptimálne užívanie novogeneračných antiepileptík, 7. zbytočne vysoké dávkovanie antiepileptík, 8. chybný výber optimálneho lieku pre určitý typ epileptického záchvatu, 9. predčasné vysadenie antikonvulzíva u pacientov bez záchvatov, 10. zlyhanie v sledovaní liečebných cieľov, 11. predpisovanie antiepileptík v nesprávnych situáciách, 12. neprimerane rýchla eskalácia dávky.

Kľúčové slová: epilepsia, epileptický syndróm, compliance, monoterapia, epileptochirurgia, neepileptické záchvaty, psychogénne záchvaty.

Mistakes and errors in treating epilepsy

The number of antiepileptic drugs has been increasing. An increased number of drugs brings with it certain pitfalls as well as the possibility of an ill-judged indication, mistakes and errors. The most common errors include: 1. failure to administer the maximum tolerated dose in uncontrolled epilepsy, 2. addition of another drug before the previous one failed to have an effect, 3. delayed patient referral to a higher specialized centre, 4. mistaking frontal lobe seizures for nonepileptic psychogenic seizures, 5. errors in diagnosing epileptic syndromes, 6. suboptimal use of new generation antiepileptics, 7. unnecessarily high dosage of antiepileptics, 8. erroneous selection of an optimal drug for a certain type of epileptic seizure, 9. premature discontinuation of an anticonvulsant in seizure-free patients, 10. failure to follow therapeutic goals, 11. prescribing antiepileptics in improper situations, 12. inappropriately rapid dose escalation.

Key words: epilepsy, epileptic syndrome, compliance, monotherapy, epilepsy surgery, nonepileptic seizures, psychogenic seizures.

Neurol. pro praxi 2009; 10(6): 372–377

Zoznam skratiek:

NÚ – nežiaduce účinky

AE – antiepileptikum

F – frontálny

MRI – magnetická rezonancia

JME – juvenilná myoklonická epilepsia

Úvod

Za posledné desaťročie sme svedkami nárastu počtu nových antiepileptických liekov. Tieto zvyšujú naše liečebné možnosti v prípade nutnosti kombinovať liečbu, optimalizovať dávku nutného antiepileptika, minimalizovať nežiaduce účinky, dosiahnuť bezzáchvatového stavu a v konečnom dôsledku zvýšiť kvalitu života pacienta so zlepšením jeho integrácie v spoločnosti. Na druhej strane sa zvyšujú nástrahy a príležitosti k neuváženej liečbe, čo môže mať za následok zhoršenie záchvatov, zvýšenie NÚ. Ak sa dvomi alebo tromi schémami nedosiahne kontrola záchvatov, pacient by sa mal prehodnotiť z hľadiska diagnózy epilepsie, epileptického syndrómu, ako aj správnosti, resp. pochybenia v liečebných postupoch. V článku uvádzame prehľad chýb a omylov pri liečbe epilepsie s návrhom možných náprav.

Liečba epilepsie, omyly a chyby

V liečbe epilepsie nesmieme zabúdať na individuálne metabolické rysy pacienta, prípadne na jeho komorbiditu a komedikácie. Ak uvažujeme o zhoršení epileptických záchvatov, ide o zvýšenie frekvencie a/alebo závažnosti existujúcich záchvatov, objavenie sa nových foriem záchvatov, vznik status epilepticus alebo sprievodné kognitívne a/alebo behaviorálne zhoršenie (Ošlejšková, 2007). Pri výbere antiepileptickej liečby je potrebné zvažovať aj situáciu, že niektoré antiepileptiká nielenže môžu zhoršovať existujúce epileptické záchvaty, ale dokonca môžu samotné záchvaty spôsobiť (Genton a McMenamin, 1998), (Sýkora a Sýkora, 1999), (Donáth, 2003), (Ošlejšková, 2007). Zhoršenie EEG nálezu počas liečby antiepileptikami je potrebné hodnotiť opatrne a vždy v kontexte s klinickým obrazom.

Omyly a chyby v liečbe epilepsie môžu mať za následok zlyhanie snahy dosiahnuť zníženie frekvencie epileptických záchvatov, resp. bezzáchvatový stav. Výskyt týchto prípadov nie je známy. V r. 1996 u nemecky hovoriacich epileptológov sa v snahe identifikovať najčastejšie omyly v liečbe epilepsie distribuoval dotazník. Experti označili 69 typov omylov, z ktorých ako 10 naj-

častejších možno vybrať: 1. chybné použitie maximálnej tolerovanej dávky pri nekontrolovanej epilepsii, 2. pridanie ďalšieho lieku skôr, ako predošlý zlyhal v účinku, 3. oneskorené odoslanie pacienta do vyššieho špecializovaného centra, 4. zámena záchvatov frontálneho laloka za neepileptické psychogénne záchvaty, 5. chyby v diagnostike epileptických syndrómov, 6. suboptimálne užívanie novogeneračných antiepileptík, 7. zbytočne vysoké dávky antiepileptík, 8. chybný výber optimálneho lieku pre určitý typ epileptického záchvatu, 9. predčasné vysadenie antikonvulzíva u pacientov bez záchvatov, 10. zlyhanie v sledovaní liečebných cieľov (Schmidt, 2000).

Ako ďalšie chyby v liečbe epilepsie možno uviesť: predpisovanie antiepileptík v situáciách, pri ktorých nie sú indikované a neprimerane rýchla eskalácia dávky (Perucca, 2002).

K uvedeným špecifickým omylom a chybám sa pridávajú omyly všeobecného charakteru. Najčastejšie ide o omyly pri predpisovaní, vydávaní lieku alebo omyl v rámci spolupráce (compliance) s pacientom. Neuvážaná polyfarmácia môže zvýšiť riziko iatrogénneho postihnutia.

1. Chybné použitie maximálnej tolerovanej dávky pri nekontrolovanej epilepsii je jednou z najčastejších chýb v liečbe epilepsie.

Kontrolované štúdie dokázali závislosť od dávky u viacerých antiepileptík. Chyby v použití maximálnej tolerovanej dávky obmedzujú terapeutický potenciál antiepileptickej liečby. V jednej staršej štúdii zvýšenie dávky u 11 z 35 pacientov s nekompenzovanou epilepsiou malo za následok dosiahnutie bezzáchvatového stavu (Schmidt, 1983).

Odporúčania:

1. Pri riešení tohto problému sa odporúča uistiť sa, že pacient sa lieči primeraným prvotným antiepileptikom pre špecifický typ záchvatov a epileptický syndróm.
2. Ak u pacienta pretrvávajú záchvaty, treba zhodnotiť jeho compliance.
3. Overiť, že pri nezvládaní záchvatov sa predpísala maximálna tolerovaná dávka a táto sa aj užíva. Pre stanovenie maximálnej tolerovanej dávky nie je potrebné spoliehať sa na sérové koncentrácie. Skôr je vhodné ďalej postupne titrovať až do výskytu nežiaducich účinkov.
4. Pokiaľ pacient nereaguje uspokojivo na maximálnu tolerovanú dávku, v prevencii chronickej toxicity je vhodné dosiahnutú dávku redukovat a zvážiť ďalší liek (Schmidt, 2000).

2. Pridanie ďalšieho lieku skôr, ako zlyhal účinok predošlého. Pôvodný názor, že pridanie druhého lieku v nízkych dávkach zvýši celkovú účinnosť a zníži toxicitu, sa nepotvrdil (Schmidt a Gram, 1995). Takýto postup by mohol byť pravdepodobný, ak sa prvý liek podával vo vysokých dávkach. Dôkazy, že dva lieky sú vždy efektívnejšie ako jeden, sú veľmi chabé. Súčasné experimenty a klinické dôkazy podporujú aplikáciu polyterapie až pri zlyhaní adekvátnej monoterapie (Schmidt, 2000), (Kwan a Brodie, 2006).

Odporúčania:

1. Ak prvý liek v maximálnej tolerovanej dávke nie je účinný, možno postupne pridať alternatívne AE. Ak pôvodný liek spôsobuje netolerované NÚ, jeho dávku často možno znížiť bez nevhodného zvýšenia počtu záchvatov.
2. Ak pacient priaznivo reaguje na pridanie druhého AE, voľbou ostáva vysadenie prvého lieku. Týmto spôsobom sa môže dosiahnuť benefit zo samotného druhého lieku (alternatívna monoterapia). Ak pridanie druhého AE nie je efektívne, prvý liek možno znovu nahradiť alternatívnym preparátom (Schmidt, 2000).

3. Oneskorené odoslanie pacienta do vyššieho špecializovaného centra. V podmienkach SR nie sú v súčasnosti inštitucionalizované špecia-

lizované epileptologické centrá. Všeobecne je známe, ktoré pracoviská sa významne podieľajú na diagnostike a liečbe epilepsie, prezentujú svoje práce a postoje na domácich a príležitostne aj na zahraničných fórach. V ČR je situácia podstatne priaznivejšia. Vo všeobecnosti špecializované centrá majú väčšie možnosti liečby a hodnotenia stavu ako iné zariadenia. Dostupnejšie sú nielen diagnostické prístroje, ale aj možnosť každodenného sledovania pacientovho stavu, vrátane videomonitoringu a primeraného monitorovania laboratórnych výsledkov. Pri neúspechu liečby je len otázkou arbitrárneho dohovoru doba, po ktorej by bolo produktívne odoslať nekompenzovaného pacienta do vyššieho centra.

Odporúčania:

1. Každý pacient, u ktorého dlhšie ako 1 rok pretrvávajú zneschopňujúce záchvaty alebo závažné NÚ napriek primeranému výberu a dávke antiepileptika, by sa mal odoslať na špecializované pracovisko.
2. Zhodnotiť, či pacienti s refraktérnymi záchvatmi by sa nemali podrobiť epileptochirurgickému vyšetreniu.
3. Každý epileptický pacient s psychologickým, psychiatrickým alebo sociálnym problémom by sa mal vyšetriť multidisciplinárnym tímom v špecializovanom pracovisku (Schmidt, 2000).

4. Záměna záchvatov frontálneho laloka za neepileptické psychogénne záchvaty.

V minulosti sa viaceré záchvaty frontálneho laloka (obzvlášť s komplexnými parciálnymi záchvatmi) nesprávne diagnostikovali ako neepileptické psychogénne záchvaty a naopak. Nesprávna diagnostika psychogénnych záchvatov vedie k neprimeranej antikonvulzívnej liečbe a pacientom sa nedostane príslušná psychologická starostlivosť ani psychiatrická liečba. Naopak, ak sa nesprávne zdiagnostikuje psychogénne ochorenie u pacientov s epilepsiou frontálneho laloka, pacientom sa nedostane náležitá antikonvulzívna liečba, prípadne epileptochirurgické riešenie. Problematika psychogénnych záchvatov je v literatúre podrobne popísaná (Curt LaFrance et al., 2008), (Williamson a Engel, 2008).

Odporúčania pre prípady záměny psychogénnych záchvatov a záchvatov F laloka:

1. Pri neistote a pochybnostiach o type záchvatov, odoslať pacienta do špecializovaného zariadenia na prehodnotenie diagnózy.
2. Pri zlyhaní štandardnej antiepileptickej liečby zvážiť, či sa nejedná o psychogénne záchvaty.

3. Zvážit možnosť koexistencie epileptických a neepileptických záchvatov u toho istého pacienta.
4. Každý pacient s psychogénnymi záchvatmi musí absolvovať kompletné neurologické inštrumentálne a prístrojové vyšetrenie vrátane magnetickej rezonancie (MRI) (Schmidt, 2000).

5. Chyby v diagnostike epileptických syndrómov.

Podľa klasifikácie Medzinárodnej ligy proti epilepsii z r. 1989 sa ako epileptický syndróm definuje také zoskupenie príznakov a prejavov, ktoré sa vyskytujú súčasne. Syndromologická diagnóza oproti samotnej diagnostike záchvatov poskytuje viac informácií, napr. o vekovom období vzniku epilepsie, etiológii, typoch záchvatov, provokačných faktoroch, chronicite a prognóze. V konečnom dôsledku, syndromologická diagnostika môže poskytnúť návod k optimálnej liečbe. Výber antiepileptických liekov nie je závislý len od typu záchvatov, ale aj od epileptického syndrómu. Zlyhanie v rozpoznaní epileptického syndrómu môže viesť k neprimeranému postupu.

Odporúčania:

1. Identifikovať nielen typ záchvatu alebo typ pacienta (vek, pohlavie), ale diagnostikovať aj epileptický syndróm ešte pred indikáciou neurovizuálnych vyšetrení.
2. Uistiť sa o epileptickom syndróme pred začiatkom liečby. Pri niektorých syndrómoch, ako je rolandická epilepsia alebo JME s miernymi alebo zriedkavými záchvatmi, liečba antiepileptikami nemusí byť nevyhnutná. Pred prípadným posudzovaním prognózy je potrebné stanoviť syndromologickú diagnózu (Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy, 1989), (Schmidt, 2000).

6. Suboptimálne užívanie novogeneračných antiepileptík.

Väčšina novogeneračných antiepileptík sa etablovala v posledných 10 rokoch. Preto nie je prekvapením, že ich používanie nemusí byť vždy optimálne. Dôvodom môže byť nižší stupeň skúseností s dávkovaním, titráciou, či priamo s výberom jednotlivých preparátov. Problém v rozpoznaní špecifických indikácií môže viesť k neúspešnej liečbe. Napríklad selektívne GABA-ergné preparáty by sa nemali indikovať v liečbe generalizovaných absencií, alebo myklonických záchvatov. Pri anamnéze obličkových kameňov, užívania perorálnych antikonceptív, hematologického, či hepatálneho ochorenia je potrebné zvážiť aj nežiaduce účinky vybraných antiepileptík (Schmidt, 2000).

Odporúčania:

1. Pacient, u ktorého sa pri liečbe štandardnými antiepileptikami nepodarilo skompenzovať epileptické záchvaty, by sa mal prehodnotiť k liečbe novogeneračnými antiepileptikami.
2. Pred voľbou liečby uistiť sa o indikáciách, interakciách a NÚ vybratého antiepileptika v monoterapii alebo v kombinácii.

7. Zbytočne vysoké dávky antiepileptík.

Nadmerná liečba zbytočne vysokými dávkami antiepileptík sa zvyčajne vyskytuje na začiatku liečby u predtým neliečených pacientov.

V prípadoch pacientov s chronickou epilepsiou, ktorí čiastočne reagovali na doterajšiu liečbu, a u ktorých sa predtým zvyšovalo dávkovanie, je podobná situácia. Neprimerane vysoké dávky môžu spôsobiť také závažné nežiaduce účinky, ktoré si vynútiť vysadenie liečby. Neprimerane vysoké dávky môžu byť následkom:

- neadekvátne vysokej cieľovej dávky,
- titráciou neprimerane vysokými dávkami,
- neprimeraným používaním monitorovania sérových hladín (Perucca, 2002).

Ideálne by sa mal každý pacient liečiť najnižšou účinnou dávkou. V tejto situácii vznikajú dva problémy. U väčšiny antiepileptík sa zatiaľ nestanovila najnižšia účinná dávka. Lekári v snahe čo najskôr potlačiť záchvaty sú často nadmieru agilní. Aby sa vyhlí riziku ďalšieho záchvatu skôr použijú vyššiu dávku ako je potrebné.

Odporúčania:

1. U pacientov, ktorí zjavne neprofitujú z maximálne tolerovanej dávky, je vhodná jejich mierna redukcia. Výhodou môžu byť menšie NÚ bez súčasného zvýšenia frekvencie záchvatov.
2. U pacientov s nekontrolovanými záchvatmi na viac ako jednom lieku, by sa mala zvážiť pomalá zmena na monoterapiu, alebo celkovo na menší počet AE.
3. Pacienti, ktorí pre kontrolu záchvatov vyžadujú viac ako maximum tolerovanej dávky, by sa mali odoslať na špecializované vyšetrenie s cieľom epileptochirurgického riešenia vrátane vagovej stimulácie (Schmidt, 2000).

8. Chybný výber optimálneho lieku pre určitý typ epileptického záchvatu. Chybné nasadenie liekov, pri nesprávnom určení typu epileptických záchvatov, nie je výnimočné. Zriedkavosťou nie je ani chybné rozpoznanie generalizovaných záchvatov absencií a krátkotrvajúcich komplexných parciálnych záchvatov s následnou neúspešnou liečbou. Veľmi častou chybou je neúspešné lie-

čenie pacientov s JME karbamazepínom, fenytoínom alebo novogeneračnými GABA-ergnými antiepileptikami, pretože sa záchvaty nesprávne identifikovali ako klonické s fokálnym začiatkom (Ošlejšková, 2007). Nesprávnu diagnostiku neepileptických záchvatov sme diskutovali vyššie.

Odporúčania:

1. Každý pacient, u ktorého záchvaty nereagujú na primeranú dávku prvolíniového antiepileptika, by sa mal prehodnotiť s cieľom určenia možných príčin:
 - (i) stanovenie nesprávnej diagnózy má za následok nesprávnu liečbu;
 - (ii) zhodnotenie diagnózy epileptického syndrómu;
 - (iii) určenie, či má pacient epilepsiou alebo neepileptické záchvaty.
2. Pokiaľ nie je jasné, či má pacient parciálne záchvaty alebo záchvaty generalizovaných absencií, nasadiť širokospektrálne účinkujúce antiepileptikum (napr. valproát, klobazam, lamotrigín, topiramát, levetiracetam).
3. Pokiaľ sa záchvaty nedajú spoľahlivo klasifikovať, nasadiť širokospektrálne účinkujúce antiepileptikum (Schmidt, 2000).

9. Predčasné vysadenie antikonvulzíva u pacientov bez záchvatov. Niektorí pacienti sa snažia o predčasné vysadenie liečby, na druhej strane iní majú obavy liek vysadiť a zo strachu pred záchvatom preferujú naďalej užívanie minimálnych dávok. Oba scenáre sú nesprávne. Predčasné vysadenie liečby sa vyskytuje častejšie napriek existencii klasickej bazálnej štúdie vysadenia antiepileptík (Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group, 1991).

Odporúčania:

1. U každého pacienta v remisii, by sa v období najmenej počas 1 roka mali sledovať aj riziká relapsu so zabezpečením jeho prevencie.
2. Sledovanie počas dvoch rokov sa odporúča u pacientov bez záchvatov, u ktorých sa kompenzácia dosiahla strednými až vysokými dávkami iniciálneho antikonvulzíva. Trojročné

bezzáchvatové obdobie sa odporúča u pacientov s akýmkoľvek rizikom relapsu.

3. Nikdy nenútiť pacienta k vysadeniu liečby, ak sám neprejaví ochotu. Vina prípadného relapsu potom padne na lekára. Informovať pacienta o rizikách vysadenia liečby a ponúknuť pomoc pri prípadnom relapse (Schmidt, 2000).

10. Zlyhanie v sledovaní liečebných cieľov.

Hlavným cieľom pri liečbe epilepsie je stav bez záchvatov. V prípadoch chronickej nevládnuteľnej epilepsie môžu pacienti aj ich príbuzní stratiť dôveru v účinnosť lieku a tiež v schopnosť lekára zvládnuť záchvaty. Aj lekár môže stratiť motiváciu a dostať sa do rezignácie. Na druhej strane sa neustále objavujú nové lieky, ktoré by mohli pacientovi pomôcť, navyše epileptochirurgické výsledky sú tiež motivujúce.

Odporúčania:

1. Raz ročne zhodnotiť liečbu a pacienta informovať o novom vývoji liekov.
2. Vyhnúť sa neprimeranému uspokojeniu (napr. pri subkompenzáci záchvatov).
3. Ak liečba nebola pre pacienta či pre lekára úspešná, hľadať možnosť „second opinion,“ (Schmidt, 2000).

11. Predpisovanie antiepileptík v situáciách, pri ktorých nie sú indikované. Pri predpisovaní antiepileptika by sa mal zvažovať podiel benefit/riziko. Okrem účelného predpisovania mnohokrát vyvstáva problém, či nasadenie liečby je alebo nie je indikované. V tabuľke 1 sú uvedené situácie, pri ktorých sa nepovažuje za správne indikovať antiepileptickú liečbu (Perucca, 2002). Za zbytočné sa považuje liečenie antiepileptikami v prípadoch benígnej epilepsie s centrotemporálnymi hrotmi alebo ako prevencia neskorej poúrazovej epilepsie. Preventívna liečba antiepileptikami zlyháva aj v prípadoch preventívneho podania po operáciách mozgových nádorov. Takáto liečba nepôsobí proti epileptogénne, a preto zlyháva (Temkin NR 2001; Schmidt, 2009).

Tabuľka 1. Nesprávne indikácie antiepileptík

■	neistá diagnóza epilepsie
■	jednoduché febrilné kŕče
■	idiopatické benígne parciálne epilepsie (tzv. rolandické epilepsie)
■	epilepsie, ktoré sú následkom takých spúšťacích mechanizmov, ktorým sa dá vyhnúť (niektoré reflexné epilepsie, napr. pri hre počítačmi)
■	nespolupracujúci pacienti, u ktorých nie je predpoklad pravidelného užívania liekov
■	neprimerane dlhá liečba po úraze hlavy alebo po neurochirurgickom výkone na mozgu

12. Neprimerane rýchla eskalácia dávky.

Agresívna eskalácia môže mať za následok závažné nežiaduce účinky (Schmidt, 2009). K rozvoju tohto problému prispievajú aj klinické štúdie. Ako príklad môže slúžiť topiramát, ktorého neurotoxicita sa ukázala pri rýchlej titrácii 100–200 mg/týždeň s cieľovou dávkou 400 mg/deň. Pre nežiaduce účinky sa liečba musela prerušiť takmer u 1/3 pacientov. Spomalenie titrácie na 50 mg/týždeň malo za následok lepšiu znášanlivosť v 50% prípadov (Biton et al., 2001). Rýchla titrácia karbamazepínu, fenytoínu a lamotrigínu môže spôsobiť kožný raš. Riziko kožnej reakcie a nasledujúca nevyhnutnosť vysadenia lieku sa výrazne zvyšuje v prípadoch rýchlej titrácie lamotrigínu, ak sa pridáva ku kyseline valproovej.

Záver

Správnou farmakologickou liečbou sa u väčšiny pacientov dá dosiahnuť kompenzácia záchvatov. Bezzáchvatové štádium je veľmi potrebné pre pacienta, pre jeho uspokojenie a v konečnom dôsledku pre jeho sociálnu integráciu. U tých pacientov, u ktorých sa nepodarí dosiahnuť remisia epilepsie, je potrebné opakované prehodnote-

nie diagnostických aj terapeutických postupov. Čínske príslovie „Keď si nepriznáš svoju chybu, urobíš ďalšiu“ platí aj pre túto tému.

Literatúra

1. Biton V, Edwards KR, Montouris GD, Sackellares JC, Harden CL, Kamin M. Topiramate titration and tolerability. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 173–179.
2. Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389–399.
3. Curt LaFrance V, Kanner AM, Betts T. Psychogenic Nonepileptic Seizures and Epilepsy. In: Engel J, Pedley T, Epilepsy: A Comprehensive Textbook, 2nd Edition. Lippincott Williams & Wilkins 2008: 2155–2162.
4. Donáth V. Iatrogénna problematika antiepileptík. *Neurol pro praxi* 2003; 3: 13–17.
5. Donáth V. Zlyhanie antiepileptickej liečby. *Cesk Slov Neurol N* 2008; 71: 134–138.
6. Genton P, McMenamin J. Aggravation of Seizures by Antiepileptic Drugs. What to Do in Clinical Practice. *Epilepsia* 1998; 39(Suppl.3): 26–29.
7. Kwan P, Brodie MJ. Effectiveness of first antiepileptic drug. *Epilepsia* 2001; 42: 1255–1260.
8. Kwan P, Brodie MJ. Combination Therapy in Epilepsy When and What to Use Drugs 2006; 66(14): 1817–1829.
9. Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. Randomised study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission. *Lancet* 1991; 337: 1175–1180.
10. Ošlejšková H. Zhoršování epileptických záchvatů a epilepsií antiepileptiky – je to možné? *Cesk Slov Neurol N* 2007; 70: 137–142.
11. Perucca E. Overtreatment in epilepsy: adverse consequences and mechanisms. *Epilepsy Research* 2002; 52: 25–33.
12. Schmidt D. Single drug therapy for intractable epilepsy. *J Neurol* 1983; 229: 221–226.
13. Schmidt D, Gram L. Monotherapy versus polytherapy In: Epilepsy: a reappraisal. *CNS Drug* 1995; 3: 194–208.
14. Schmidt D. The ten most common treatment errors in epilepsy. In: Schmidt D, Schachter SC (Eds.). *Epilepsy Problem Solving in Clinical Practice*. Martin Dunitz, London, 2000: 303–311.
15. Schmidt D. Drug treatment of epilepsy: Options and limitations. *Epilepsy & Behavior* 2009; 15: 56–65.
16. Sýkora P, Sýkora J. Môžu antiepileptiká zhoršiť priebeh epilepsie? *Farm obzor* 1999; 68: 219–222.
17. Temkin NR. Antiepileptogenesis and seizure prevention trials with antiepileptic drugs: metanalysis of controlled trials. *Epilepsia* 2001; 42: 515–552.
18. Williamson PD, Engel J. Anatomic Classification of Focal Epilepsies. In: Engel J, Pedley T, Epilepsy: A Comprehensive Textbook, 2nd Edition. Lippincott Williams & Wilkins 2008: 2465–2478.

doc. MUDr. Vladimír Donáth, CSc.

II. neurologická klinika SZU,

FNsP F. D. Roosevelta

Nám L. Svobody 1, 975 17 Banská Bystrica

vdonath@isternet.sk