

SMJERNICE ZA FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE EPILEPSIJE

Autori: radna skupina Hrvatske lige protiv epilepsije, Hrvatskog neurološkog društva, Hrvatske udruge za epilepsiju, Hrvatskog društva za EEG i kliničku neurofiziologiju HLZ-a, Referentnog Centra Ministarstva Zdravlja za epilepsiju, Referentnog Centra Ministarstva Zdravlja za preoperativnu obradu bolesnika s farmakorezistentnom epilepsijom i Referentnog centra Ministarstva Zdravlja za epilepsiju i konvulzivne bolesti razvojne dobi

UVOD

Epilepsija je najčešća kronična neurološka bolest, a ujedno i jedina koja se lijekovima može u potpunosti staviti pod kontrolu, odnosno uvesti u dugotrajnu ili trajnu remisiju. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije smatra se da u svijetu preko 65 milijuna ljudi živi s epilepsijom. U općoj populaciji aktivnu epilepsiju ima 5 – 10 osoba na 1000 stanovnika, a dijagnozu epilepsije dobije oko 2,4 milijuna ljudi godišnje. Prema procjenama, u Hrvatskoj oko 40 000 boluje od epilepsije. Smatra se da oko 10% ljudi diljem svijeta doživi jedan epileptički napadaj u životu.

Farmakološko liječenje epilepsija podrazumijeva primjenu antiepileptičkih lijekovima (AEL), a u oko 50% bolesnika postiže se remisija primjenom prvog AEL. U slijedećih 20-ak% bolesnika remisija se postiže zamjenskom monoterapijom ili kombinacijskom terapijom. Bolesnici koji unatoč uzimanju dva ili više adekvatnih AEL primjenjenih u adekvatnim dozama i dalje imaju napade, boluju od farmakorezistentnog oblika bolesti (farmakorezistentna epilepsija). Farmakorezistentni bolesnici su kandidati za neku od neurokirurških metoda liječenja, nakon koje se kod značajnog broja bolesnika postiže zadovoljavajuća kontrola bolesti, naravno uz nastavak uzimanja AEL kroz dulje vrijeme (moguće i doživotno). Općenito, bolest se smatra uvedenom u trajnu remisiju ukoliko je bolesnik bez napada 10 godina ili je 5 godina bez antiepileptičke terapije. Iako se ovakvi bolesnici mogu smatrati izliječenim, ovaj termin se izbjegava budući oni i dalje imaju veći rizik od zdrave populacije za ponovno javljanje epilepsije kasnije u životu. Stoga se po preporukama ILAE bolest smatra riješenom (*eng. solve*), a ne izliječenom.

RAZVOJ ANTIEPILEPTIKA (AEL)

Kao prvi učinkovit AEL smatra se kalijev bromid koji je 1857.g. opisan u Lancetu (Dr Edward Sieveking "Analyses of 52 cases of epilepsy observed by the author"). Nakon bromida, u upotrebu je početkom 20. stoljeća ušao i fenobarbital (PB, 1912.g.), koji se i dan danas primjenjuje diljem svijeta (poglavito u zemljama nižeg ekonomskog standarda) zbog svoje učinkovitosti i niske cijene. Fenitoin (PHT) se primjenjuje od 1938.g., primidon (PRM) od 1950.g., acetazolamid (AZM) od 1953.g., a etosuksimid (ESC, još i: ESX) od 1958.g. Karbamazepin (CBZ) je ušao u upotrebu 1963.g., a valproat (VPA) se široko koristi u liječenju epilepsije od 1967.g. do unazad desetak godina kada se njegova upotreba značajno smanjuje prvenstveno zbog dokazanog teratogenog djelovanja. Benzodiazepini (BZD) se koriste u liječenju epilepsije od njihove sinteze 1960.g, i to; diazepam (DZP) od 1961., klonazepam (CNZ, još i: CZM, CZP) od 1964., klobazam (CLB) od 1975., lorazepam (LZP) od 1977. i midazolam (MDZ, još i: MDL, MID) od 1990.g.

Nova era u liječenju epilepsija započinje devedesetih godina 20.stoljeća, upotrebom niza AEL „nove generacije“ čije su osnovne karakteristike manja toksičnost, manji broj nuspojava i bolja podnošljivost. Zonisamid (ZNS) i vigabatrin (VGB, još i: VIG) započinju se primjenjivati 1989.g., okskarbazepin (OXC) 1990.g., lamotrigin (LTG) 1991.g., felbamat (FEL, još i: FBM) i gabapentin (GBP) 1993.g., topiramamat (TPM, još i: TOP) 1996.g., tiagabin (TGB) 1997.g., levetiracetam (LEV) od 2000.g, stiripentol (STP) 2002.g., pregabalin (PGB) i rufinamid (RUF, još i: RFM) 2004 .g., lakozamid (LCM, još i: LAC) 2008.g., eslikarbazepin acetat (ESL) 2009.g., retigabin (RGB, još i: RTG) 2011.g. (povučen sa tržišta 2017.g.), perampanel (PER) 2012.g., brivaracetam (BRV) 2016.g., te kanabidiol (CBD) 2016. Obzirom na godinu kada su ušli u upotrebu (1989.g.), ove AEL opsolentno je nazivati "noviji", "nove generacije" i slično te se sada upotrebljava naziv moderni antiepileptici.

POČETAK LIJEČENJA (Osnovni principi farmakološkog liječenja epilepsija)

Antiepileptička farmakoterapija ima tri zadatka: kontrola napada, izbjegavanje nuspojava, održavanje ili obnavljanje kvalitete života. Preferira se primjena jednog AEL (monoterapija), kada god je to moguće.

Temelj uspješnog liječenja epilepsije je točno prepoznavanje vrste napada, odnosno ispravne dijagnoze epilepsije ili epileptičkog sindroma. Liječenje započinje primjenom jednog od AEL prve linije za dijagnosticirani oblik bolesti koji po svojim farmakološkim svojstvima najviše odgovara specifičnim karakteristikama svakog pojedinog bolesnika (dob, spol, komorbiditeti, komedikacija, profesija, životne navike i stil, intelektualni kapacitet i slično).

AEL se uvode postupno i sporo (eng. „start low - go slow“), odnosno započinje se malom dozom jednog lijeka te se doza postupno povećava do zadovoljavajućeg učinka (kontrola napada - učinkovita doza) ili javljanja nepodnošljivih nuspojava (maksimalna tolerabilna doza).

Ukoliko prvi lijek nije učinkovit ili ga bolesnik ne podnosi, preporuča se zamjenska monoterapija, i to alternativnim AEL prve linije ili eventualno AEL druge linije za dijagnosticirani oblik bolesti, ovisno o individualnim karakteristikama bolesnika i dijagnozi. Uvođenje zamjenskog AEL također mora biti postupno i sporo, a dinamika ukidanja neučinkovitog AEL ovisi o razlogu zamjene (neučinkovitost ili nuspojave) te o farmakološkim profilima oba AEL (moguće interakcije, potenciranje nuspojava ili toksičnosti i slično). Ukoliko je moguće, preporuča se postupno povišenje doze zamjenskog AEL do učinkovite ili maksimalne tolerabilne doze i potom postupno ukidanje prvog AEL. Tijekom zamjene AEL potreban je poseban oprez zbog moguće agravacije napada ili javljanja nuspojava. Iznimno, već u ovoj fazi liječenja može se primijeniti dvojna terapija, i to ako je prvi AEL pokazao djelomičnu učinkovitost, uvođenjem drugog AEL postignuta potpuna kontrola bolesti, a nakon ukidanja prvog AEL je došlo do ponovnog javljanja napada. Tada je racionalno ponovno vratiti u terapiju ukinut AEL i postupno ga titrirati do najniže učinkovite doze.

Ukoliko je i drugi AEL neučinkovit, može se postupno ukinuti ili prvi ili drugi lijek, ovisno o relativnoj učinkovitosti, nuspojavama te izboru slijedećeg AEL. Ukoliko su pokušaji monoterapije s dva ili više AEL neuspješni, potrebno je razmotriti kombinacijsku terapiju, odnosno istovremenu primjenu dva AEL. Istovremena primjena tri ili više AEL u principu se ne preporučuje, obzirom na niz mogućih nepovoljnih interakcija, potenciranja nuspojava i toksičnosti.

U slučaju daljnjeg neuspjeha raznih kombinacija politerapije, preporučljivo je vratiti se na terapijski oblik (monoterapija ili kombinacija) koji je pokazao najbolji omjer između redukcije broja napada i javljanja nuspojava.

Prilikom započinjanja liječenja, bolesnika treba obavijestiti o prognozi i mogućim ishodima bolesti, uključujući i SUDEP (iznenadna i neočekivana smrt u bolesnika s epilepsijom, eng. Sudden unexpected death in epilepsy patients), mogućim komplikacijama liječenja i potencijalnim nuspojavama odabranog AEL. Pažljivi razgovor o SUDEP-u doprinijet će boljoj suradljivosti bolesnika (pridržavanje danih uputa i redovito uzimanje AET). Također je vrlo je važno informirati bolesnika o životnim ograničenjima koje ova bolest nosi sa sobom dok se ne stavi pod kontrolu (upravljanje motornim vozilom, rukovanje opasnim alatima ili strojevima, noćni rad, rad na visini, za trakom i slično), zatim o preporučljivom životni stilu i navikama, prehrani, konzumaciji alkohola, planiranju trudnoće i slično. Tijekom razgovora potrebno je obratiti pozornost na psihološki profil bolesnika i mogući psihijatrijski komorbiditet te na destigmatizaciji bolesti. Nužno je upoznati bolesnika i obitelj s metodama samopomoći, postupcima ukoliko dođe do slijedećeg napadaja te rizičnim (provocirajućim) čimbenicima.

U bilo kojoj fazi liječenja, ukoliko je liječenje neuspješno, prije korekcije terapije (povišenje doze ili zamjena AEL), potrebno je voditi računa o slijedećem:

- Jesmo li postavili ispravnu dijagnozu?
- Jesmo li odabrali adekvatan AEL ?
- Jesmo li ga primjenili u adekvatnoj dozi?
- Uzima li bolesnik AEL kako je preporučeno?

Čest uzrok neučinkovitosti liječenja epilepsija je postavljanje krive dijagnoze, odnosno neprepoznavanje vrste napada, epileptičkog sindroma ili neepileptičkih napada. Stoga je nužno ponovno i temeljito uzimanje anamneze i heteroanamneze s detaljnim opisom prodroma, tijeka napada i životnih situacija u kojima se javljaju, a ponekad i video-EEG monitoriranje.

Adekvatan odabir AEL podrazumijeva usklađivanje farmakološkog profila AEL učinkovitog za postavljenju dijagnozu s individualnim karakteristikama bolesnika (tablica 1, tablica 3)

Neadekvatna primjena AEL rezultira neučinkovitošću ili nuspojavama koje se ne moraju nužno javiti adekvatnom primjenom lijeka. Subdoziranje AEL čest je razlog preranog odustajanje od pojedinog lijeka i krivog proglašavanje njegove neučinkovitosti. Optimalne terapijske ili maksimalne tolerabilne doze su individualne vrijednosti, ne mogu se unaprijed znati i ovise o utjecaju niza čimbenika, primjerice dobi, tjelesnoj težini, spolu, rasi, komorbiditetu, komedikaciji, genetskoj pozadini i drugima. Određuju se za svakog bolesnika pojedinačno, pažljivom i sporom titracijom lijeka. Kao pomoć mogu nam poslužiti definirane preporučljive terapijske i maksimalne dnevne doze te preporučljive serumske koncentracije za AEL koje koristimo. Valja imati na umu da ove unaprijed definirane vrijednosti nisu apsolutne, već označavaju raspon od kojeg primjena nižih doza ima manju vjerojatnost optimalnog učinka, i obrnuto, primjena viših doza ima veću vjerojatnost javljanja nuspojava. Serumske koncentracije AEL imaju veću pouzdanost u predviđanju ili određivanju uzroka sistemskih nuspojava, interakcija AEL i promjena bioraspodjelivosti, potvrde suradljivosti bolesnika, a vrlo su korisne prilikom titracije AEL tijekom trudnoće, poglavito ukoliko se „početne“ vrijednosti izmjere prije ili u samom početku trudnoće, a titracija lijeka kasnije usklađuje s kontrolnim mjerenjima tijekom trudnoće. Interindividualne razlike u propusnosti krvno mozgovne barijere za pojedine AEL rezultiraju različitim koncentracijama AEL u moždnom parenhimu, među bolesnicima s jednakom serumskom koncentracijom istog AEL. Ovim se djelom može objasniti varijacija doza i serumskih koncentracija potrebnih za kontrolu napada u različitim bolesnika i potreba individualne titracije AEL.

Neučinkovitost liječenja može biti posljedica loše suradljivosti bolesnika, a česti uzroci su zabuna, uzimanje AEL u krivoj dozi ili neredovito uzimanje lijeka. Stoga je nužno razjasniti način uzimanja preporučenog lijeka te izmjeriti koncentracije AEL u serumu.

KADA UVESTI AEL?

AET se uvodi nakon postavljanja dijagnoze epilepsije, međutim u kliničkoj praksi često se dvoji treba li uvesti antiepileptičku terapiju već nakon prvog epileptičkog napada. Dijagnoze epilepsije načelno se postavlja nakon javljanja dva ili više neprovocirana ili refleksna epileptička napada, koja su se dogodila u vremenskom razmaku duljem od 24 sata. Iznimno, dijagnoza se postavlja već nakon prvog napada ukoliko postoji velika vjerojatnost da će se napad ponoviti. Ovo se prvenstveno odnosi na bolesnike sa strukturalnim promjenama mozga (preboljeli moždani udar, infekcije SŽS-a, trama mozga, tumori, greške kortikalnog razvoja, hipokampalna skleroza i slično), bolesnike s neurološkim deficitom/poremećajem, EEG abnormalnostima te ukoliko se prvi napad dogodi u snu ili se postavlja dijagnoza epileptičkog sindroma. Odluka o uvođenju AEL mora biti temeljena informiranom analizom vjerojatnosti ponavljanja napadaja, posljedicama za bolesnika uslijed novih napada te koristima, ali i potencijalnoj štetnosti (nuspojave, toksičnost) odabranog AEL.

FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE POJEDINIH EPILEPTIČKIH NAPADAJA I NAJČEŠĆIH SINDROMA

Prilikom započinjanja liječenja, kao i nastavka uslijed neuspješnosti prethodne terapije, izbor AEL je individualan i ovisi o nizu čimbenika prikazanih u tablici 1.

Tablica 1. Čimbenici bitni za individualni odabir adekvatnog AEL

Lijek – specifični čimbenici	Bolesnik – specifični čimbenici	Regulatorno – specifični čimbenici
- Vrsta napada / epileptičkog sindroma - Učinkovitost/efektivnost	- Genetska pozadina - Spol - Dob	- Dostupnost AEL - Cijena AEL

<ul style="list-style-type: none"> - Nuspojave ovisne o dozi - Idiosinkratske nuspojave - Kronična toksičnost - Teratogenost - Karcinogeni potencijal - Farmakokinetika - Potencijalne interakcije s drugim lijekovima - Mehanizam djelovanja 	<ul style="list-style-type: none"> - Komedikacija - Komorbiditet - Zdravstveno osiguranje - Realitvno opće zdravlje - Sposobnost gutanja tableta/kapsula 	<ul style="list-style-type: none"> - Službene indikacije nadležnih regulatornih tijela
---	---	---

Načelno AEL dijelimo u dvije velike skupine; AEL širokog spektra s dokazanom učinkovitošću kod generaliziranih i žarišnih napada te užeg spektra koji bolju učinkovitost pokazuju u liječenju pojedinih vrsta napada (Tablica 2).

Tablica 2. Antiepileptici širokog i užeg spektra djelovanja

AEL širokog spektra djelovanja	AEL užeg spektra djelovanja
<p>Učinkoviti u liječenju žarišnih i većine generaliziranih napada:</p> <p>Natrijev valproat</p> <p>Levetiracetam</p> <p>Zonisamid</p> <p>Topiramet</p> <p>Fenobarbital</p> <p>Primidon</p> <p>Benzodijazepini</p> <p>Lamotrigin*</p> <p>Rufinamid*</p> <p>Felbamat*</p>	<p>Najbolja učinkovitost u liječenju žarišnih napada sa ili bez prelaska u bilateralne toničko-kloničke napade</p> <p>Karbamazepin</p> <p>Fenitoin</p> <p>Gabapentin</p> <p>Lakozamid</p> <p>Okskarbazepin</p> <p>Eslikarbazepin Acetat</p> <p>Pregabalin</p> <p>Tiagabin</p> <p>Vigabatrin</p> <p>Retigabin</p> <p>Perampanel</p>

	Brivaracetam Lamotrigin* Felbamat* Rufinamid*
	Najbolja učinkovitost u liječenju apsansa Etosuksimid

**po nekim autorima Lamotrigin, Felbamat i Rufinamid se svrstavaju u AEL užeg spektra djelovanja (najbolje djeluju na žarišne napade sa ili bez prelaska u bilateralne toničko-kloničke napade)*

NAPADI SA ŽARIŠNIM POČETKOM SA ILI BEZ PRELASKA U BILATERALNE TONIČKO-KLONIČKE NAPADE

Niz AEL dokazao je svoju učinkovitost u liječenju žarišnih napada.

- Lijekovi prvog izbora su: lamotrigin, levetiracetam, okskarbazepin, zonisamid, topiramet i karbamazepin.
- AEL drugog izbora su: lakozamid, pregabalin, gabapentin, eslikarbazepin acetat, natrijev valproat, fenobarbital i fenitoin.
- AEL trećeg izbora, rezervirani za dodatnu terapiju nakon neuspješne primjene više AEL su: tiagabin, vigabatrin, brivaracetam, klobazam, rufinamid, perampanel, acetazolamid i felbamat.

Ekspertno mišljenje: Uzimajući u obzir tolerabilnost, toksičnost i interakcijski potencijal, kao idealni AEL za većinu bolesnika u inicijalnoj monoterapiji žarišnih napada preporučuju se *lamotrigin, levetiracetam i okskarbazepin*. U slučaju neuspjeha jednog od ovih lijekova, preporuča se pokušati drugim iz ove skupine ili *zonisamidom, karbamazepinom, topiramatom, gabapentinom, pregabalinom, ili natrijevim valproatom*. Preferira se izbor AEL različitog mehanizma djelovanja. U slučaju više neuspješnih pokušaja, preporučuje se primjena *eslikarbazepina, tiagabina, vigabatrina, brivaracetama, perampanela, rufinamida ili klobazama*, te eventualno *acetazolamida ili felbamata**, prvenstveno kako dodatne terapije.

Karbamazepin je pojavom modernih antiepileptika izgubio prijašnje prvo mjesto u liječenju žarišnih napadaja, prvenstveno zbog inferiorne tolerabilnosti, pojačane

toksičnosti i interakcijskog potencijala (induktor jetrenih enzima). *Zonisamid* se rjeđe koristi u inicijalnoj monoterapiji žarišnih napada zbog mogućih kognitivnih nuspojava (manje izraženih nego kod topiramata), poglavito u višim dozama. Prednost mu je mogućnost uzimanja u jednoj dnevnoj dozi, te u bolesnika s komorbiditetom (pretilost, glavobolje). Dugačko vrijeme poluraspada daje mu prednost u slučaju propuštanja doze, a široki spektar u liječenju bolesnika sa žarišnim i generaliziranim napadima. *Topiramat* se također rijetko koristi u inicijalnoj monoterapiji zbog kognitivnih nuspojava i teratogenog potencijala. Prednost u bolesnika s komorbiditetom (pretilost, glavobolje) te u bolesnika sa žarišnim i generaliziranim napadima. *Lakozamid* je indiciran u žarišnim napadajima kao monoterapija i dodatna terapija, ali se rijetko koristi kao inicijalna monoterapija. Parenteralna formulacija daje mu prednost u odnosu na većinu drugih AEL obzirom na mogućnost kratkotrajne zamjene kada oralna primjena nije moguća te u liječenju epileptičkog statusa. Rijetko se koristi kao lijek prvog izbora u inicijalnoj terapiji. *Gabapentin* se češće koristiti kao dodatna terapija zbog dokazane inferiornosti u postmarketinškim studijama, a potencijalna prednost mu može biti u bolesnika s glavoboljom ili drugim bolnim sindromima kao komorbiditetom. Niski potencijal interakcija s ostalim lijekovima može biti prednost kod polipragmazije. *Pregabalin* ima sličan profil kao gabapentin, ali bolju bioraspoloživost neovisnu o dozi. Prednost u odnosu na gabapentin je jednostavnije titriranje i uzimanje. *Natrijev valproat* se rjeđe koristi zbog teratogenosti, nuspojava i interakcija s drugim lijekovima (inhibitor jetrenih enzima). *Eslikarbazepin acetat* prvenstveno se primjenjuje kao dodatna terapija iako je u EU registriran i kao inicijalna monoterapija u odraslih (u djece iznad 6 godina samo kao dodatna terapija). *Felbamat**, *fenobarbital* i *fenitoin* se primjenjuje samo iznimno zbog izražene toksičnosti.

**Oprez: moguća aplastična anemija i zatajenje jetre te druge ozbiljne nuspojave*

NAPADI S GENERALIZIRANIM TONIČKO – KLONIČKIM POČETKOM

- AEL prvog izbora u djece, muškaraca i žena u menopauzi: natrijev valproat*
- Alternativni lijek prvog izbora te lijek prvog izbora kod žena u generativnom razdoblju: levetiracetam[§], zonisamid, lamotrigin[§], topiramat*
- AEL drugog izbora: karbamazepin[§], okskarbazepin[§], fenobarbital.
- AEL trećeg izbora: perampanel, klobazam, gabapentin[§], vigabatrin[§], acetazolamid, fenitoin[§] te iznimno felbamat (zbog svoje toksičnosti)

*Oprez kod žena u generativnom razdoblju zbog teratogenog potencijala

§Napomena:

- Karbamazepin i okskarbazepin može agravirati apsanse, mioklone, toničko-kloničke i atoničke napade.
- Fenitoin, gabapentin, pregabalin i vigabatrin mogu agravirati apsanse i mioklone napade.
- Lamotrigin i levetiracetam mogu agravirati mioklone napade
- Tiagabin i anegdotalno natrijev valproat mogu agravirati apsans napade.

APSANS

- AEL prvog izbora su: etosuksimid ili natrij valproat*.
- Alternativni lijek prvog izbora je lamotrigin.
- AEL drugog izbora su: levetiracetam, zonisamid, topiramata, klobazam, klonazepam, ili acetazolamid.
- Karbamazepin, okskarbazepin, gabapentin, pregabalin, fenitoin, tiagabin i vigabatrin ne preporučuju se u liječenju apsansnih napada.

**Anegdotalni dokazi ukazuju na mogućnost agravacije apsansa natrijevim valproatom*

Ekspertno mišljenje: Etosuksimid je lijek prvog izbora za apsanse. Ukoliko postoji vjerojatnost javljanja i generaliziranih toničko kloničkih napada, prvi lijek izbora je natrij valproat. Lamotrigin je alternativni lijek prvog izbora budući je pokazao manju učinkovitost u liječenju apsans napada od etosuksimida i valproata. Ukoliko lijek prvog izbora nije učinkovit ili se javljaju nuspojave, može se razmotriti zamjenska monoterapija ili kombinacija dva od tri lijeka iz prve linije (ESC, VPA ili LTG). Ukoliko se napadi i dalje javljaju potrebno je razmotriti uvođenje zonisamida, levetiracetama, topiramata, klobazama ili klonazepama, najčešće kao dodatne terapije.

MIOKLONI NAPADAJI

- AEL prvog izbora: natrijev valproat, klonazepam.
- AEL drugog izbora: zonisamid, levetiracetam*,
- AEL trećeg izbora: topiramata, klobazam, piracetam, lamotrigin*

- Ne preporučuje se primjena: Karbamazepina, okskarbazepina, gabapentina, pregabalina, fenitoina, tiagabina i vigabatrina
- Za sada se ne preporučuje primjena lakozamida u liječenju mioklonih napada (postoje anegdotalna izvješća o učinkovitosti, ali i agravaciji mioklonih napada)

**Oprez: levetiracetam, lamotrigin mogu agravirati mioklone napade*

TONIČKI I ATONIČKI NAPADAJI

- AEL prvog izbora: natrijev valproat
- AEL drugog izbora: lamotrigin, zonisamid, topiramat
- AEL trećeg izbora: levetiracetam*, rufinamid, acetazolamid, klobazam, klonazepam, fenobarbital, primidon, felbamat
- Karbamazepin, okskarbazepin, gabapentin, pregabalin, tiagabin i vigabatrin se ne preporučuju u liječenju toničkih i atoničkih napadaja.

**anegdotalna izvješća sugeriraju agravaciju napada ili neučinkovitost levetiracetama u liječenju toničkih i atoničkih napada*

INFANTILNI SPAZMI

- Lijekovi prvog izbora: vigabatrin i ACTH
- Lijekovi drugog izbora: piridoksin, topiramat, zonisamid, levetiracetam, lamotrigin, natrijev valproat, sultiam, tiagabin, felbamat i everolimus*
- Okaskarbazepin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital i benzodijazepini se ne preporučuju u liječenju infatilnih spazama

**Napomena: everolimus za sada dozvoljen od FDA kao dodatna terapija za djecu stariju od 2 godine i odrasle u liječenju epileptičkih napada žarišnog početka povezanih s tuberoznom sklerozom*

Ekspertno mišljenje: nema dovoljno dokaza temeljem kontroliranih randomiziranih kliničkih studija o učinkovitosti pojedinih AEL ili drugih terapijskih opcija u liječenju infatilnih spazama. Lijekovi prvog izbora su ACTH ili vigabatrin, a u slučaju tuberozne sklerore, prednost se daje vigabatrinu. Kao alternativni lijek prvog izbora sugerira se prednizolon u visokim dozama. Tradicionalni antiepileptici većinom nisu pokazali učinkovitost, a anegdotalna izvješća sugeriraju učinkovitost valproata, topiramata, zonisamida, levetiracetama, lamotrigina, sultiana, tiagabina, felbamata i

okskarbazepina. Okskarbazepin je pokazao moguću indukciju spazama te se kao ni karbamazepin, fenitoin i fenobarbital ne preporuča u liječenju infatilnih spazama zbog agravacije napada. Benzodijazepini se također ne preporučaju zbog povećanog morbiditeta i mortaliteta (aspiracijska pneumonija), unatoč anegdotalnoj učinkovitosti. Everolimus, poglavito u kombinaciji s vigabatrinom, pokazao je visoku učinkovitost u liječenju epileptičkih napada povezanih s tuberoznom sklerozaom.

DRAVET SINDROM

- AEL prvog izbora: natrij valproat i klobazam
- AEL drugog izbora: topiramat, stiripentol, ketogena dijeta
- AEL trećeg izbora: levetiracetam, bromidi, zonisamid, kanabidiol
- Karbamazepin, okskarbazepin, lamotrigin, gabapentin, pregabalin, fenitoin, fenobarbital, tiagabin, rufinamid i vigabatrin se ne preporučuju u liječenju Dravetovog sindroma.

DOOSOV SINDROM (MIOKLONO-ASTATSKA EPILEPSIJA)

- AEL prvog izbora: natrij valproat
- AEL drugog izbora: etosuksimid, topiramat, zonisamid, levetiracetam*, lamotrigin*, ketogena dijeta,
- AEL trećeg izbora: klobazam, acetazolamid, sultiam, bromidi, rufinamid, felbamat
- Karbamazepin, okskarbazepin, eslikarbazepin, fenitoin i vigabatrin se ne preporučuju u liječenju Doosova sindroma

**oprez: mogu agravirati mioklone napade*

Napomena: Iako je upotrebu lamotrigina u liječenju epilepsija s mioklonim napadima preporučljivo izbjegavati, poglavito u Dravetovom sindromu, male doze lamotrigina u kombinaciji s valproatom pokazale su se učinkovite u liječenju Doosova sindroma.

LENNOX – GASTAUT SINDROM

- AEL prvog izbora: natrij valproat, lamotrigin, topiramat
- AEL drugog izbora: zonisamid, levetiracetam, klobazam, rufinamid
- AEL trećeg izbora: felbamat*, vigabatrin[§] i kanabidiol
- Karbamazepin, okskarbazepin, gabapentin, pregabalin, fenitoin, tiagabin i fenobarbital se ne preporučuju u liječenju Lennox – Gastautovog sindroma

* Felbamat se rijetko primjenjuje zbog toksičnosti (aplastična anemija, zatajenje jetre i drugo)

§ Primjenu vigabatrina treba razmotriti samo iznimno zbog retinalna toksičnost čime je ograničena dugotrajna primjena, a prije upotrebe potrebno je učiniti oftalmološki pregled te rutinske kontrole tijekom korištenja, kao i moguće agravacije apsansa i mioklonih napada

Napomena:

- Benzodijazepini mogu inducirati tonički status.
- Lakozamid može egzacerbirati mioklone, toničke i atoničke napada, ali može biti učinkovit u kupiranju žarišnih i generaliziranih toničko-kloničkih napada

Ekspertno mišljenje: Temeljem kontroliranih randomiziranih kliničkih studija nema dovoljno dokaza koji bi preferirali jedan AEL u odnosu na druge. Većina eksperata sugerira natrijev valproat kao lijek prvog izbora. Lamotrigin i topiramat se smatraju alternativnim lijekom prvog izbora ili prvom dodatnom terapijom. Rufinamid se preferira nad ostalim AEL druge linije u slučaju čestih atoničkih napada. U liječenju LGS često se primjenjuje rana kombinacija dva ili maksimalno tri AEL. Više autora sugerira ranu kombinaciju VPA i LTG, a anegdotalni izvještaj u literaturi sugerira učinkovitost kombinacije VPA, CLB i LEV. U slučaju neuspjeha može se razmotriti ketogena djeta, hormonska terapija, intravenski imunoglobulini i kirurška terapija (korpus kalozotomija i stimulator živca vagusa)

BENIGNA EPILEPSIJA S CENTROTEMPORALNIM ŠILJCIMA

- AEL prvog izbora: levetiracetam,
- AEL drugog izbora: zonisamid, topiramat, natrijev valproat, pregabalin, gabapentin, sultiam, lamotrigin, okskarbazepin, karbamazepin, klonazepam
- AEL trećeg izbora: lakozamid, eslikarbazepin, klobazam, fenobarbital, tiagabin i vigabatrin.

Ekspertno mišljenje: Iako se u neke djece može izbjeći upotreba AEL, općenita je preporuka uvođenje terapije. Nema dovoljno dokaza potkrijepljenih randomiziranim kliničkim studijama o superiornosti pojedinih AEL. Obzirom na farmakološki profil u novije vrijeme sugerira se levetiracetam kao AEL prvog izbora. Natrijev valproat se zbog farmakološkog profila više ne sugerira kao AEL prvog izbora. Kao racionalni

AEL drugog izbora sugerira se zonisamid, topiramat, sultiam, pregabalin i gabapentin, dok se lamotrigin, okskarbazepin i karbamazepin, unatoč učinkovitosti, primjenju s oprezom budući mogu aggravirati nove vrste napada.

PANAYIOTOPOULUSOV SINDROM (BENIGNA EPILEPSIJA DJEČJE DOBI S OKCIPITALNIM PAROKSIZMIMA)

- AEL prvog izbora: levetiracetam
- AEL drugog izbora: karbamazepin, lamotrigin, okskarbazepin, zonisamid, topiramat, natrijev valproat
- AEL trećeg izbora: lakozamid, gabapentin, pregabalin, eslikarbazepin, tiagabin, vigabatrin, fenobarbital.

Ekspertno mišljenje: U djece s rijetkim napadima može se izbjeći upotreba AEL. Nema dovoljno dokaza potkrijepljenih randomiziranim kliničkim studijama o superiornosti pojedinih AEL. Obzirom na farmakološki profil u novije vrijeme sugerira se levetiracetam kao AEL prvog izbora.

JUVENILNA MIOKLONA EPILEPSIJA

- AEL prvog izbora: natrijev valproat
- AEL drugog izbora: lamotrigin*, levetiracetam*, zonisamid, topiramat
- AEL trećeg izbora: klonazepam, klobazam, etosuksimid[§], acetazolamid, fenobarbital[¥], primidon[¥]
- Karbamazepin, okskarbazepin, gabapentin, pregabalin, tiagabin, fenitoin i vigabatrin se ne preporučuju u liječenju juvenilne mioklone epilepsije

Napomena:

**mogu aggravirati mioklone napade*

§ učinkovit u liječenju apsans napada

¥ u razvijenim zemljama gotovo je napuštena njihova primjena

RACIONALNA POLITERAPIJA

U liječenju epilepsija se preferira monoterapija kada god je to moguće. U slučaju dva neuspješna pokušaja monoterapije s adekvatno odabranim i primjenjenim AEL, preporuča se racionalna politerapija, odnosno istovremena primjena dva različita

AEL. Odabir kombinacija ovisi o individualni karakteristikama svakog pojedinog bolesnika, ali se načelno preferira kombinacija AEL različitih mehanizama djelovanja, prvog ili eventualno drugog izbora za postavljenju dijagnozu, niskog interakcijskog potencijala, različitog profila nuspojava i sinergističkog ili aditivnog djelovanja (tablica 3). Dokazi o sinergističkom djelovanju AEL su većinom na anegdotalnoj razini, ali se općenito kao najučinkovitija kombinacija natrijeva valproata i lamotrigina. Sinergističko djelovanje pokazale su kombinacije lamotrigina i topiramata, levetiracetama i okskarbazepina, levetiracetama i topiramata, karbamazepina i topiramata te neke druge na razini ekspertnih mišljenja.

Tablica 3. Osnovni farmakološki profil antiepileptika

Lijek	Glavni mehanizam djelovanja	Najvažnije nuspojave	Učinak na jetrene enzime	Izaziva interakcije s drugim lijekovima	Terapijske doze
					Maksimalne doze
Acetazolamid	Inhibitor karbonanhidraze	Acidoza, anoreksija, bubrežni kamenci, smanjen libido	Ne	Ne	Odrasli: 250 – 1000 mg Djeca: 250 - 750 mg/d
					Odrasli: 1000 mg Djeca: 750 mg/d
Eslikarbazepin acetat	Blokator Na ⁺ kanala	Vrtoglavica, pospanost, hiponatremija, nesanica, glavobolja, tremor, ataksija, poremećaji pažnje, poremećaji vida, mučnina, povraćanje, umor	Induktor (umjeren/slab) Inhibitor (slab) CYP2C19	Umjereno	Odrasli: 800 – 1600 mg Djeca: -
					Odrasli: 1600 mg Djeca: -
Etosuksimid	Blokator Ca ²⁺ kanala (T-tip kanala)	Osip, sedacija, mučnina, povraćanje, ataksija, štućanje, poremećaji spavanja, pospanost, hiperaktivnost	Ne	Ne	Odrasli: 750 – 1500 mg Djeca: 20 – 30 mg/kg
					Odrasli: 2000 mg Djeca: 40 mg/kg
Felbamat	Inhibitor NMDA glutamatnih receptora, GABA agonist	Anoreksija, gubitak tjelesne težine, mučnina, zatajenje jetre, purpura, aplastična anemija, umor, ataksija, smetnje vida, vrućica, umor, psihotične reakcije, nesanica, glavobolja	Inhibitor CYP2C19 Induktor (slab) CYP3A4	Da	Odrasli: 1200 – 3600 mg Djeca: 45 – 80 mg/kg
					Odrasli: 3600 mg Djeca: 80 mg/kg
Fenobarbital	Agonist GABA receptora	Kognitivne i druge neurotoksične, sedacija, ovisnost, supresija koštane srži, dvoslike, ataksija, osteopenija, Dupuytrenova kontraktura, metaboličke, Stevens-Johnsonov sindrom	Induktor CYP2B6 CYP2C CYP3A	Da	Odrasli: 30 – 180 mg Djeca: 3 mg/kg Metilfenobarbital: Odrasli: 200 – 400 mg Djeca: 5 – 15 mg/kg
					Odrasli: 180 mg Djeca: 8 mg/kg Metilfenobarbital: Odrasli: 600 mg Djeca: 15 mg/kg
Fenitoin	Blokator Na ⁺ kanala	Osteopenija, gingivalna hiperplazija, hirzutizam, hipotenzija, poremećaj srčane provodljivosti, hepatoksičnost, sedacija, ataksija, smetnje vida, Stevens-Johnsonov sindrom	Induktor CYP2B6 CYP2C CYP3A	Da	Odrasli: 100 – 400 mg Djeca: 6 - 8 mg/kg
					Odrasli: 500 mg Djeca: 10 mg/kg
Gabapentin	Blokator Ca ²⁺ kanala (P/Q tip kanala)	Porast tjelesne težine, periferni edemi, sedacija, vrtoglavica, mučnina, ataksija, povraćanje, umor, osteopenija, termor	Ne	Ne	Odrasli: 1800 – 3600 mg Djeca: 25 – 40 mg/kg
					Odrasli: 3600 mg Djeca: 40 mg/kg
Karbamazepin	Blokator Na ⁺ kanala	Hiponatremija, supresija koštane srži, hepatotoksičnost, ataksija, umor, smetnje vida, sedacija, osteopenija, poremećaj srčane provodljivosti, Stevens-Johnsonov sindrom	Induktor CYP2B6 CYP2C CYP3A CYP1A2	Da	Odrasli: 400 – 1800 mg Djeca: 10 - 20 mg/kg
					Odrasli: 2400 mg Djeca: < 35 mg/kg
Klobazam	Agonist GABA receptora		Ne	Minimalno	Odrasli: 10 – 30 mg Djeca: 0.25 – 1.0 mg/kg

		Vrtoglavica, smetnje vida, astenija, slabost, hipotonija, promjene ponašanja i raspoloženja, sedacija, ovisnost			Odrasli: 30 mg Djeca: 1.5 mg/kg
Klonazepam	Agonist GABA receptora	Vrtoglavica, smetnje vida, astenija, slabost, hipotonija, promjene ponašanja i raspoloženja, sedacija, ovisnost, hipersalivacija	Ne	Ne	Odrasli: 1 – 4 mg Djeca: 1- 3mg
					Odrasli: 6 mg Djeca: 3 mg
Lakozamid	Blokator Na ⁺ kanala (blokira sporu inaktivaciju)	Glavobolja, vrtoglavica, smetnje vida, mučnina, povraćanje, ataksija, nesanic, tremor, nistagmus, tinitus, astenija, umor, depresija, kognitivne smetnje, konstipacija, suha usta, pruritus, umor, pospanost	Inhibitor CYP2C19	Minimalno	Odrasli: 200 – 400 mg Djeca: -
					Odrasli: 600 mg Djeca: -
Lamotrigin	Blokator Na ⁺ kanala	Sedacija, ataksija, dvoslike, osteopenija, Stevens– Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, krvna diskrazija, glavobolja, mučnina, somnolencija, depresija, tremor, psihoza	Ne	Minimalno	Odrasli: 100 – 400 mg Djeca: 4.5 – 7.5 mg/kg
					Odrasli: 600 mg Djeca: 15 mg/kg
Levetiracetam	Modulator SV2A	Depresija, promjene ponašanja i raspoloženja, glavobolja, pospanost, vrtoglavica, astenija, dvoslike, nazofaringitis, kašalj, osip	Ne	Minimalno	Odrasli: 1000 – 3000 mg Djeca: 20 – 60 mg/kg
					Odrasli: 4000 mg Djeca: 60 mg/kg
Okskarbazepin	Blokator Na ⁺ kanala	Hiponatremija, glavobolja, vrtoglavica, pospanost, agitacija, umor, dvoslike, ataksija, tremor, smetnje memorije, smetenost, osip, alopecija, akne, porast tjelesne težine, mučnina, povraćanje, hipotireoza, pankreatitis, poremećaji srčane provodljivosti	Induktor CYP3A	Umjereno	Odrasli: 900 – 2400 mg Djeca: 30 – 50 mg/kg
			Inhibitor (slab) CYP2C19		Odrasli: 3000 mg Djeca: < 60 mg/kg
Perampanel	Selektivni antagonist AMPA glutamatnih receptora	Vrtoglavica, somnolencija, ozbiljne psihijatrijske nuspojave i promjene raspoloženja, smetenost, ataksija, dizartrija, smetnje vida, mučnina, povraćanje, porast tjelesne težine, umor	Induktor CYP3A	Da	Odrasli: 8 – 12 mg Djeca: -
					Odrasli: 12 mg Djeca: -
Piracetam	Nepoznat	Hiperkinezije, nervoza, porast tjelesne težine, vrtoglavica, mučnina, insomnija, agitacija, gastrointestinalni simptomi, osip Kratkoročno privremeno povećava kapacitete učenja i memorije!	Ne	Ne	Odrasli: 12 000 – 32 000 mg Djeca: -
					Odrasli: 32 000 mg Djeca: -
Pregabalin	Blokator Ca ²⁺ kanala (P/Q tip kanala)	Vrtoglavica, mučnina, smetnje govora, parestezije, smetnje vida, poremećaj raspoloženja, mišićni krampovi, insomnija, porast tjelesne težine, hipersalivacija, poremećaj okusa, neutropenija, rabdomioliza, bubrežno zatajenje, pankreatitis, srčana aritmija, rinitis, poremećaj menstrualnog ciklusa, hipertrofija grudi	Ne	Ne	Odrasli: 100 – 600 Djeca: -
					Odrasli: 600 mg Djeca: -
Primidon	Agonist GABA receptora	Mučnina, povraćanje, ataksija, dizartrija, kognitivne smetnje, promjene ponašanja, impotencija, megaloblastična anemija, nedostatak vitamina D i K, osteomalacija, Dupuytrenova kontraktura, abnormalnosti vezivnog tkiva, osip, ovisnost	Induktor CYP2B6 CYP2C CYP3A	Da	Odrasli: 500 – 1500 mg Djeca: 10 – 20 mg/kg
					Odrasli: 1500 mg Djeca: 20 mg/kg
Retigabin*	Agonist K ⁺ kanala (KCNQ2, KCNQ3)	Vrtoglavica, mučnina, somnolencija, astenija, slabost, smetnje memorije, parestezije, tremor, dizartrija, disfazija, mioklonus, anksioznost, psihoza, plava diskoloracija kože, usana, noktiju, retine, dizurične tegobe, suha usta, konstipacija, gubitak apetita i tjelesne težine, umor	Ne	Ne	Odrasli: 600 – 1200 mg Djeca: -
					Odrasli: 1200 mg Djeca: -
Rufinamid	Blokator Na ⁺ kanala	Glavobolja, vrtoglavica, somnolencija, mučnina, povraćanje, smetnje vida, ataksija, tremor, insomnija, aksioznost, osip, dijareja, dispepsija, konstipacija, anoreksija, rinitis, upala uha, umor, gubitak tjelesne težine	Slab induktor CYP3A4	Da	Odrasli: 2400 – 3200 mg Djeca: 20 – 45 mg/kg
					Odrasli: 3200 mg Djeca: 45 mg/kg
Stiripentol	Agonist GABA receptora (GABA _A receptori)	Vrtoglavica, mučnina, povraćanje, gubitak apetita, tjelesne težine, insomnija, hipotonija, distonija, agitiranost, agresija, hiperkinezije	Inhibitor	Da	Djeca: 100 mg/kg
					Djeca: 4000 mg/d
					Odrasli: -

Tiagabin	GABA agonist (blokira ponovnu pohranu GABA)	Vrtoglavica, umor, tremor, smetnje koncentracije, umor, emocionalna nestabilnost, konfuzija, nesanica, agresija, psihoza, dijareja, poremećaji vida, mučnina, simptomi slični gripi, nekonvulzivni epileptički status, koma	Ne	Minimalno	Odrasli: 30 – 45 mg Djeca: -
					Odrasli: 50 – 60 mg Djeca: -
Topiramata	Višestruki: GABA agonist (GABA _A receptori), Inhibitor AMPA i kainatnih glutamatnih receptora, Blokator Na ⁺ kanala, Blokator Ca ²⁺ kanala, Inhibitor karboanhidraze	Kognitivna oštećenja, gubitak tjelesne težine, bubrežni kamenci, teratogenost, diplopije, vrtoglavica, mučnina, povraćanje, osteopenija, parestezije, somnolencija, depresija, ataksija, tremor, atralgija, mialgija	Induktor CYP3A4 (iznad 200mg/d) Inhibitor (slab) CYP2C19	Umjereno	Odrasli: 75 – 400 mg Djeca: 5 – 9 mg/kg
					Odrasli: 600 mg Djeca: 9 mg/kg
Natrijev valproat	Višestruki: Blokator Na ⁺ kanala, GABA agonist, blokator Ca ²⁺ kanala Nepoznat	Teratogenost, porast tjelesne težine, tremor, alopecija, zatajenje jetre, supresija koštane srži, sedacija, dvoslike, mučnina, povraćanje, ataksija, Stevens– Johnsonov sindrom, hiperamonijemija (encefopatija), poremećaj menstrualnog ciklusa, PCOS, osteopenija, osteoporoza	Inhibitor CYP2C9 CYP2C19 CYP3A4	Da	Odrasli: 500 – 2500 mg Djeca 20 – 40 mg/kg
					Odrasli: 3000 mg Djeca: < 60 mg/kg
Vigabatrin	GABA agonist (Inhibitor GABA transaminaze)	Ireverzibilno oštećenje vidnog polja, somnolencija, smetnje govora, glavobolja, mučnina, parestezije, poremećaj pažnje i memorije, distonija, diskinezije, hipertoniya, depresija, psihoza, manija, paranoja, hipomanija, abdominalni bolovi, edemi, umor	Ne	Ne	Odrasli: 1000 – 3000 mg Djeca: 40 - 60 mg/kg
					Odrasli: 4000 mg Djeca: 100 mg/kg
Zonisamid	Blokator Na ⁺ kanala, Blokator Ca ²⁺ kanala, Inhibitor karboanhidraze GABA agonist	Anoreksija, agitacija, iritabilnost, depresija, ataksija, vrtoglavica, kognitivna oštećenja, somnolencija, insomnija, dvoslike, parestezije, tremor, gubitak tjelesne težine, rijetko maligni neuroleptički sindrom, mijastenički sindrom	Ne	Ne	Odrasli: 200 – 600 mg Djeca: 4 – 8 mg/kg
					Odrasli: 600 mg Djeca: 12 mg/kg

PRIMJENA ORIGINALNIH I GENERIČKIH AEL

Prilikom prve primjene lijeka nema razlika između korištenja originalnih ili generičkih lijekova. Tijekom titracije terapije i kasnije, nakon postizanja stabilne doze ili ukidanja terapije, strogo se ne preporučuje međusobna zamjena generičkih pripravaka, zbog mogućih velikih odstupanja u bioraspodjelivosti aktivne tvari, što značajno povećava rizik od javljanja nuspojava i relapsa (epileptičkih napada). Zamjena generika i originatora ili obrnuto, također se ne preporučuje osim iznimno, budući je rizik od nuspojava ili relapsa napada značajno manji.

PREPORUKE ZA UKIDANJE ANTIEPILEPTIČKE TERAPIJE

Ne postoje jasne i sigurne smjernice za ukidanje terapije, stoga se ova odluka donosi na individualnoj razini, u dogovoru s bolesnikom i njegovom obitelji uz informiranje o koristima i rizicima ukidanja AET. Rizik relapsa nakon ukidanja terapije je velik, a

najveći je tijekom smanjivanja doze i unutar godine dana od prestanka uzimanja AEL.

U donošenju odluke o ukidanju terapije potrebno je razmotriti slijedeće:

- **Duljina perioda bez napada** – što je period dulji manji je rizik od relapsa nakon ukidanja terapije. Ukidanje terapije ne treba razmatrati prije isteka perioda od minimalno 2 godine bez epileptičkih napada.
- **Dob bolesnika** – djeca općenito imaju manji rizik relapsa od odraslih. U odrasloj populaciji, manji rizik relapsa imaju bolesnici kod kojih je kompletna remisija nastupila prije 30. godine života.
- **Trajanje aktivne bolesti** – dulji period od početka bolesti do postizanja remisije i veća frekvencija napada povećavaju rizik od relapsa nakon ukidanja terapije.
- **Vrsta epileptičkih napada i etiologija** - miokloni napadi, žarišni napadi s prelaskom u bilateralne toničko kloničke napade, istovremena pojava više vrsta napada povezani su s povećanim rizikom od relapsa. Epileptički sindromi za koje je karakteristična spontana remisija primjerice dječja absans epilepsija i benigna epilepsija s centrotemporalnim šiljcima imaju manji rizik od relapsa, za razliku od juvenilne mioklone epilepsije i refleksnih epilepsija i epilepsija strukturalne etiologije koji imaju veliki rizik od relapsa.
- **Neurološki deficit** kao i **kognitivno oštećenje** (mentalna retardacija) povećavaju rizik od relapsa nakon ukidanja terapije.
- **Elektroencefalografija** – abnormalni EEG nalaz u trenutku ukidanja i neposredno nakon ukidanja povećavaju rizik od relapsa.
- **Duljina perioda redukcije terapije** - Nema jasnih preporuka od duljini perioda ukidanja. Dulji period ukidanja nosi manji rizik od relapsa. Terapija se ukida postupno i sporo, preporučljivo tijekom perioda ne kraćeg od 6 mjeseci, a često i duljeg. Ukoliko je bolesnik na politerapiji, treba ukidati jedan po jedan lijek postupno.
- **Stav bolesnika prema ukidanju terapije** – Odluka o ukidanju terapije donosi se u dogovoru s bolesnikom. Bolesniku je potrebno objasniti koristi i rizike ukidanja terapije te ga uputiti o životnim ograničenjima koja bi trebala trajati barem godinu dana nakon potpunog ukidanja terapije.

REFERENCE:

Abou-Khalil B. Levetiracetam in the treatment of epilepsy. Neuropsychiatr Dis Treat.

- 2008.;4(3):507–23.
- Abou-Khalil BW. Antiepileptic Drugs: CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. 2016.;22(1,):132–56.
- Afra P, Adamolekun B. Lacosamide treatment of juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*. 2012.;21(3):202–4.
- American Academy of Neurology (AAN) and American Epilepsy Society (AES). MANAGEMENT OF AN UNPROVOKED FIRST SEIZURE IN ADULTS. Summary of Evidence-based Guideline for CLINICIANS, 2015: 1-2.
- Arzimanoglou A, Ben-Menachem E, Cramer J, Glauser T, Seeruthun R, Harrison M. The evolution of antiepileptic drug development and regulation. *Epileptic Disorders*. 2010.;(1):3–15.
- Arzimanoglou A, Nordli D, Shinnar S, Holmes GL. A Review of the New Antiepileptic Drugs for Focal-Onset Seizures in Pediatrics: Role of Extrapolation. *Pediatric Drugs* [Internet]. 03. 2018. [citirano 02. 2018.]; Dostupno na: <http://link.springer.com/10.1007/s40272-018-0286-0>
- Asadi-Pooya AA. Lennox-Gastaut syndrome: a comprehensive review. *Neurological Sciences*. 2018.;39(3):403–14.
- Auvin S. Treatment of myoclonic seizures in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007.;3(6):729–34.
- Balestrini S, Francione S, Mai R, Castana L, Casaceli G, Marino D, i ostali. Multimodal responses induced by cortical stimulation of the parietal lobe: a stereo-electroencephalography study. *Brain*. 2015.;138(9):2596–607.
- Beghi E. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs: comparison of two recent guidelines. *The Lancet Neurology*. 2004.;3(10):618–21.
- Beghi E, Giussani G, Grosso S, Iudice A, Neve AL, Pisani F, i ostali. Withdrawal of antiepileptic drugs: Guidelines of the Italian League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2013.;54:2–12.
- Beghi E, Shorvon S. Antiepileptic drugs and the immune system: Antiepileptic Drugs and the Immune System. *Epilepsia*. 2011.;52:40–4.
- Belcastro V, Caraballo RH, Romeo A, Striano P. Early-onset absence epilepsy aggravated by valproic acid: a video-EEG report. *Epileptic Disorders*. 2013.;4:440–443.
- Beuchat I, Novy J, Rossetti AO. Newer Antiepileptic Drugs for Status Epilepticus in Adults: What’s the Evidence? *CNS Drugs*. 2018.;32(3):259–67.
- Birnbaum D, Koubeissi M. Unmasking of myoclonus by lacosamide in generalized epilepsy. *Epilepsy & Behavior Case Reports*. 2017.;7:28–30.
- Brigo F, Igwe SC. Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents. Cochrane Epilepsy Group. *Cochrane Database of Systematic*

Reviews. 2017.; 1-37

- Brodie MJ. Antiepileptic drug therapy the story so far. *Seizure*. 2010.;19(10):650–5.
- Brodie MJ. Modern management of juvenile myoclonic epilepsy. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2016.;16(6):681–8.
- Brodie MJ. Pharmacological Treatment of Drug-Resistant Epilepsy in Adults: a Practical Guide. *Current Neurology and Neuroscience Reports [Internet]*. 2016.16: 82
- Brodie MJ, French JA. Role of levetiracetam in the treatment of epilepsy. *Epileptic Disord*. 2003.;5 Suppl 1:S65-72.
- Brophy GM, Sarma A, Khandker N, Kurczewski L. Medical management of epileptic seizures: challenges and solutions. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2016.; 12: 467–485.
- Buechler RD, Buchhalter JR. Juvenile Absence Epilepsy Exacerbated by Valproic Acid. *Pediatric Neurology*. 2007.;36(2):121–4.
- Buoni S, Geronzi U, Orsi A, Hayek Y. Severe myoclonic epilepsy of infancy: Seizure reduction during adjunctive eslicarbazepine in two cases. *Epilepsy & Behavior Case Reports*. 2015.;4:38–40.
- Cavalleri GL, McCormack M, Alhusaini S, Chaila E, Delanty N. Pharmacogenomics and epilepsy: the road ahead. *Pharmacogenomics*. 2011.;12(10):1429–47.
- Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. *JAMA Neurology*. 2018.;75(3): 279-286.
- Cheng JY, French JA. Intelligent use of antiepileptic drugs is beneficial to patients: Current Opinion in Neurology. 2017.;30 (0):1-7.
- Coppola G, Piccorossi A, Operto FF, Verrotti A. Anticonvulsant drugs for generalized tonic-clonic epilepsy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 13. 2017.;18(9):925–36.
- Coppola G. Update on rufinamide in childhood epilepsy. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2011.;7: 399-407.
- Crawford P, Hall WW, Chappell B, Collings J, Stewart A. Generic prescribing for epilepsy. Is it safe? *Seizure*. 1996.;5(1):1–5.
- Cretin B, Hirsch E. Adjunctive antiepileptic drugs in adult epilepsy: how the first add-on could be the last. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2010.;11(7):1053–67.
- Cross JH. Topiramate monotherapy for childhood absence seizures: an open label pilot study. *Seizure*. 2002.;11(6):406–10.
- Das. An overview on antiepileptic drugs. *Drug Discoveries & Therapeutics*. 2012.; 6 (4): 178-193

- Davis J, Roberts R, Davidson DLW, Norman A, Ogston S, Grimshaw JM, i ostali. Implementation strategies for a Scottish national epilepsy guideline in primary care: results of the Tayside Implementation of Guidelines in Epilepsy Randomized (TIGER) trial. *Epilepsia*. 2004.;45(1):28–34.
- de Boer HM. Epilepsy stigma: Moving from a global problem to global solutions. *Seizure*. 2010.;19(10):630–6.
- Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, i ostali. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2017.;376(21):2011–20.
- Diaz A, Deliz B, Benbadis SR. The use of newer antiepileptic drugs in patients with renal failure. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2012.;12(1):99–105.
- Dickson M, Bramley TJ, Kozma C, Doshi D, Rupnow MFT. Potential drug-drug interactions with antiepileptic drugs in Medicaid recipients. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2008.;65(18):1720–6.
- Du C, Zheng F, Wang X. Exploring novel AEDs from drugs used for treatment of non-epileptic disorders. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2016.;16(4):449–61.
- Dulac O, Lasonde M, Sarnat HB, urednici. *Pediatric neurology*. Edinburgh (Handbook of clinical neurology); New York: Elsevier; 2013.
- Eadie MJ. Treating epilepsy in pregnant women. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2014.;15(6):841–50.
- Ekstein D, Tirosh M, Eyal Y, Eyal S. Drug interactions involving antiepileptic drugs: Assessment of the consistency among three drug compendia and FDA-approved labels. *Epilepsy & Behavior*. 2015.;44:218–24.
- Falco-Walter JJ, Scheffer IE, Fisher RS. The new definition and classification of seizures and epilepsy. *Epilepsy Research*. 2018.;139:73–9.
- Faught E, Szaflarski JP, Richman J, Funkhouser E, Martin RC, Piper K, i ostali. Risk of pharmacokinetic interactions between antiepileptic and other drugs in older persons and factors associated with risk. *Epilepsia*. 2018.;59(3):715–23.
- French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, i ostali. 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(8):1252–60.
- French JA, Gidal BE. Antiepileptic Drug Interactions. *Epilepsia*. 2000.;41(s8):30–6.
- Gayatri N, Livingston J. Aggravation of epilepsy by anti-epileptic drugs. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2006.;48(05):394.
- Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, Hirtz DG, Dlugos D, Masur D, i ostali. Ethosuximide, Valproic Acid, and Lamotrigine in Childhood Absence Epilepsy. *New England Journal*

- of Medicine. 2010.;362(9):790–9.
- Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, i ostali. ILAE Treatment Guidelines: Evidence-based Analysis of Antiepileptic Drug Efficacy and Effectiveness as Initial Monotherapy for Epileptic Seizures and Syndromes. *Epilepsia*. 2006.;47(7):1094–120.
- Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, i ostali. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013.;54(3):551–63.
- Go CY, Mackay MT, Weiss SK, Stephens D, Adams-Webber T, Ashwal S, i ostali. Evidence-based guideline update: Medical treatment of infantile spasms: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2012.;78(24):1974–80.
- Goldenberg MM. Overview of drugs used for epilepsy and seizures: etiology, diagnosis, and treatment. *P T*. 2010.;35(7):392–415.
- Golyala A, Kwan P. Drug development for refractory epilepsy: The past 25 years and beyond. *Seizure*. 2017.;44:147–56.
- Hanaya R, Arita K. The New Antiepileptic Drugs: Their Neuropharmacology and Clinical Indications. *Neurologia medico-chirurgica*. 2016.;56(5):205–20.
- Hancock EC, Cross JH. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane Epilepsy Group, Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; 2: 1-42
- Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. Treatment of infantile spasms. *Cochrane Epilepsy Group, Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2013; 6: 1-69
- Hansen RN, Campbell JD, Sullivan SD. Association between antiepileptic drug switching and epilepsy-related events. *Epilepsy & Behavior*. 2009.;15(4):481–5.
- Healthcare Improvement Scotland (HIS). SIGN: Diagnosis and management of epilepsy in adults: A national clinical guideline. 2015
- Henriksen O. An Overview of Benzodiazepines in Seizure Management. *Epilepsia*. 1998.;39(s1):2–6.
- Hughes JR. Benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes (BECTS): To treat or not to treat, that is the question. *Epilepsy & Behavior*. 2010.;19(3):197–203.
- Johannessen SI, Johannessen Landmark C. Antiepileptic Drug Interactions - Principles and Clinical Implications. *Current Neuropharmacology*. 2010.;8(3):254–67.
- Jerath NU, Lamichhane D, Jasti M, Yarlagadda V, Zilli E, Nazzal Y, i ostali. Treating Epilepsy in the Setting of Medical Comorbidities. *Current Treatment Options in Neurology [Internet]*. 2014: 16: 298.
- Johannessen Landmark C, Patsalos PN. Drug interactions involving the new second- and

- third-generation antiepileptic drugs. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2010.;10(1):119–40.
- Karlsson L, Wettermark B, Tomson T. Drug treatment in patients with newly diagnosed unprovoked seizures/epilepsy. *Epilepsy Research*. 2014.;108(5):902–8.
- Kaur H, Kumar B, Medhi B. Antiepileptic drugs in development pipeline: A recent update. *eNeurologicalSci*. 2016.;4:42–51.
- Kelley SA, Kossoff EH. Doose syndrome (myoclonic-astatic epilepsy): 40 years of progress: Doose Syndrome. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2010.;52(11):988–93.
- Kenyon K, Mintzer S, Nei M. Carbamazepine treatment of generalized tonic–clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy. *Seizure*. 2014.;23(3):234–6.
- Kim HL, Aldridge J, Rho JM. Clinical Experience With Zonisamide Monotherapy and Adjunctive Therapy in Children With Epilepsy at a Tertiary Care Referral Center. *Journal of Child Neurology*. 2005.;20(3):212–9.
- Kim SH, Lee JH, Ryu HW, Lim BC, Chae JH, Choi JE, i ostali. Short-term efficacy and tolerability of rufinamide adjunctive therapy in children with refractory generalised epilepsy. *Epileptic Disorders*. 2013.;(1):49–54.
- Knupp KG, Wirrell EC. Treatment Strategies for Dravet Syndrome. *CNS Drugs* [Internet]. 28. 2018. [citirano 02. 18.]; Dostupno na: <http://link.springer.com/10.1007/s40263-018-0511-y>
- Koubeissi M. Anticonvulsant Effects of Cannabidiol in Dravet Syndrome. *Epilepsy Currents*. 2017.;17(5):281–2.
- Krumholz A, Wiebe S, Gronseth GS, Gloss DS, Sanchez AM, Kabir AA, i ostali. Evidence-based guideline: Management of an unprovoked first seizure in adults: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 21. 2015.;84(16):1705–13.
- Kudo T, Nishida T, Yagi K. Discontinuation and Duration of Antiepileptic Drug Therapy: A Retrospective Study of Factors for Specific Epileptic Syndromes. *Epilepsia*. 2004.;45(s8):26–32.
- Lee JW, Dworetzky B. Rational Polytherapy with Antiepileptic Drugs. *Pharmaceuticals*. 2010.;3(8):2362–79.
- Lee SK. Old versus New: Why Do We Need New Antiepileptic Drugs? *J Epilepsy Res*. 2014.;4(2):39–44.
- Lerman-Sagie T, Watemberg N, Kramer U, Shahar E, Lerman P. Absence seizures aggravated by valproic acid. *Epilepsia*. 2001.;42(7):941–3.
- Lin Lin Lee V, Kar Meng Choo B, Chung Y-S, P Kundap U, Kumari Y, Shaikh MF. Treatment, Therapy and Management of Metabolic Epilepsy: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2018.;19(3):871: 1-20.

- Liu J, Wang L-N, Wang Y-P. Topiramate monotherapy for juvenile myoclonic epilepsy. Cochrane Epilepsy Group, Cochrane Database of Systematic Reviews 2017: 4: 1-43
- Liu Y-H, Wang X-L, Deng Y-C, Zhao G. Levetiracetam-associated aggravation of myoclonic seizure in children. *Seizure*. 2012.;21(10):807–9.
- Lu C, Zheng J, Cao Y. Carisbamate add-on therapy for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Epilepsy Group, urednik. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2016: 3: 1-7
- Luszczki JJ. Third-generation antiepileptic drugs: mechanisms of action, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacol Rep*. 2009.;61(2):197–216.
- Lyseng-Williamson KA. Levetiracetam: a review of its use in epilepsy. *Drugs*. 2011.;71(4):489–514.
- Magiorkinis E, Diamantis A, Sidiropoulou K, Panteliadis C. Highlights in the History of Epilepsy: The Last 200 Years. *Epilepsy Research and Treatment*. 2014.;2014:1–13.
- Maguire M, Marson AG, Ramaratnam S. Epilepsy (partial). *BMJ Clin Evid*. 2010.; 1-43.
- Maguire M, Singh J, Marson A. Epilepsy and psychosis: a practical approach. *Practical Neurology*. 2018.;18(2):106–14.
- Mantoan L, Walker M. Treatment Options in Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Current Treatment Options in Neurology*. 2011.;13(4):355–70.
- McTague A, Cross JH. Treatment of Epileptic Encephalopathies. *CNS Drugs*. 2013.;27(3):175–84.
- Michoulas A, Farrell K. Medical management of Lennox-Gastaut syndrome. *CNS Drugs*. 2010.;24(5):363–74.
- Moavero R, Marciano S, Graziola F, Curatolo P. Combined targeted treatment in early onset epilepsy associated with tuberous sclerosis. *Epilepsy & Behavior Case Reports*. 2016.;5:13–6.
- Montouris GD. Rational approach to treatment options for Lennox-Gastaut syndrome: Lennox-Gastaut Syndrome Treatment Options. *Epilepsia*. 2011.;52:10–20.
- Mueller A, Boor R, Coppola G, Striano P, Dahlin M, von Stuelpnagel C, i ostali. Low long-term efficacy and tolerability of add-on rufinamide in patients with Dravet syndrome. *Epilepsy & Behavior*. 2011.;21(3):282–4.
- Mula M. Third generation antiepileptic drug monotherapies in adults with epilepsy. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2016.;16(9):1087–92.
- Nelson GR. Management of infantile spasms. *Transl Pediatr* 2015.;4(4):260–70.
- Nevitt SJ, Sudell M, Tudur Smith C, Marson AG. Topiramate versus carbamazepine monotherapy for epilepsy: an individual participant data review. Cochrane Epilepsy Group, Cochrane Database of Systematic Reviews: 2016: 12: 1-59

- Nevitt SJ, Sudell M, Weston J, Tudur Smith C, Marson AG. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Epilepsy Group, Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2017; 7: 1-237
- Nevitt SJ, Tudur Smith C, Weston J, Marson AG. Lamotrigine versus carbamazepine monotherapy for epilepsy: an individual participant data review. *Cochrane Epilepsy Group, Cochrane Database of Systematic Reviews*: 2016: 11: 1-97
- NICE guidelines. Epilepsies: diagnosis and management, Clinical guideline. 11 January 2012. [Internet]: dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137>
- Panayiotopoulos CP. Idiopathic generalised epilepsies. U: *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment*,. Springer London; 2010; 377–421.
- Panayiotopoulos CP. Imitators of epileptic seizures. U: *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment* [Internet]. London: Springer London; 2010 97–134.
- Panayiotopoulos CP, Michael M, Sanders S, Valeta T, Koutroumanidis M. Benign childhood focal epilepsies: assessment of established and newly recognized syndromes. *Brain*. 21. 2008.;131(9):2264–86.
- Panebianco M, Prabhakar H, Marson AG. Rufinamide add-on therapy for refractory epilepsy. *Cochrane Epilepsy Group, Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018: 4: 1-43.
- Parisi P, Villa MP, Pelliccia† A, Rollo VC, Chiarelli F, Verrotti A. Panayiotopoulos syndrome: diagnosis and management. *Neurological Sciences*. 2007.;28(2):72–9.
- Park JT, Shahid AM, Jammoul A. Common Pediatric Epilepsy Syndromes. *Pediatric Annals*. 2015.;44(2):30–5.
- Patsalos PN. Drug Interactions with the Newer Antiepileptic Drugs (AEDs)—Part 1: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions Between AEDs. *Clinical Pharmacokinetics*. 2013.;52(11):927–66.
- Patsalos PN. Drug Interactions with the Newer Antiepileptic Drugs (AEDs)—Part 2: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions Between AEDs and Drugs Used to Treat Non-Epilepsy Disorders. *Clinical Pharmacokinetics*. 2013.;52(12):1045–61.
- Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BFD, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, i ostali. Antiepileptic drugs best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: A position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2008.;49(7):1239–76.
- Patsalos PN, Fröscher W, Pisani F, van Rijn CM. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia*. 2002.;43(4):365–85.
- Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. *Lancet Neurol*. 2003.;2(6):347–56.
- Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurol*. 2003.;2(8):473–81.

- Pernea M, Sutcliffe AG. Clobazam and its use in epilepsy. *Pediatric Reports*, 2016.;8(6516): 34-38.
- Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2006.;61(3):246–55.
- Perucca E, Tomson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *The Lancet Neurology*. 2011.;10(5):446–56.
- Piana C, Antunes N de J, Della Pasqua O. Implications of pharmacogenetics for the therapeutic use of antiepileptic drugs. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2014.;10(3):341–58.
- Podell M. Antiepileptic Drug Therapy and Monitoring. *Topics in Companion Animal Medicine*. 2013.;28(2):59–66.
- Pollard JR, Delanty N. ANTIEPILEPTIC DRUG INTERACTIONS: CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. 2007.;13:91–105.
- Rating D, Wolf C, Bast T. Sulthiame as monotherapy in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled study. Sulthiame Study Group. *Epilepsia*. 2000.;41(10):1284–8.
- Reimers A, Berg JA, Larsen Burns M, Brodtkorb E, Johannessen SI, Johannessen Landmark C. Reference ranges for antiepileptic drugs revisited: a practical approach to establish national guidelines. *Drug Design, Development and Therapy*. 2018.;12:271–80.
- Reiss WG, Oles KS. Acetazolamide in the Treatment of Seizures. *Annals of Pharmacotherapy*. 1996.;30(5):514–9.
- Révész D, Fröjd V, Rydenhag B, Ben-Menachem E. Estimating Long-Term Vagus Nerve Stimulation Effectiveness: Accounting for Antiepileptic Drug Treatment Changes: ACCOUNTING FOR AED TREATMENT CHANGES. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface 2018*. Dostupno na: <http://doi.wiley.com/10.1111/ner.12775>
- Riviello JJ, LaRoche SM, Sperling MR, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, i ostali. Treatment of Status Epilepticus: An International Survey of Experts. *Neurocritical Care*. 2013.;18(2):193–200.
- Rosati A, Ilvento L, Lucenteforte E, Pugi A, Crescioli G, McGreevy KS, i ostali. Comparative efficacy of antiepileptic drugs in children and adolescents: A network meta-analysis. *Epilepsia*. 2018.;59(2):297–314.
- Ruiz NV. Deciding When Less Is More: The Crossroads of Withdrawing Antiepileptic Drugs. *Epilepsy Currents*. 2018.;18(1):21–3.
- Sander, Ley & Brodie, MJ. Overview of established antiepileptic drugs. Duncan, JS and Sisodiya, SM and Smalls, JE, (eds.) *Epilepsy 2001: from science to patient.*; 2001
- Sankaraneni R, Lachhwani D. Antiepileptic Drugs—A Review. *Pediatric Annals*. 01. 2015.;44(2):e36–42.

- Sazgar M, Bourgeois BFD. Aggravation of Epilepsy By Antiepileptic Drugs. *Pediatric Neurology*. 2005.;33(4):227–34.
- Schmidt B. Clinical development of antiepileptic drugs in adults. *Neurotherapeutics*. 2007.;4(1):62–9.
- Schmidt D, Schachter SC. Drug treatment of epilepsy in adults. *BMJ*. 2014.;348:254–254.
- Schmidt D. Strategies to prevent overtreatment with antiepileptic drugs in patients with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2002.;52(1):61–9.
- Schmidt D, Sillanpää M. Stopping epilepsy treatment in seizure remission: Good or bad or both? *Seizure*. 2017.;44:157–61.
- Shields WD. Infantile Spasms: Little Seizures, BIG Consequences. *Epilepsy Currents*. 2006.;6(3):63–9.
- Shih JJ, Whitlock JB, Chimato N, Vargas E, Karceski SC, Frank RD. Epilepsy treatment in adults and adolescents: Expert opinion, 2016. *Epilepsy & Behavior*. 2017.;69:186–222.
- Shorvon SD, Bermejo PE, Gibbs AA, Huberfeld G, Kälviäinen R. Antiepileptic drug treatment of generalized tonic–clonic seizures: An evaluation of regulatory data and five criteria for drug selection. *Epilepsy & Behavior*. 2018.;82:91–103.
- Simoens S. Pharmacoeconomics of anti-epileptic drugs as adjunctive therapy for refractory epilepsy. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 2010.;10(3):309–15.
- Sisodiya SM. Valproate and childbearing potential: new regulations. *Practical Neurology*. 2018 0:1–3.
- Somerville ER. Some treatments cause seizure aggravation in idiopathic epilepsies (especially absence epilepsy). *Epilepsia*. 2009.;50:31–6.
- Stafstrom CE. Mechanisms of action of antiepileptic drugs: the search for synergy: *Current Opinion in Neurology*. 2010.;23(2):157–63.
- Stefan H, Theodore WH, *Epilepsy (Handbook of clinical neurology)*. Edinburgh ; New York: Elsevier; 2012.
- Stefanović S, Janković SM, Novaković M, Milosavljević M, Folić M. Pharmacodynamics and common drug-drug interactions of the third-generation antiepileptic drugs. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2018.;14(2):153–9.
- Stephen LJ, Brodie MJ. Pharmacotherapy of epilepsy: newly approved and developmental agents. *CNS Drugs*. 2011.;25(2):89–107.
- Strozzi I, Nolan SJ, Sperling MR, Wingerchuk DM, Sirven J. Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. *Cochrane Epilepsy Group, Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015: 2: 1-37
- Svalheim S, Sveberg L, Mochol M, Taubøll E. Interactions between antiepileptic drugs and

- hormones. *Seizure*. 2015.;28:12–7.
- Tan HJ, Martland TR, Appleton RE, Kneen R. Effectiveness and tolerability of zonisamide in children with epilepsy: A retrospective review. *Seizure*. 2010.;19(1):31–5.
- Tan HJ, Singh J, Gupta R, de Goede C. Comparison of antiepileptic drugs, no treatment, or placebo for children with benign epilepsy with centro temporal spikes. *Cochrane Epilepsy Group, Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014: 9: 1-42.
- Tang L, Ge L, Wu W, Yang X, Rui P, Wu Y, i ostali. Lamotrigine versus valproic acid monotherapy for generalised epilepsy: A meta-analysis of comparative studies. *Seizure*. 2017.;51:95–101.
- Vajda FJE, Eadie MJ. The clinical pharmacology of traditional antiepileptic drugs. *Epileptic Disord*. 2014.;16(4):395–408.
- van Rijckevorsel K. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome: overview and recent findings. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008.;4(6):1001–19.
- Veerapandiyan A, Singh P, Mikati MA. Possible induction of West syndrome by oxcarbazepine therapy in a patient with complex partial seizures. *Epileptic Disorders*. 2012.;(1):99–103.
- Verrotti A, Loiacono G, Di Sabatino F, Zaccara G. The adverse event profile of zonisamide: a meta-analysis. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2013; 128: 297–304
- Verrotti A, Scaparrotta A, Grosso S, Chiarelli F, Coppola G. Anticonvulsant drugs and hematological disease. *Neurological Sciences*. 2014.;35(7):983–93.
- Verrotti A, Cerminara C, Domizio S, Mohn A, Franzoni E, Coppola G, i ostali. Levetiracetam in absence epilepsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 008.;50(11):850–3.
- Wang Y, Goodfellow M, Taylor PN, Baier G. Dynamic Mechanisms of Neocortical Focal Seizure Onset. *Ermentrout B., PLoS Computational Biology*. 2014.;10(8): e1003787.
- Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, i ostali. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Epilepsy Group, Cochrane Database of Systematic Reviews*: 2016: 11: 1-347
- Wheless JW. Use of the mTOR inhibitor everolimus in a patient with multiple manifestations of tuberous sclerosis complex including epilepsy. *Epilepsy & Behavior Case Reports*. 2015.;4:63–6.
- Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord*. 2007.;9(4):353–412.
- Wheless JW, Sankar R. Treatment strategies for myoclonic seizures and epilepsy syndromes with myoclonic seizures. *Epilepsia*. 2003.;44 Suppl 11:27–37.
- Wilby J, Kainth A, Hawkins N, Epstein D, McIntosh H, McDaid C, i ostali. Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a

- systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2005.;9(15):1–157.
- Willems LM, Richter S, Watermann N, Bauer S, Klein KM, Reese J-P, i ostali. Trends in resource utilization and prescription of anticonvulsants for patients with active epilepsy in Germany from 2003 to 2013 — A ten-year overview. *Epilepsy & Behavior.* 2018.;83:28–35.
- Wirrell EC. Treatment of Dravet Syndrome. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques.* 2016.;43(S3):S13–8.
- Wirrell EC, Laux L, Donner E, Jette N, Knupp K, Meskis MA, i ostali. Optimizing the Diagnosis and Management of Dravet Syndrome: Recommendations From a North American Consensus Panel. *Pediatric Neurology.* 2017.;68:18-34.e3.
- Wirrell E, Sherman EMS, Vanmastrigt R, Hamiwka L. Deterioration in Cognitive Function in Children With Benign Epilepsy of Childhood With Central Temporal Spikes Treated With Sulthiame. *Journal of Child Neurology.* 008.;23(1):14–21.
- Yorns WR, Khurana DS, Carvalho KS, Hardison HH, Legido A, Valencia I. Efficacy of Lacosamide as Adjunctive Therapy in Children With Refractory Epilepsy. *Journal of Child Neurology.* 2014.;29(1):23–7.
- Zaccara G, Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic Disord.* 2014.;16(4):409–31.
- Zhuo C, Jiang R, Li G, Shao M, Chen C, Chen G, i ostali. Efficacy and Tolerability of Second and Third Generation Anti-epileptic Drugs in Refractory Epilepsy: A Network Meta-Analysis. *Scientific Reports*2017.7: 2535. Dostupno na: <http://www.nature.com/articles/s41598-017-02525-2>
- Table of Anti Epileptic Drugs (AEDs) used in the treatment of Epilepsy in Adults. Dostupno na: http://www.epilepsy.ie/assets/48/C824838E-D761-D5A2-840271758447404A_document/Table_of_Anti_Epileptic_Drugs_adults.pdf