

Politerapi dalam manajemen epilepsi

Samekto Wibowo

Bagian Ilmu Penyakit Saraf/SMF Penyakit Saraf
Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada/RSUP Dr. Sardjito
Yogyakarta

ABSTRACT

Samekto Wibowo - *Polytherapy in the management of epilepsy*

Antiepileptic drugs take a dominant role in the management of epilepsy. Although monotherapy has been recommended, polytherapy sometimes is very difficult to be avoided. This study wanted to remind: what factors should be considered in epilepsy polytherapy. Drug-drug interactions and the risk of side effects might occur. Optimal polytherapy was often achieved with drugs that had different mechanism of action, relatively few side effects, high therapeutic indexes, and limited or no drug interactions. To choose the drug groups, the following factors should also be considered, namely: efficacy, safety, suitability and cost of treatment. In short, polytherapy should be rational.

Key words: epilepsy - monotherapy - polytherapy - rational use of drugs - drugs interaction

ABSTRAK

Samekto Wibowo - *Politerapi dalam manajemen epilepsi*

Obat antiepilepsi mempunyai peran dominan dalam manajemen epilepsi. Walaupun monoterapi merupakan pilihan utama, seringkali politerapi sulit dihindarkan. Studi ini bertujuan untuk mengingatkan faktor-faktor apa yang harus diperhatikan jika orang ingin memberikan politerapi pada kasus epilepsi. Antaraksi obat-obat dan risiko terjadinya efek samping mungkin akan terjadi. Politerapi yang optimal sering dapat dicapai dengan mengombinasikan obat-obat yang mempunyai mekanisme aksi yang berbeda, relatif mempunyai sedikit efek samping, mempunyai indeks terapi yang tinggi, sedangkan antaraksinya sedikit atau tidak ada. Dalam pemilihan kelompok obat-obat tersebut, faktor-faktor berikut juga harus dipertimbangkan, yakni: efektif, aman, cocok untuk pasien dan relatif murah. Singkatnya, politerapi harus rasional.

(B.I.Ked. Vol. 29, No. 4:207-212, Desember 1997)

PENGANTAR

Monoterapi rupanya sudah menjadi pilihan dalam memulai pengobatan epilepsi. Berbagai keuntungan diperoleh dengan cara itu, yakni: (1) mudah dilakukan evaluasi hasil pengobatan, (2) mudah dievaluasi kadar obat dalam darah, (3) efek samping minimal, (dapat ditoleransi pada 50-80% pasien)¹, dan (4) terhindar dari interaksi obat-obat. Akan tetapi ternyata tidak semua kasus epilepsi dapat dikendalikan dengan terapi obat

tunggal. Sebagian besar kasus (75%) memang dapat diatasi dengan monoterapi, tapi sisanya (25%) memerlukan obat tambahan atau kombinasi obat dalam penanganannya². Wilder³ memperkirakan pada 30% pasien terapi kombinasi lebih efektif. Perucca⁴ menyebutkan pula bahwa sekitar sepertiga kasus epilepsi tetap mengalami bangkitan (*seizure*) dengan pemberian obat tunggal dengan dosis maksimal. Mereka memerlukan politerapi, yakni kombinasi dua macam obat atau lebih, di samping terapi non obat. Di RSU Purworejo, menurut data tahun 1996, sejumlah 35% kasus epilepsi memerlukan politerapi.

Samekto Wibowo, Department of Neurology, Faculty of Medicine, Gadjah Mada University, Yogyakarta, Indonesia

Dalam hal terjadinya kegagalan dengan monoterapi, yakni dengan obat lini pertama, obat kedua dapat ditambahkan. Dewasa ini cukup banyak jenis obat antiepilepsi (OAE) dengan berbagai mekanisme aksi dan kemungkinan efek sampingnya. Di USA terdapat lebih dari 18 macam OAE, tapi yang banyak dipakai adalah: fenitoin, karbamazepin, valproat, etosuksimid dan primidon¹. Kombinasi OAE akan menimbulkan risiko terjadinya interaksi obat serta kenaikan insidensi efek samping obat dan mungkin mampu menurunkan kualitas hidup penderita.

Masalahnya sekarang: bagaimana cara poli-terapi yang baik? Tujuan tulisan ini ialah untuk mengetahui bagaimana cara pemberian kombinasi obat yang baik pada kasus epilepsi. Manfaatnya ialah untuk meningkatkan kemampuan manajemen epilepsi dengan cara pemberian terapi (khususnya politerapi) yang benar.

PEMBAHASAN

Monoterapi

Dewasa ini terapi obat pada penderita epilepsi, apapun jenisnya, selalu dimulai dengan obat tunggal. Pilihan obat ditentukan dengan melihat tipe epilepsi/bangkitan dan obat yang paling tepat sebagai pilihan pertama. Fong⁵ menyarankan pilihan obat seperti TABEL 1. Pada tabel tersebut nampak bahwa ada obat yang dipakai sebagai pilihan utama untuk tiap jenis epilepsi. Akan tetapi seandainya obat tersebut karena sesuatu hal tidak digunakan, maka dapat dipilih obat alternatifnya.

TABEL 1. - Pilihan OAE didasarkan pada tipe bangkitan

Tonik-klonik atau parsial	Absence sederhana	Mioklonik	Tonik, atonik & absence tidak khas
karbamazepin*	valproat @	valproat**	valproat
fenitoin*	etosuksimid @	klonazepam**	karbamazepin
valproat \$	klonazepam	klobazam	fenitoin
fenobarbiton	pirasetam		
klobazam	fenobarbiton		
lamotrigin	klobazam		
vigabatrin	lamotrigin		

Sumber: Fong (1993)⁵

- * Obat pilihan lini pertama untuk semua bangkitan tonik-klonik dan parsial
- ** Obat pilihan lini pertama untuk bangkitan mioklonik
- \$ Obat pilihan lini pertama untuk bangkitan tonik-klonik umum primer
- @ Obat pilihan lini pertama untuk bangkitan absence sederhana

Sebagai perbandingan, berikut ini ialah OAE pilihan menurut Pellock berdasar klasifikasi epilepsi lama⁶ (TABEL 2).

TABEL 2. - Obat pilihan untuk epilepsi

Pembagian lama	Pembagian lain	Pilihan pertama	Alternatif
grand mal	tonik-klonik	fenitoin fenobarbital karbamazepin etosuksimid as. valproat	primidon asam valproat
petit mal	absence	as. valproat (sendiri) atau fenitoin fenobarbital +	klonazepam asetazolamid trimetadion primidon karbamazepin +
campuran grand mal dan petit mal	absence dan tonik-klonik	etosuksimid as. valproat fenitoin klonazepam ACTH	klonazepam asetazolamid
mioklonik	mioklonus epileptik masif, atonik akinetik	ACTH klonazepam as. valproat karbamazepin fenitoin fenobarbital karbamazepin	fenitoin fenobarbital benzodiazepin asetazolamid
salaam	spasmus infantil	ACTH klonazepam as. valproat	diet ketogenik
motor fokal	parsial sederhana	karbamazepin fenitoin fenobarbital	primidon
psikomotor	parsial kompleks	karbamazepin	fenitoin fenobarbital primidon

Sumber: Pellock (1981)⁶

Dosis terapi berbagai obat antiepilepsi tersebut ditunjukkan pada TABEL 3⁶

TABEL 3. - Data farmakologik beberapa obat antiepilepsi

Obat	Dosis terapeutik (mg/kg)	Waktu paruh (jam)	Waktu untuk mencapai steady state(hari)	Kadar efektif ug/ml	Kadar toksik ug/ml
	anak/ dewasa	anak/ dewasa	anak/ dewasa		
karbamazepin	20-25/20	8-19/10-25	4-6	6-10	15
klonazepam	0,2/0,2	13-33/19-46	4-6	0,03-0,6	0,08
etosuksimid	20/15	30/60	2-5/4-8	40-100	150
fenobarbital	4-7/2	40-70/50-120	10-18/14-21	15-40	50
fenitoin	5-8/4-5	18-22/22	5-7	10-20	25
primidon	20-25/20	6-8	2-3	8-12	15
asam valproat	30-50/ 30-40	5-8/7-8	2-3	50-100	150

Sumber: Pellock (1981)⁶

Obat antiepilepsi baru, yakni felbamat, gabapentin, dan lamotrigin mempunyai efikasi dan aman untuk pasien dengan epilepsi parsial dan

tonik-klonik general; sejumlah uji klinik juga menunjukkan manfaatnya pada bangkitan *absence* dan mioklonik³.

Sekitar 75% kasus yang mendapat obat tunggal akan mengalami remisi dengan hanya mendapat efek samping minimal. Akan tetapi sisanya akan tetap mengalami bangkitan dan memerlukan kombinasi obat⁷. Montouris⁸ mencatat beberapa alasan kenapa bangkitan tidak terkontrol, yakni: (1) OAE tidak efektif, (2) terjadi efek samping, (3) dosis maksimal yang dapat mengendalikan bangkitan ternyata toksik atau pasien mengalami efek samping yang tidak tertoleransi, (4) ketidakpatuhan pasien, dan (5) masalah biaya. Ketidakpatuhan pasien tersebut melibatkan jumlah obat, jenis obat, pembagian dosis dan kenyataan kedisiplinan sendiri. Berbagai faktor yang mendorong kemajuan penanganan epilepsi di antaranya ialah: (1) klasifikasi epilepsi menurut *International League Against Epilepsy*, (2) pemantauan kadar obat antiepilepsi, (3) konsep monoterapi, (4) ditemukannya OAE baru dengan mekanisme aksi yang jelas, (5) pandangan baru tentang etiologi epilepsi, (6) lebih jelasnya mekanisme terjadinya bangkitan, dan (7) dikembangkannya berbagai perangkat untuk menentukan letak lesi. Secara farmakologis, satu OAE dengan satu mekanisme aksi merupakan unsur yang penting dalam manajemen epilepsi di kemudian hari.

Kenaikan inhibisi GABA-ergik merupakan salah satu sasaran penanganan epilepsi. Satu OAE dengan satu mekanisme aksi tunggal serta dengan satu target mungkin merupakan pilihan utama, daripada satu OAE dengan berbagai target. Pada suatu kasus epilepsi dengan sebab multifaktorial, dapat diberikan satu OAE untuk tiap target⁷.

Politerapi

Politerapi nampaknya tidak selalu merugikan. Goldsmith & de Bittencourt⁹ mengatakan bahwa generasi baru OAE yang dapat ditoleransi dengan baik dengan sedikit interaksi, dapat digunakan untuk politerapi. Studi tersebut menggunakan vigabatrin sebagai terapi tambahan pada 19 kasus epilepsi parsial refrakter. Pasien-pasien tersebut sebelumnya sudah mendapat terapi rata-rata 1,5 macam obat. Dengan tambahan vigabatrin, 73% pasien mengalami reduksi frekuensi bangkitannya lebih dari 50%; 52% kasus mengalami reduksi

frekuensi bangkitannya lebih dari 70%. Satu pasien frekuensi bangkitannya bertambah, sedangkan 2 pasien mengalami bangkitan mioklonik. Jawad *et al.*¹⁰, membuktikan bahwa tambahan lamotrigin pada OAE yang lebih dulu dipakai tidak menimbulkan perbedaan bermakna dalam hal konsentrasi plasma fenitoin, karbamazepin, primidon atau fenobarbital. Efek samping yang timbul ialah diplopia, mengantuk, lelah, ataksia dan nyeri kepala, akan tetapi tidak berbeda bermakna dengan pemberian plasebo. Tidak didapatkan juga perubahan hematologis atau biokemiawi.

Penggunaan politerapi memerlukan pengetahuan yang baik dalam hal farmakologi klinik, terutama interaksi obat. Berbagai OAE lama, mempunyai *mode of action* yang sama, karena itu interaksinya sering tidak menguntungkan karena efek sampingnya aditif⁹.

Interaksi obat

Interaksi (antaraksi) obat dapat terjadi pada beberapa peringkat. Dalam hal penggunaan OAE, dapat terjadi hal-hal berikut: interaksi absorpsi, interaksi ikatan protein-plasma, inhibisi metabolisme, induksi metabolisme, interaksi yang mempengaruhi ekskresi renal dan interaksi farmakodinamik^{11,12}.

Antasid akan mengurangi absorpsi fenitoin, barbiturat dan sejumlah benzodiazepin. Obat-obat tertentu akan dapat mendesak fenitoin dari tempat ikatan protein plasma misalnya fenilbutazon, sulfarazol, asam salisilat, diazoksid, asam valproat, tolbutamid dan halofenat. Obat tertentu dapat menghambat metabolisme fenitoin dan karena itu menaikkan kadar fenitoin dalam serum dan mungkin menimbulkan intoksikasi fenitoin. Obat tersebut misalnya: isoniazid, disulfiram, kloramfenikol, berbagai sulfonamid, imipramin, klorpromazin, klorfeniramin, fenobarbital, benzodiazepin, trimetoprim. Metabolisme fenobarbital dihambat oleh asam valproat, sehingga kadar fenobarbital dalam serum naik sampai 30%.

Sejumlah obat mampu untuk menginduksi enzim mikrosom hati, yaitu: fenitoin, fenobarbital, primidon dan karbamazepin. Dampak klinis interaksi ini kecil karena pengurangan efek obat yang satu ditutup oleh efek obat lain yang ditambahkan. Interaksi dapat juga mempengaruhi ekskresi renal. Obat yang dapat membuat suasana

alkalis urin dapat mengurangi resorpsi tubular fenobarbital dan menaikkan kecepatan ekskresinya dalam urin. Karena itu dalam hal kelebihan dosis barbiturat misalnya, dapat diberikan bikarbonas natrikus.

Interaksi dapat juga terjadi pada tingkat reseptor. Obat antiepilepsi, yang juga merupakan depresan sistem saraf pusat, akan berpotensi atau aditif apabila diberikan bersama-sama dengan depresan lain. Dalam hal interaksi farmakodinamik ini, Bourgeois *cit.* Meinardi¹³ mengusulkan suatu indeks yang disebut: *Fractional Effective Concentration* (FEC). FEC merupakan rasio antara kadar obat dalam kombinasi dengan lain obat dibandingkan dengan kadar obat mempunyai efek yang sama. Yang penting sebetulnya kadarnya dalam otak dan bukan dalam darah. Interaksi aditif, indeks 0,7-1,3. Potensiatif: indeks <0,7. Infra-aditif: indeks >1,3.

Gabapentin dan lamotrigin lebih mudah dikombinasikan dengan lain OAE dibandingkan dengan OAE konvensional. Gabapentin tidak mempunyai interaksi obat-obat. Ia dengan mudah ditambahkan dengan lain OAE. Lamotrigin dosis rendah dipakai pada pasien yang telah mendapat asam valproat. Lamotrigin terpengaruh oleh obat yang menginduksi enzim atau menghambat enzim³.

Interaksi sebetulnya bukan hanya terjadi antar OAE sendiri, tapi juga terhadap obat-obat lain. Oleh karena itu kemungkinan tersebut harus pula diperhitungkan. Misalnya: efek diuresis akibat pemberian furosemid i.v. pada pasien yang mendapat OAE ternyata berkurang. Hal ini mungkin disebabkan sensitivitas renalnya berkurang terhadap obat tersebut.

Kombinasi obat

Kombinasi OAE yang lebih spesifik mungkin lebih menguntungkan, misalnya: valproat dan etosuksimid dalam manajemen bangkitan *absence* refrakter. Dibandingkan dengan obat-obat lama, obat-obat baru mempunyai mekanisme yang berbeda dan lebih selektif. Mungkin akan lebih menguntungkan apabila dipakai kombinasi spesifik. Seleksi terapi kombinasi yang rasional, memerlukan pertimbangan efek klinis OAE, efek samping, interaksi obat, kadar terapeutik dan kadar toksik serta mekanisme aksi tiap obat. Kombinasi optimal dicapai dengan menggunakan obat-obat

yang: (1) mempunyai mekanisme aksi berbeda; (2) efek samping relatif ringan; (3) indeks terapi lebar, dan (4) interaksi obat terbatas atau negatif. Tujuan terapi epilepsi antara lain ialah: bangkitan terkendali dengan efek samping obat relatif ringan atau tidak ada sama sekali¹⁴. Pemilihan obat yang rasional, menurut WHO¹⁵ ialah: efektif, aman, cocok untuk pasien, dan relatif murah. Dalam kaitan itu, politerapi dalam manajemen epilepsi, kalau memang harus digunakan, diusahakan merupakan terapi yang rasional pula.

Fong⁵ mengatakan bahwa kombinasi obat hanya dipakai apabila semua upaya monoterapi telah dicoba. Apabila kombinasi dua macam obat lini pertama tidak menolong, obat yang mempunyai efek lebih besar dan efek samping lebih kecil tetap diteruskan, sementara obat yang lain diganti dengan obat dari kelompok lini kedua. Apabila obat lini kedua tersebut efektif, diperimbangkan untuk menarik obat pertama. Sebaliknya, obat lini kedua tersebut harus dihentikan apabila ternyata tidak juga efektif. Apabila upaya tersebut di atas gagal, kasus tersebut mungkin tergolong dalam epilepsi refrakter, kasus epilepsi yang sulit disembuhkan. Berbagai obat anti-epilepsi (OAE) dapat terus dicoba pada kasus itu, atau dipertimbangkan untuk tindakan bedah.

Seperti diketahui, terapi epilepsi merupakan terapi individual. Obat yang cocok untuk satu kasus mungkin harus ditentukan dengan suatu percobaan obat yang paling aman dengan prospek yang paling beralasan dicoba lebih dahulu. Menurut Mattson¹⁶, pada bangkitan tonik-klonik secara tradisional terapi dimulai dengan fenobarbital, fenitoin atau karbamazepin.

Sebagian besar epilepsi anak, menurut Murphy¹⁷, dapat dikendalikan dengan monoterapi. Pengobatan pada anak sedapat mungkin dengan monoterapi, atau diubah dari politerapi ke monoterapi. Dosis valproat anak mulai 20-30 mg/kg BB/hari, dosis terbagi 2-3 kali/hari. Salah satu keuntungan monoterapi valproat tersebut ialah berkurangnya efek samping gangguan fungsi kognitif yang relatif penting pada anak.

Studi yang dilakukan oleh Chadwick¹⁸ memberi dugaan kuat bahwa valproat merupakan obat pilihan utama untuk pasien dengan epilepsi general primer dan sekunder, dan sama efektifnya dengan lain OAE pada epilepsi parsial atau yang tidak jelas klasifikasinya, pada penderita dewasa.

Valproat juga tidak menunjukkan perbedaan bermakna pada kasus *absence* sederhana (*petit mal*) dengan etosuksimid, sama efektifnya dengan hormon adrenokortikotropik pada spasmus infantil.

Cara pemberian obat

Dalam pemberian OAE, dosis awal yang relatif rendah secara bertahap dinaikkan. Bila dapat mencegah bangkitan, dianggap dosis pemeliharaan (*maintenance*). Bila tidak efektif secara total, secara bertahap dicabut. Bila efektif sebagian, harus dipertahankan dan ditambah dengan obat berikutnya yang paling aman. Dosis obat yang ditambahkan dinaikkan sampai optimal. Pengendalian bangkitan, menurut Gibbs & Stamps (*cit. Meinardi*¹³) sering memerlukan kombinasi obat dalam dosis tinggi. Eady & Tyrer (*cit. Meinardi*¹³) menambahkan bahwa obat yang kedua dipilih dari grup yang berbeda. Dosis obat pertama diturunkan sampai pada dosis yang tidak timbul efek samping. Tidak bijaksana untuk menghentikan obat pertama begitu saja, setelah obat kedua masuk. Risikonya adalah dapat timbul bangkitan, sementara dosisnya baru diorganisir.

Duncan *et al.*^{19,20} menunjukkan dalam studinya bahwa pengurangan fenitoin, karbamazepin dan valproat secara cepat atau mendadak, seperti halnya barbiturat, dapat menyebabkan bertambahnya bangkitan. Bahkan pasien yang tidak mempunyai riwayat psikosis, setelah dihentikan OAE-nya, menjadi psikotik sehari sesudahnya. Bila dengan penambahan obat kedua itu epilepsinya terkendali, sulit untuk mengatakan bahwa obat pertama tadi tidak berguna. Karena itu, penurunan obat pertama dilakukan hingga pasien merasa lebih baik.

Studi Guelen *et al.* (*cit. Meinardi*¹³), menunjukkan bahwa pada sejumlah 11 institusi di Eropa dan USA, dengan 11.720 kasus dari tahun 1969-1974, setiap pasien epilepsi rata-rata mendapat OAE 3,2 obat. Dari mereka yang mendapat politerapi, sejumlah 85% kombinasi OAE, sedang 15% nya mendapat kombinasi juga dengan stimulan seperti amfetamin, kafein, vitamin dan atau obat neuroleptik.

Data tersebut dapat memperkuat petunjuk bahwa politerapi tetap diperlukan dalam manajemen sebagian kasus epilepsi. Dalam pelaksanaannya kita harus mengingat prosedur tertentu dengan berpedoman pada terkendalinya bangkitan

dengan efek samping minimal. Berdasarkan berbagai pendapat di muka, urutan tindakan berikut mungkin dapat dipertimbangkan dalam manajemen epilepsi: (1) monoterapi (pilih obat yang paling tepat); (2) dosis bertahap dinaikkan; (3) apabila bangkitan terkendali, itulah dosis pemeliharaan; (4) bila total tidak efektif, bertahap dicabut; (5) bila efektif sebagian, pertahankan; (6) tambahkan obat kedua, lini pertama, dosis bertahap dinaikkan, pilih dari grup obat yang berbeda; (7) bangkitan terkendali, pertahankan kombinasi ini; (8) bila tidak maju, pertahankan obat yang efeknya lebih besar dan efek sampingnya kecil; (9) obat yang lain tersebut diganti dengan obat lini kedua; penarikan dan penambahan obat dilakukan dengan dosis bertahap; (10) bila obat lini kedua efektif, pertimbangkan menarik obat terdahulu, dan (11) bila obat lini kedua tidak efektif, tarik. Mungkin kasus refrakter. OAE terus dicoba-coba. Tindakan operatif dapat dipertimbangkan.

Pilihan obat kombinasi

Dalam kaitan pilihan obat kombinasi, Ferrendelli¹⁴ merekomendasikan seperti terlihat pada TABEL 4 dan 5.

TABEL 4. - Kombinasi obat rasional untuk pengobatan bangkitan parsial dan kejang umum

OAE konvensional:

karbamazepin atau fenitoin plus valproat
karbamazepin atau fenitoin plus dosis rendah fenobarbital
karbamazepin atau fenitoin plus dosis rendah fenobarbital plus valproat
etosuksimid plus valproat (bangkitan *absence*)

OAE konvensional dan OAE baru:

karbamazepin, fenitoin, atau valproat plus felbamate
karbamazepin, fenitoin, atau valproat plus gabapentin
karbamazepin, fenitoin, atau valproat plus lamotrigin
karbamazepin, fenitoin, atau valproat plus vigabatrin
fenobarbital plus gabapentin
fenobarbital plus lamotrigin

OAE baru

vigabatrin plus gabapentin
vigabatrin plus lamotrigin
gabapentin plus lamotrigin

Sumber: Ferrendelli (1995)¹⁴

Kiranya perlu diingatkan di sini bahwa salah satu unsur terapi yang rasional adalah biaya yang relatif murah.

TABEL 5. - Kombinasi obat rasional untuk pengobatan epilepsi mioklonik juvenil

OAE konvensional
valproat plus primidon
valproat plus fenitoin
valproat plus etosuksimid
etosuksimid plus fenitoin
OAE konvensional dan OAE baru
valproat plus felbamate

Sumber Ferrendelli (1995)¹⁴

Beberapa jenis obat yang dikemukakan di atas mempunyai harga yang sulit terjangkau secara berkelanjutan oleh sebagian (besar) masyarakat penderita epilepsi di Indonesia. Terapi epilepsi yang optimal untuk seseorang karena itu mungkin tidak tercapai. Akan tetapi, setidaknya dapat diketahui kombinasi terapi yang mendekati optimal untuk pasien tersebut.

KESIMPULAN

Terapi obat pada kasus epilepsi harus dimulai dengan obat tunggal. Akan tetapi, sekitar sepertiga kasus, tetap memerlukan politerapi, yakni dengan kombinasi obat antiepilepsi.

Penambahan obat antiepilepsi berikutnya, dipilih dari grup lain dengan mekanisme aksi yang berbeda. Penambahan obat secara bertahap sementara penurunan dosis obat pertama juga secara bertahap sampai dicapai kombinasi yang optimal, yakni: bangkitan terkendali dengan efek samping minimal.

Politerapi dalam manajemen epilepsi tetap harus mengingat prinsip pemilihan obat secara rasional, yakni: efektif, aman, cocok untuk pasien dan relatif murah.

KEPUSTAKAAN

1. Pellock JM. Antiepileptic drug therapy in the United States: A review of clinical studies and unmet needs. *Neurology*, 1995, 45(supp.2): S17-S24.
2. Richens A. Rational polypharmacy. *Seizure* 1995; 4(3): 211-14.

3. Wilder BJ. The treatment of epilepsy: An overview of clinical practices. *Neurology*. 1995, 45(supp.2): S7-S11.
4. Perucca F. Pharmacological principles as a basis for polytherapy. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1995; 162: 31-34.
5. Fong JKY. Principles of management in epilepsy. *J Hongkong Med Assoc*. 1993; 45(1): 7-18.
6. Pellock JM. Recent developments in the treatment of epilepsy, diagnosis and treatment. *Del Med J*. 1981; 53(6): 305-12.
7. Gram L. Epilepsy care: Image of the future. *Epilepsia* 1995; 36 Suppl. 6: S22-S24.
8. Montouris GD. Practical insights and clinical experience with combinations of the new antiepileptic drugs. *Neurology*, 1995, 45(supp.2): S25-S28.
9. Goldsmith P, & de Bittencourt PR. Rationalized polytherapy for epilepsy. *Acta Neurol Scand. Suppl*. 1995; 162: 35-39.
10. Jawad S, Richens A, Goodwin G, & Yuen WC. Controlled trial of lamotrigine (Lamictal) for refractory partial seizures. *Epilepsia*, 1989, 30(3): 356-63.
11. Hansten PD. *Drug interactions*, 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1973.
12. Perucca L. Drug interactions in epilepsy. *Arq Neuro Psi*. 1980; 08(4): 331-40.
13. Meinardi H. Use of combined antiepileptic drugs therapy. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS. editors: *Antiepileptic drugs*, 4th ed, Chap. 6 New York: Raven Press, 1995: 91-97.
14. Ferrendelli JA. Relating pharmacology to clinical practice: The pharmacologic basis of rational polypharmacy. *Neurology* 1995; 45 (Suppl 2): S12-S16.
15. WHO Guide to good prescribing. Geneva: WHO Action Programme on Essential Drugs, 1994.
16. Mattson RH. Crossover from polytherapy to monotherapy in primary generalized epilepsy. *Am J Med*. 1988; 84 (suppl. 1A): 23-28.
17. Murphy JV. Valproate monotherapy in children. *Am J Med*, 1988, 84 (suppl. 1A): 17-22.
18. Chadwick D. Comparison of monotherapy with valproate and other antiepileptic drugs in the treatment of seizure disorders. *Am J Med*. 1988, 84(supp. 1A): 3-6.
19. Duncan JS, Shorvon SD, & Trimble MR. Discontinuation of phenytoin, carbamazepine, and valproate in patients with active epilepsy. *Epilepsia*, 1990, 31(3): 324-33.
20. Duncan JS, Shorvon SD, & Trimble MR. Withdrawal symptoms from phenytoin, carbamazepine and sodium valproate. *J Neurol Neurosurg Psy*, 1988, 51: 924-28.