

Strategi pengobatan epilepsi: monoterapi dan politerapi

Treatment strategies for epilepsy: monotherapy and polytherapy

Atitya Fithri Khairani*, Desin Pambudi Sejahtera*, Iqbal Amri Fauzal**

*Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

** Dokter internship Rumah Sakit Islam Yogyakarta (PDHI)

ABSTRACT

Keywords:
epilepsy,
antiepileptic drug,
monotherapy,
polytherapy

Epilepsy is a fairly common neurological disorder and if it left untreated, the seizures expose the patient to a greater risk of injury and death, cognitive and behavioral disorders, and social disadvantages. The short-term target for treatment of epilepsy is seizure-free. Monotherapy has become the main principle of therapeutic management in patients with newly diagnosed epilepsy. However in some cases, the patients did not respond well to single Antiepileptic Drug (monotherapy), therefore polytherapy become treatment candidates for them. Nevertheless, there are still lack of robust evidence to guide clinicians on when and how to combine Antiepileptic Drug (AED). This article will explain the considerations of how to choose an appropriate AED, and also when and how polytherapy treatment should be carried out.

ABSTRAK

Kata kunci:
epilepsi,
obat anti epilepsi,
monoterapi,
politerapi

Epilepsi merupakan penyakit yang sering dijumpai, pada bangkitan yang tidak diobati akan meningkatkan risiko cedera dan kematian, kelainan kognitif dan perilaku serta kerugian sosial. Target jangka pendek pengobatan epilepsi adalah bebas bangkitan. Prinsip manajemen terapi untuk pasien dengan epilepsi yang baru didiagnosis adalah monoterapi. Sebagian kasus epilepsi belum terkontrol baik dengan pemberian monoterapi Obat Anti Epilepsi (OAE) sehingga politerapi menjadi strategi pengobatan selanjutnya. Belum banyak bukti yang kuat sebagai acuan dokter tentang kapan dan bagaimana mengkombinasikan OAE. Pada artikel ini kami menjelaskan pertimbangan cara memilih OAE, kapan dan bagaimana pengobatan politerapi OAE kombinasi dapat dilakukan.

Correspondence:

Atitya Fithri Khairani, email: atityafk@gmail.com

PENDAHULUAN

Epilepsi merupakan penyakit yang sering dijumpai, sekitar 50 juta orang di dunia menderita epilepsi.¹ Setiap tahunnya muncul penderita baru sebanyak 40-190 per 100.000 individu, dengan insiden yang lebih tinggi pada negara-negara miskin. Rejimen pengobatan epilepsi menjadi lebih bervariasi dalam dua dekade terakhir yang disebabkan oleh jumlah obat antiepilepsi (OAE) yang tersedia meningkat pesat. Pemilihan terapi farmakologis yang tepat merupakan hal yang penting karena dapat memberikan efek bebas bangkitan pada 60-70% penderita epilepsi.^{2,3}

Obat anti epilepsi baru banyak tersedia, namun secara keseluruhan sebagian besar pasien masih mengalami permasalahan dalam hal biaya pengobatan yang mengakibatkan sekitar 30% dari populasi ini belum mencapai target pengobatan yang optimal yaitu bebas bangkitan.³ Dibandingkan dengan data terdahulu,

kondisi saat ini tidak menunjukkan adanya peningkatan yang signifikan.⁴

Paradigma pengobatan epilepsi terus berkembang. Prinsip politerapi OAE diterapkan beberapa dekade yang lalu pada penanganan epilepsi, sehingga banyak OAE dalam bentuk kombinasi diproduksi oleh pabrik obat. Tahun 1980 muncul data baru yang menyebutkan keunggulan pengobatan monoterapi dibandingkan politerapi, banyak penelitian menyatakan bahwa pasien epilepsi refrakter yang diobati dengan dua atau lebih OAE memiliki peluang kontrol bangkitan yang lebih baik dan lebih sedikit menimbulkan efek samping setelah pengobatan diubah menjadi monoterapi.⁵ Sebaliknya, pada pasien yang baru didiagnosis dengan epilepsi refrakter lalu pengobatannya diubah dari monoterapi menjadi politerapi, hanya 11-13% diantaranya mengalami perbaikan bangkitan yang berarti dan sebagian besar pasien mengalami peningkatan efek samping obat.⁶

Penelitian-penelitian ini memberikan arah menuju era monoterapi yang dimulai pada tahun 1970.

Penelitian lain menyatakan pemberian rejimen politerapi dapat meningkatkan kemungkinan *outcome* yang baik bagi penderita epilepsi. Kombinasi beberapa obat dengan mekanisme kerja yang berbeda adalah strategi yang sering digunakan dalam pengobatan beberapa penyakit, sebagai contoh terapi kombinasi antara perindopril (*ACE Inhibitor*) dan indapamid (diuretik) pada pasien dengan riwayat penyakit serebrovaskular dapat mengurangi risiko buruk yang mungkin terjadi dibandingkan dengan pemberian perindopril saja.⁷ Penelitian yang membandingkan secara acak antara politerapi dibandingkan dengan monoterapi alternatif pada pasien dengan epilepsi fokal yang menggunakan OAE monoterapi menyimpulkan tidak ada perbedaan dalam hal bebas bangkitan pada kedua kelompok.⁸ Efek samping obat juga tidak didapatkan perbedaan pada kedua kelompok. Penelitian lain yang serupa juga melaporkan hasil yang sama.^{3,9}

DISKUSI

Target jangka pendek pengobatan epilepsi adalah bebas bangkitan dengan obat anti epilepsi (OAE) monoterapi yang terjangkau tanpa efek samping.¹⁰ Sekitar dua pertiga pasien epilepsi akan bebas bangkitan dengan monoterapi OAE pertama atau kedua, namun sisanya tidak mencapai remisi bahkan dengan dosis OAE maksimal yang ditoleransi.^{2,6,11} Kegagalan monoterapi menyebabkan berkembangnya konsep menggabungkan dua atau lebih OAE (politerapi) untuk tercapainya bebas bangkitan.¹²

Politerapi masih banyak digunakan dalam pengobatan epilepsi. Penelitian menunjukkan bahwa proporsi pasien dengan epilepsi yang menerima politerapi bervariasi dari 20% hingga 51% dalam survei populasi umum, dan survei lainnya yang dilakukan pada rumah sakit menunjukkan hingga 65%.¹³ Belum tegasnya kebijakan mengenai “*monotherapy for all*” ditampilkan dalam

penelitian Skotlandia yang menilai luaran jangka panjang penderita epilepsi yang baru didiagnosis pada remaja dan orang dewasa, hasilnya menunjukkan pengobatan OAE monoterapi tidak efektif pada hingga 40% pasien.^{2,14} Perdebatan terus berlanjut dengan adanya pengembangan sejumlah OAE generasi baru yang jumlahnya lebih dari sepuluh agen anti epilepsi baru yang telah disetujui secara global sejak 1989.

Prinsip terapi kombinasi terus dievaluasi sebagai strategi pengobatan pada kasus epilepsi selama lebih dari dua dekade. Hal ini karena banyaknya kasus epilepsi yang belum terkontrol dengan pemberian monoterapi dan juga maraknya perkembangan berbagai obat antiepilepsi modern (OAE). OAE modern beberapa diantaranya mempunyai sifat lebih ditoleransi baik oleh pasien dan cenderung tidak mengalami interaksi antar obat yang kompleks jika dibandingkan dengan OAE generasi lama. Belum banyak bukti ilmiah yang kuat untuk dijadikan acuan oleh dokter tentang kapan dan bagaimana mengkombinasikan OAE, dan sebagian besar rekomendasi praktik yang sudah ada saat ini hanya bersifat empiris.

MONOTERAPI

Monoterapi direkomendasikan untuk pasien dengan epilepsi yang baru didiagnosis,^{15,16} karena 60% pasien yang baru didiagnosis dengan epilepsi akan bebas bangkitan dengan pemberian OAE tunggal dengan dosis sedang.^{17,3} Hal yang harus diperhatikan dalam pemilihan OAE adalah keamanan tolerabilitas dari pasien. Obat yang dipilih harus mempertimbangkan beberapa aspek di antaranya usia, jenis kelamin, berat badan, mekanisme obat, efek samping, jenis bangkitan, sindrom epilepsi, riwayat gangguan jiwa, penyakit lain yang diderita, obat lain yang sedang dikonsumsi dan gaya hidup pasien.¹⁸ Hal ini dilakukan dengan harapan pasien dapat bebas bangkitan tanpa toksisitas dan efek samping jangka panjang.

Kelebihan monoterapi antara lain efektif sebagai pengobatan awal, tidak terjadi interaksi obat, toksisitas

Tabel 1. Pilihan obat anti epilepsi berdasarkan tipe bangkitan²⁰

Tipe bangkitan	Level A	Level B	Level C	Level D
Dewasa dengan bangkitan parsial	CBZ, LEV, PHT, ZNS	VPA	GBP, LTG, OXC, PB, TPM, VGB	CZP, PRM
Anak dengan bangkitan parsial	OXC	--	CBZ, PB, PHT, TPM, VPA, VGB	CLB, CZP, LTG, ZNS
Usia tua dengan bangkitan parsial	GBP, LTG	--	CBZ	TPM, VPA
Dewasa dengan bangkitan umum tonik klonik	--	--	CBZ, LTG, OXC, PB, PHT, TPM, VPA	GBP, LEV, VGB
Anak dengan bangkitan umum tonik klonik	--	--	CBZ, PB, PHT, TPM, VPA	OXC
Anak dengan bangkitan lena	ESM, VPA	--	LTG	--

Keterangan: CBZ: carbamazepine, CLB: clobazam, CZP: clonazepam, ESM: ethosuximide, GBP: gabapentin, LTG: lamotrigine, LEV: levetiracetam, OXC: oxcarbazepine, PHT: phenytoin, PB: phenobarbital, STM: sulthiam, TPM: topiramate, VGB: vigabatrin, VPA: valproic acid, ZNS: zonisamide

minimum, analisis keberhasilan lebih mudah. Kekurangan monoterapi adalah gagal mengendalikan bangkitan pada sebagian kecil pasien dan terdapatnya variasi respons dari setiap individu. Prinsip praktis dalam keberhasilan monoterapi dalam manajemen epilepsi *onset* awal meliputi sebagai berikut: 1) memilih OAE yang sesuai untuk jenis bangkitan yang spesifik (tabel 1), 2) memilih OAE dengan toksisitas dan efek samping yang dapat ditoleransi, 3) titrasi OAE secara perlahan sampai dosis yang diinginkan dengan mempertimbangkan respons pasien terhadap pengobatan, 4) jika monoterapi pertama tidak dapat digunakan karena terdapat efek samping maka disarankan untuk beralih pada monoterapi alternatif.¹⁹

Penyebab kegagalan monoterapi OAE adalah:^{21,22} 1) diagnosis yang salah (misalnya pasien sinkop dianggap sebagai bangkitan epilepsi), 2) diagnosis tipe bangkitan yang tidak akurat sehingga pilihan OAE tidak sesuai, 3) efek samping yang tidak dapat ditoleransi, 4) reaksi idiosinkratik, 5) adanya lesi otak (terutama progresif), 6) cacat neuropsikiatrik (sering dihubungkan dengan kepatuhan yang buruk), 7) kejang fokal, 8) ketidakpatuhan minum obat, 9) faktor farmakogenetik

POLITERAPI

Sekitar 35% dari pasien dengan epilepsi tidak berespons terhadap monoterapi, sebagian besar pasien yang sulit disembuhkan menjadi kandidat untuk politerapi.^{17,9} Politerapi OAE adalah penggabungan dua atau lebih OAE untuk meningkatkan efikasi (bebas bangkitan) dan tolerabilitas pengobatan.

Syarat pemberian politerapi yang rasional pada pasien epilepsi meliputi kombinasi OAE yang keduanya harus mempunyai profil obat sebagai berikut:²³

Mempunyai mekanisme kerja obat yang berbeda satu sama lain.

Cara memilih kombinasi OAE salah satunya berdasarkan dari mekanisme kerja obat, karena OAE yang memiliki mekanisme kerja obat sama kemungkinan memiliki efek samping yang sama pula. Deckers *et al.*, meninjau 39 artikel mengenai terapi kombinasi dua obat OAE dengan kesimpulan kombinasi OAE yang disarankan yaitu memiliki mekanisme kerja obat yang berbeda, sebagai contoh OAE yang bekerja sebagai *sodium channel blocker* dikombinasikan dengan OAE yang bekerja pada *GABA-mimetic*. Kombinasi ini telah terbukti lebih efektif dibandingkan pemberian kombinasi dua agen *GABA-mimetic*.²⁴ Tabel mekanisme aksi obat anti epilepsi adalah sebagai berikut:

Tabel 2. Mekanisme aksi obat anti epilepsi²⁵

Mekanisme aksi	Contoh obat anti epilepsi
<i>Sodium Channel Blocker</i>	carbamazepine, phenytoin, lamotrigine, oxcarbazepine, eslikarbazepin, lakosamide
<i>Calcium Channel Blocker</i>	etosuximide, gabapentin, pregabalin
<i>GABA-mimetic</i>	barbiturat, benzodiazepine, vigabatrin, tiagabin
Modulasi sinapsis vesikel protein 2A	levetiracetam
Inhibisi karbonik anhidrase	asetazolamide
Target farmakologi multipel	asam valproat, felbamate, topiramate, zonosamide, rufinamide

Tidak memiliki interaksi farmakokinetik yang kompleks

Interaksi farmakokinetik adalah timbulnya perubahan dalam proses penyerapan, metabolisme, pengikatan protein dan ekskresi suatu obat yang disebabkan oleh adanya interaksi dengan obat lain. Interaksi ini dapat meningkatkan risiko terjadinya efek samping dan mempengaruhi efikasi obat. Obat anti epilepsi yang memiliki risiko paling besar untuk menimbulkan interaksi antar obat adalah jenis obat yang dimetabolisme di hepar melalui sistem sitokrom P450. Hal ini mempengaruhi *clearance* OAE atau obat lain yang dikonsumsi secara bersamaan.²³ Obat yang paling rentan menimbulkan interaksi adalah fenobarbital, phenytoin, carbamazepine, primidone, asam valproat, topiramate dan oxcarbazepine. Kerja suatu obat dapat menghambat kerja obat yang lainnya jika obat-obat tersebut dalam berinteraksi melibatkan proses induksi enzim hepar. Obat yang terinduksi enzim hepar tidak mencapai konsentrasi serum yang dapat memberikan efek terapeutik. Obat yang jarang menimbulkan interaksi antar obat adalah gabapentin, levetiracetam, pregabalin, dan vigabatrin. Hal ini disebabkan obat-obat tersebut tidak dimetabolisme di hepar dan mempengaruhi sitokrom P450.²⁶

Tidak memiliki efek samping yang sama

Obat anti epilepsi dengan mekanisme kerja obat yang sama dapat menyebabkan peningkatan efek samping saat digunakan dalam kombinasi.²⁴ Penelitian klinis menyatakan belum diketahui pasti kemungkinan adanya efek samping tambahan yang berlipat ganda melalui interaksi farmakodinamik obat. Beberapa bukti menunjukkan jika pemberian dua OAE dengan mekanisme kerja yang sama akan lebih berisiko menimbulkan interaksi farmakodinamik antar obat yang memicu terjadinya efek samping sebagai contoh efek samping neurotoksik yang berlebihan telah dilaporkan

pada pasien yang diberikan carbamazepine atau oxcarbazepine dalam kombinasi dengan lamotrigine. Kedua obat ini sama-sama bekerja dengan memblokir kanal *sodium channel blocker*.^{27,28}

Dapat dikombinasikan dalam dosis kecil untuk memberikan efek obat yang maksimal.

Interaksi farmakodinamik terjadi ketika kombinasi obat-obatan menimbulkan toksisitas adiktif berlebihan atau memberikan manfaat adiktif berlebihan tanpa adanya perubahan konsentrasi obat pada serum. Interaksi farmakodinamik yang baik adalah interaksi yang menghasilkan manfaat adiktif atau manfaat sinergis tanpa adanya peningkatan toksisitas yang proporsional. Kombinasi asam valproat dan lamotrigine merupakan salah satu contoh kombinasi manfaat sinergis.²³

Cara melakukan politerapi adalah sebagai berikut:²⁹ 1) politerapi dilakukan setelah dua macam obat monoterapi gagal, 2) perlu diperhatikan mengenai aspek lain seperti diagnosis epilepsi apakah sudah sesuai, tipe bangkitan, sindrom epilepsi, dan kepatuhan pasien dalam mengkonsumsi OAE sebelum mengganti atau mengkombinasi OAE, 3) dosis harus ditingkatkan mencapai dosis maksimum yang dapat ditoleransi pasien jika obat pertama dapat mengurangi bangkitan. Pasien yang belum bebas bangkitan meskipun OAE pilihan pertama sudah mencapai dosis maksimal maka OAE pilihan kedua dapat ditambahkan. Obat pilihan kedua harus memiliki mekanisme kerja yang berbeda dan tidak boleh memiliki profil efek samping yang sama dengan obat pilihan pertama. Obat dengan mekanisme kerja yang sama sebaiknya tidak dikombinasikan, 4) pasien dengan yang sudah mulai berespons dengan terapi kombinasi tetapi belum mencapai bebas bangkitan maka pemberian obat pilihan ketiga dapat diberikan dengan dosis kecil. Pemberian obat pilihan keempat atau kelima tidak berkontribusi pada keberhasilan penanganan, 5) pemberian tiga macam obat sekaligus sebaiknya dihindari, sebagian besar pasien mencapai bebas bangkitan dengan menggunakan kombinasi dua OAE dan hampir tidak ada yang mencapai bebas bangkitan dengan kombinasi empat OAE. Pasien yang mengkonsumsi empat atau lebih OAE disarankan mengurangi menjadi dua atau tiga OAE, 6) pengobatan untuk setiap pasien disesuaikan berdasarkan tipe bangkitan, sindrom epilepsi, usia, jenis kelamin, adanya penyakit komorbid dan obat-obatan lainnya yang sedang dikonsumsi, 7) pasien yang gagal mencapai bebas bangkitan dengan monoterapi atau kombinasi dari dua atau lebih OAE maka kemungkinan mengalami *drug resistant epilepsy*. Pasien tersebut harus dievaluasi lebih lanjut untuk dipertimbangkan strategi terapi alternatif seperti operasi epilepsi.

Kontraindikasi politerapi adalah pada wanita hamil. Penatalaksanaan epilepsi pada wanita hamil adalah

sebagai berikut:²⁹ 1) wanita hamil disarankan untuk monoterapi dengan dosis sedang atau minimal. Kontrol bangkitan yang belum optimal pada pasien dengan tipe bangkitan selain bangkitan tonik klonik merupakan kondisi yang masih dapat ditoleransi, hal ini diupayakan untuk mengurangi risiko teratogenitas dari politerapi, 2) risiko teratogenitas tertinggi terjadi saat setelah pembuahan dan trimester pertama, sehingga terapi OAE harus sesuai dengan prinsip terapi yang rasional sebelum konsepsi, 3) penggunaan asam valproat dosis tinggi, baik dalam monoterapi atau politerapi sebaiknya dihindari selama kehamilan.

Kombinasi dua OAE dapat berpengaruh pada efek samping obat dan efikasi terapeutik yang dihasilkan oleh kombinasi tersebut. Konsekuensi yang dapat terjadi di antaranya:³⁰ 1) kombinasi tersebut tidak memberikan manfaat, bahkan kedua obat tersebut mempunyai mekanisme kerja yang saling bertentangan, 2) kombinasi tersebut memberikan manfaat atau efek samping yang lebih kecil atau sama dengan pemberian obat monoterapi (adiktif), 3) kombinasi tersebut memberikan manfaat atau efek samping yang lebih besar dibanding dengan pemberian obat monoterapi (*supra-additive*). Ada beberapa pendapat yang mengatakan supaya politerapi ini “rasional” maka dibutuhkan kombinasi dua OAE yang dapat memberikan efikasi terapeutik *supra-additive*.

Kombinasi obat yang dapat dilakukan antara lain kombinasi asam valproat dan lamotrigine untuk penanganan bangkitan tipe lena.³⁰ Penggunaan kombinasi OAE lainnya seperti asam valproat dengan ethosuximide untuk penanganan bangkitan tipe lena,³¹ vigabatrin dengan tiagabine untuk epilepsi refrakter,³² dan carbamazepine dengan asam valproat atau vigabatrin untuk bangkitan fokal.¹¹

SIMPULAN

Prinsip pengobatan monoterapi merupakan pilihan pertama untuk kasus epilepsi yang baru didiagnosis. Politerapi OAE dapat menjadi pertimbangan jika pemberian 2 macam monoterapi yang berbeda dinilai belum efektif dalam menangani bangkitan. Beberapa pasien akan mencapai tahapan bebas kejang dengan kombinasi tiga OAE. Tetapi perlu diingat bahwa kombinasi empat atau lebih OAE tidak menjamin keberhasilan pengobatan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. *Current opinion in neurology*. 2003;16(2):165-170.
2. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(5):314-319.
3. Mohanraj R, Brodie MJ. Pharmacological outcomes in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2005;6(3):382-387.

4. Loscher W, Schmidt D. Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: ways out of the current dilemma. *Epilepsia*. 2011; 52:657–678.
5. Schmidt DI. Reduction of two-drug therapy in intractable epilepsy. *Epilepsia*. 1983;24:368–376.
6. Schmidt DI. Two antiepileptic drugs for intractable epilepsy with complex-partial seizures. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1982;45(12):1119-1124.
7. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033-41
8. Beghi E, Gatti G, Tonini C, et al. Adjunctive therapy versus alternative monotherapy in patients with partial epilepsy failing on a single drug: a multicentre, randomised, pragmatic controlled trial. *Epilepsy Res*. 2003;57:1–13
9. Kwan P, Brodie MJ. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? *Seizure*. 2000;9:464–468.
10. Beghi E, Perucca E. The management of epilepsy in the 1990s. *Drugs*. 1995;49(5):680-694.
11. Brodie MJ, Mumford JP. Double-blind substitution of vigabatrin and valproate in carbamazepine-resistant partial epilepsy. *Epilepsy research*. 1999;34(2-3):199-205.
12. Reynolds E, Shorvon S, Bauer G. Monotherapy or Polytherapy or Epilepsy. *Wien Klin Wochenschr*. 1984;96(15):566-568.
13. Deckers C. Overtreatment in adults with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2002; 52: 43-52
14. Mohanraj R, Brodie MJ. Outcomes in newly diagnosed localisation-related epilepsies. *Seizure*. 2005; 14: 318-23
15. Kwan P, Brodie MJ. Drug treatment of epilepsy: when does it fail and how to optimize its use?. *CNS spectrums*. 2004;9(2):110-119.
16. Perucca E, Kwan P. Overtreatment in epilepsy: how it occurs and how it can be avoided. *CNS drugs*. 2005;19(11):897-908.
17. Kwan P, Brodie MJ. Effectiveness of first antiepileptic drug. *Epilepsia*. 2001;42(10):1255-1260.
18. Brodie MJ, Kwan P. The “star” systems: overview and use in determining drug choice for patients with epilepsy. *CNS Drugs*. 2001;18:1-2.
19. Louis EK, Gidal BE, Henry TR, Kaydanova Y, Krumholz A, McCabe PH, Montouris GD, Rosenfeld WE, Smith BJ, Stern JM, Waterhouse EJ. Conversions between monotherapies in epilepsy: expert consensus. *Epilepsy & Behavior*. 2007;11(2):222-234.
20. Kusumastuti K, Gunadarma S. Pedoman Tatalaksana Epilepsi. Kelompok Studi Epilepsi PERDOSSI. Surabaya. 2014:1-68.
21. Schmidt DI, Elger C, Holmes GL. Pharmacological overtreatment in epilepsy: mechanisms and management. *Epilepsy research*. 2002;52(1):3-14.
22. Sisodiya SM. Genetics of drug resistance. *Epilepsia*. 2005;46:33-38.
23. Kwan P, Brodie MJ. Combination therapy in epilepsy. *Drugs*. 2006;66(14):1817-1829.
24. Deckers CL, Hekster YA, Keyser A, Meinardi H, Renier WO. Reappraisal of polytherapy in epilepsy: a critical review of drug load and adverse effects. *Epilepsia*. 1997;38(5):570-575.
25. Brodie MJ, Sills GJ. Combining antiepileptic drugs—rational polytherapy?. *Seizure*. 2011;20(5):369-375.
26. French JA, Gidal BE. Antiepileptic drug interactions. *Epilepsia*. 2000;41:S30-36.
27. Brodie MJ, Yuen AW, Group S. Lamotrigine substitution study: evidence for synergism with sodium valproate?. *Epilepsy research*. 1997;26(3):423-432.
28. Besag FM, Berry DJ, Pool F, Newbery JJ, Subel B. Carbamazepine toxicity with lamotrigine: pharmacokinetic or pharmacodynamic interaction?. *Epilepsia*. 1998;39(2):183-187.
29. Mani J. Combination therapy in epilepsy: what, when, how and what not. *J Assoc Physicians India*. 2013;61(8 Suppl):40.
30. French JA, Faught E. Rational polytherapy. *Epilepsia*. 2009;50:63-68.
31. Rowan AJ, Meijer JW, de Beer-Pawlikowski N, van der Geest P, Meinardi H. Valproate-ethosuximide combination therapy for refractory absence seizures. *Archives of neurology*. 1983;40(13):797-802.
32. Leach JP, Brodie M. Synergism with GABAergic drugs in refractory epilepsy. *Lancet (London, England)*. 1994;343(8913):1650.