

HRVATSKE SMJERNICE ZA FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE EPILEPSIJE

Bašić. S, Petelin Gadže Ž., Prpić I., Poljaković Z., Malenica M., Sporiš D., Jurić S., Gjergja Juraški R., Nanković S., Sabol Ž., Meštrovic M., Šulentić V., Šarić Sučić J, Marković I., Šušak Sporiš I., Đuranović V., Jurin M., Barišić N., Zavoreo I., Čolak Romić Z., Kovač Šižgorić M, Mrđen A., Shihabi Aleksić A., Čengić Lj., Bitunjac M., Čandrić M., Fajdetić D., Sruck A., Marčec R., Kostanjevec R., Vuković B., Cesarik M., Kerek V., Lojen G., Šapina L., Cindrić I., Smoljanac D., Papić S., Gržinčić T., Hlavati M., Penavin Kolarić D., Pejnović S., Novak N., Grbin M., Ivkić G.

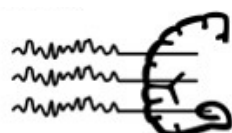
Radna skupina Hrvatske lige protiv epilepsije, Hrvatskog neurološkog društva HLZ-a, Hrvatskog društva za dječju neurologiju HLZ-a, Hrvatske udruge za epilepsiju, Hrvatskog društva za EEG i kliničku neurofiziologiju HLZ-a, Referentnog centra Ministarstva zdravstva za epilepsiju, Referentnog centra Ministarstva zdravstva za predoperativnu obradu bolesnika s farmakorezistentnom epilepsijom i Referentnog centra Ministarstva zdravstva za epilepsiju i konvulzivne bolesti razvojne dobi



HRVATSKO NEUROLOŠKO DRUŠTVO



HRVATSKO DRUŠTVO ZA DJEČJU NEUROLOGIJU
CROATIAN CHILD NEUROLOGY SOCIETY
HRVATSKO Dječji NEUROLOGIJSKI DRUŠTVO - CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION



Referentni centar ministarstva zdravlja
za preoperativnu obradu bolesnika s
farmakorezistentnom epilepsijom



Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske
za epilepsije i konvulzivne bolesti razvojne dobi

Zavod za dječju neurologiju i dječju psihijatriju - Klinika za pedijatriju - KBC Rijeka
Sveučilište u Rijeci - Medicinski fakultet

Sadržaj:

Sažetak.....	3
Uvod.....	4
Osnovni principi farmakološkog liječenja epilepsija.....	4
Početak liječenja.....	5
Kada započeti liječenje (kada uvesti AEL)?.....	5
Odabir inicijalnog AEL.....	5
Titracija AEL.....	5
Razgovor s bolesnikom.....	6
Nastavak liječenja u slučaju neuspjeha inicijalnog AEL.....	6
Reevaluacija i samoanaliza.....	6
Zamjenska monoterapija.....	8
Daljnja primjena AEL nakon drugog neuspješnog pokušaja:.....	8
Farmakološko liječenje pojedinih epileptičkih napadaja i najčešćih sindroma.....	9
Osnovne smjernice za izbor ael obzirom na tip napada ili sindrom.....	11
Preporuke odabira AEL u liječenju napada sa žarišnim početkom, sa ili bez prelaska u bilateralne toničko-kloničke napade..	11
Preporuke odabira AEL u liječenju generaliziranih toničko-kloničkih napada.....	13
Preporuke odabira AEL u liječenju apsansa.....	14
Preporuke odabira AEL u liječenju mioklonih napada.....	15
Preporuke odabira AEL u liječenju toničkih i atoničkih napada.....	16
Preporuke odabira AEL u liječenju infantilnih spazama.....	16
Preporuke odabira AEL u liječenju Dravetova sindroma.....	17
Preporuke odabira AEL u liječenju Doosova sindroma.....	18
Preporuke odabira AEL u liječenju Lennox – Gastaut sindroma.....	18
Preporuke odabira AEL u liječenju benigne epilepsije s centrotemporalnim šiljcima.....	19
Preporuke odabira AEL u liječenju benigne epilepsije dječje dobi s okcipitalnim paroksizmima (Panayiotopoulosov sindrom).....	20
Preporuke odabira AEL u liječenju juvenilne mioklone epilepsije.....	21
Racionalna politerapija.....	22
Primjena originalnih i generičkih AEL.....	25
Preporuke za ukidanje antiepileptičke terapije.....	25
Reference.....	26

SAŽETAK

Međunarodne smjernice za farmakološko liječenje epilepsija općenite su, sveobuhvatne i ne prepoznaju lokalne specifičnosti poput ekonomskih i tehničkih mogućnosti u pojedinim državama, dostupnosti pojedinih antiepileptika ili drugih metoda liječenja i slično. Stoga se nameće potreba izrade nacionalnih smjernica, čiji su zapravo temelj međunarodne smjernice Internacionalne lige protiv epilepsije. Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje epilepsija plod su suradnje svih relevantnih stručnih društava i referentnih centara u RH, na čelu s Hrvatskom ligom protiv epilepsije te Hrvatskim neurološkim i Hrvatskim društvom za dječju neurologiju Hrvatskog liječničkog zbora, a odražavaju aktualne socioekonomske i regulatorne specifičnosti u našoj zemlji, najnovije spoznaje farmakoloških profila i učinkovitosti pojedinih antiepileptika kao i ekspertna mišljenja. Antiepileptička terapija se uvodi nakon postavljanje dijagnoze epilepsije, stoga profilaktička primjena nije opravdana. Nakon postavljanja dijagnoze bolesnika moramo informirati o prognozi bolesti, mogućnostima liječenja i samopomoći, životnim ograničenjima te mogućim neželjenim događajima. Ciljevi farmakoterapije epilepsija su potpuna kontrola napada uz izbjegavanje nuspojava te održavanje ili obnavljanje kvalitete života. Preferira se monoterapija adekvatnog lijeka u adekvatnoj dozi. Izbor i titracija lijeka su individualne, a temelje se na smjernicama za liječenje pojedinih vrsta napada, karakteristikama bolesnika i regulatorno specifičnim čimbenicima. Nakon neuspjeha inicijalne monoterapije, potrebna je reevalucija anamnestičkih i dijagnostičkih podataka te potom postupna i spora zamjena antiepileptika. Racionalna politerapija podrazumijeva kombinaciju dva antiepileptika različitih mehanizama djelovanja, prvog ili eventualno drugog izbora za postavljenju dijagnozu, niskog interakcijskog potencijala, različitog profila nuspojava i sinergističkog ili aditivnog djelovanja. Zamjena generičkih ili originalnog i generičkog oblika lijeka nije preporučljiva, a poglavito nakon postizanja remisije ili prilikom uzimanja visokih doza lijeka. Ukidanje antiepileptičke terapije treba biti postupno i sporo, u slučaju politerapije jedan po jedan lijek, a u donošenju odluke o ukidanju, kao i o uvođenju antiepileptika, mora biti uključen bolesnik i njegova obitelj.

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.¹ U općoj populaciji aktivnu epilepsiju ima 5 – 10 osoba na 1000 stanovnika, a dijagnoza epilepsije postavi se u oko 2,4 milijuna ljudi godišnje.^{2,3} Prema procjenama, u Hrvatskoj oko 40 000 ljudi boluje od epilepsije. Također se smatra da oko 10% ukupne populacije diljem svijeta doživi jedan epileptički napad u životu.⁴

Farmakološko liječenje epilepsija podrazumijeva primjenu antiepileptičkih lijekova (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.^{5,6} Bolesnici koji unatoč uzimanju dva ili više adekvatno odabrana AEL primijenjena u adekvatnim dozama i nadalje imaju napade, boluju od farmakorezistentnog oblika bolesti (farmakorezistentna epilepsija).^{1,7} 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).^{8,9,10} 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 *International League Against Epilepsy* (ILAE) bolest smatra riješenom (*eng. solve*), a ne izliječenom.¹¹

OSNOVNI PRINCIPI FARMAKOLOŠKOG LIJEČENJA EPILEPSIJA

Antiepileptička farmakoterapija (AET) ima tri zadatka:

- kontrola napada,
- izbjegavanje nuspojava,
- održavanje ili obnavljanje kvalitete života.¹²

Preferira se primjena jednog AEL (monoterapija), kada god je to moguće.¹³

POČETAK LIJEČENJA

Kada započeti liječenje (kada uvesti AEL)?

- AET se uvodi nakon postavljanja dijagnoze epilepsije.
- Profilaktička primjena antiepileptika u principu nije opravdana.
- Dijagnoza 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, trauma mozga, tumori, greške kortikalnog razvoja, hipokampalna skleroza i slično), bolesnike s neurološkim deficitom ili poremećajem, EEG abnormalnostima te ukoliko se prvi napad dogodi u snu ili se postavlja dijagnoza epileptičkog sindroma.
- Odluka o uvođenju AEL mora biti temeljena procjenom vjerojatnosti ponavljanja napada, mogućih posljedica za bolesnika uslijed novih napada te koristima, ali i potencijalnoj štetnosti (nuspojave, toksičnost) odabranog AEL.
- Konačna odluka u uvođenju i odabiru AEL donosi se nakon informiranog razgovora s bolesnikom, uz njegov pristanak i suradnju.^{1,14,15}

Odabir inicijalnog AEL

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).^{16,17,18,19,20,21}

Titracija AEL

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 – minimalna učinkovita doza) ili javljanja nepodnošljivih nuspojava (maksimalna tolerabilna doza).^{16,22} Najčešće greške u titraciji su prebrzo povećanje doze, što može izazvati ozbiljne nuspojave i odustajanje od potencijalno učinkovitog lijeka, ili subdoziranje (prestanak titracije prije postizanja zadovoljavajućeg učinka ili nepodnošljivih nuspojava).

Razgovor s bolesnikom

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 te 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 destigmatizaciju bolesti. Nužno je upoznati bolesnika i njegovu obitelj s metodama samopomoći, postupcima ukoliko dođe do slijedećeg napadaja te rizičnim (provocirajućim) čimbenicima.^{7,3,23,24,25}

NASTAVAK LIJEČENJA U SLUČAJU NEUSPJEHA INICIJALNOG AEL

Reevaluacija i samoanaliza:

U bilo kojoj fazi liječenja, ukoliko je liječenje neuspješno, prije korekcije terapije potrebno je razmotriti slijedeće:

- ***Jesmo li postavili ispravnu dijagnozu?***

Postavljanje krive dijagnoze, odnosno neprepoznavanje vrste napada, epileptičkog sindroma ili neepileptičkih napada, čest je uzrok neuspješnog liječenja. Prvi korak je ponovno i temeljito uzimanje anamneze i heteroanamneze s detaljnim opisom predosjećaja, tijeka napada i životnih situacija u kojima se javljaju. Ukoliko je ovo nedovoljno, drugi korak je učiniti video-EEG monitoriranje.^{26,27,28}

- ***Jesmo li odabrali adekvatan AEL ?***

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

- ***Jesmo li ga adekvatno primijenili i u adekvatnoj dozi?***

Neadekvatna primjena AEL rezultira neučinkovitošću ili nuspojavama.²⁹ 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.^{30,31,32,33,34} 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.³⁵ Ipak, važno je imati na umu da ove unaprijed definirane vrijednosti nisu apsolutne i ne moraju nužno vrijediti za sve bolesnike. Dobivene su matematičkim izračunom učinka AEL u kliničkim studijama, a predstavljaju vjerojatan najučinkovitiji raspon doza za većinu bolesnika, međutim ne uvijek i za sve! Primjena nižih doza od preporučenog raspona ima manju vjerojatnost optimalnog učinka i obrnuto, primjena viših doza ima veću vjerojatnost javljanja nuspojava, ali to ne znači da se u nekih bolesnika optimalni učinak neće postići i pri nižim dozama, odnosno da će se u nekih bolesnika optimalni učinak postići tek primjenom viših doza od preporučenih (bez javljanja nuspojava). Stoga je titracija AEL i određivanje adekvatne doze lijeka za svakog pojedinog bolesnika doista individualna!^{34,35}

Serumske koncentracije AEL imaju veću pouzdanost u predviđanju ili određivanju uzroka nuspojava, zatim interakcija AEL i promjena bioraspodjelivosti te potvrde suradljivosti bolesnika. Izrazito su bitne za titraciju AEL tijekom trudnoće, kada je „početne“ vrijednosti potrebno izmjeriti neposredno prije ili u samom početku trudnoće, a kasnija titracija lijeka usklađuje s kontrolnim mjerenjima tijekom trudnoće, poglavito u trećem trimestru.^{36,37,38.}

Važno je napomenuti kako serumska koncentracija AEL ne odražava nužno i njegovu koncentraciju u moždanom parenhimu, odnosno na mjestu djelovanja. Zbog interindividualnih razlika u propusnosti krvno mozgovne barijere, koncentracije AEL u moždanom parenhimu mogu značajno varirati među bolesnicima s jednakim serumskim koncentracijama lijeka. Upravo stoga je klinički učinak lijeka (kontrola napada ili nuspojave), najbitniji parametar u određivanju adekvatne doze AEL za svakog pojedinog bolesnika.^{39, 40, 41.}

- ***Uzima li bolesnik AEL kako je preporučeno?***

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.^{16,29}

Ukoliko su odgovori na prethodna pitanja potvrdni, prelazi se na slijedeći korak:

Zamjenska monoterapija:

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.^{7,42} 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, toksičnosti i slično).^{17, 37, 43, 44} Ukoliko je moguće, preporuča se postupno povišenje doze zamjenskog AEL do učinkovite ili maksimalne tolerabilne doze, a potom postupno ukidanje prvog AEL. Tijekom zamjene AEL potreban je poseban oprez zbog moguće agravacije napada ili javljanja nuspojava.⁴⁵ 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 inicijalnog AEL dolazi do ponovnog javljanja napada. Tada je racionalno ponovno vratiti u terapiju ukinut AEL i postupno ga titrirati do najniže učinkovite doze.⁷

Daljnja primjena AEL nakon drugog neuspješnog pokušaja:

Ukoliko je i drugi AEL neučinkovit, racionalno je razmišljati o dvojnoj terapiji. Postupno se ukida prvi ili drugi odabrani AEL, ovisno o relativnoj učinkovitosti odnosno fazi titracije, nuspojavama te izboru slijedećeg AEL. Ukoliko su pokušaji monoterapije s dva ili više AEL neuspješni, potrebno je primijeniti 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 ovoj fazi preporučljivo je započeti predoperativnu obradu, odnosno uputiti bolesnika u tercijarni centar.

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.^{1, 7,37,42}

FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE POJEDINIH EPILEPTIČKIH NAPADA 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.^{1, 28, 46, 47, 48, 49.}

Tablica 1. Čimbenici bitni za individualni odabir adekvatnog AEL

Lijek – specifični čimbenici	Bolesnik – specifični čimbenici	Regulatorno – specifični čimbenici
<ul style="list-style-type: none"> - Vrsta napada ili epileptičkog sindroma - Učinkovitost/efektivnost - 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"> - Genetska pozadina - Spol - Dob - Komedikacija - Komorbiditet - Zdravstveno osiguranje - Relativno opće zdravlje - Sposobnost gutanja tableta/kapsula 	<ul style="list-style-type: none"> - Dostupnost AEL - Cijena AEL - 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).^{12, 50, 51.}

Tablica 2. Antiepileptici širokog i užeg spektra djelovanja

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

**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)*

OSNOVNE SMJERNICE ZA IZBOR AEL OBZIROM NA TIP NAPADA ILI SINDROM

- **Preporuke odabira AEL u liječenju napada sa žarišnim početkom, sa ili bez prelaska u bilateralne toničko-kloničke napade**

Uzimajući u obzir tolerabilnost, toksičnost i interakcijski potencijal, kao idealni AEL za većinu bolesnika u inicijalnoj monoterapiji žarišnih napada preporučuju se *levetiracetam*, *lamotrigin* i *okskarbazepin* (Tablica 3). U nekih bolesnika idealan inicijalni AEL može biti *zonisamid*, rjeđe *karbamazepin* ili *topiramat*.^{1, 28, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60} U slučaju neuspjeha jednog od ovih lijekova, preporuča se pokušati drugim iz ove skupine ili *lakozamidom*, *gabapentinom*, *pregabalinom* ili *natrijevim valproatom*.^{1, 28, 56, 57, 58, 60, 61.} U odabiru drugog AEL preferira se izbor lijeka s različitim mehanizmom djelovanja i različitim profilom nuspojava. 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.^{62, 63, 64, 65, 66, 67, 68.}

Tablica 3. Izbor AEL u liječenju žarišnih napada

NAPADI SA ŽARIŠNIM POČETKOM, sa ili bez prelaska u bilateralne toničko-kloničke napade	
AEL prvog izbora	levetiracetam, lamotrigin, okskarbazepin, zonisamid, topiramat i karbamazepin.
AEL drugog izbora	lakozamid, pregabalin, gabapentin, eslikarbazepin acetat, natrijev valproat, fenobarbital i fenitoin.
AEL trećeg izbora rezervirani za dodatnu terapiju nakon neuspješne primjene više AEL	tiagabin, vigabatin, brivaracetam, klobazam, rufinamid, perampanel, acetazolamid i felbamat.

Obrazloženje: *Karbamazepin* je pojavom modernih antiepileptika izgubio prijašnje prvo mjesto u liječenju žarišnih napadaja, prvenstveno zbog inferiorne tolerabilnosti, izraženije toksičnosti i interakcijskog potencijala (induktor jetrenih enzima).^{50, 51, 68, 69.} *Lamotrigin* ima povoljniji farmakološki profil od karbamazepina, ali je u postmarketinškim i „head-to-head“ studijama pokazao nešto slabiju učinkovitost.⁵³ *Levetiracetam* se zbog povoljnog farmakološkog profila i visoke učinkovitosti često koristi kao lijek prvog izbora u liječenju žarišnih, ali i generaliziranih napada, poglavito u razvijenijim zemljama EU. Njegova visoka

cijena bila je do nedavno glavni razlog rjeđe primjene u RH, ali dolaskom generičkih oblika cjenovno se izjednačio s karbamazepinom. Potreban je oprez zbog mogućih psihijatrijskih nuspojava.^{69, 70,71.} *Okskarbazepin* ima jednaku učinkovitost, ali nešto bolju podnošljivost od karbamazepina, s kojim dijeli spektar nuspojava^{57, 59, 60.} *Zonisamid* se u EU rjeđe koristi u inicijalnoj monoterapiji žarišnih napada vjerojatno zbog manjeg iskustva (u EU se primjenjuje od 2007.g.), ali i zbog mogućih kognitivnih nuspojava, poglavito u višim dozama. Ipak, kognitivne nuspojave su mu manje izražene nego kod topiramata. Jedini od modernih AEL, uz levetiracetam, ima najvišu razinu dokaza učinkovitosti u liječenju žarišnih napada u odraslih (ista razina dokaza za CBZ i PHT od tradicionalnih AEL). 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.^{50,72,73,74.} *Topiramat* se također rijetko koristi u inicijalnoj monoterapiji zbog kognitivnih nuspojava i teratogenog potencijala. Prednost ima u bolesnika s komorbiditetom (pretilost, glavobolje) te u bolesnika sa žarišnim i generaliziranim napadima.^{58,72,75} *Lakozamid* je indiciran u žarišnim napadima kao monoterapija i dodatna terapija, ali se još uvijek 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. Niski potencijal interakcija daje mu prednost u kombinacijskoj terapiji.^{76,77,78,79,80.} *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.^{50,72.} *Pregabalin* ima sličan profil kao gabapentin, ali bolju bioraspoloživost neovisnu o dozi. Prednost u odnosu na gabapentin je jednostavnije titriranje i uzimanje.^{50,72.} *Natrijev valproat* se rjeđe koristi zbog teratogenosti, nuspojava i interakcija s drugim lijekovima (inhibitor jetrenih enzima).^{50,62.} *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).^{50,77.} *Felbamat**, *fenobarbital* i *fenitoin* se primjenjuje samo iznimno zbog izražene toksičnosti.^{50,59,81,82.}

**Oprez: moguća aplastična anemija i zatajenje jetre te druge ozbiljne nuspojave*^{50,82.}

- **Preporuke odabira AEL u liječenju generaliziranih toničko-kloničkih napada**

Natrijev valproat je za većinu bolesnika još uvijek lijek prvog izbora u liječenju generaliziranih toničko-kloničkih napada (Tablica 4). Alternativni antiepileptici prvog izbora, u bolesnika kod kojih je kontraindicirana primjena valproata su levetiracetam[§], zonisamid[‡], lamotrigin[§], topiramata^{*}.^{83,84,85} Natrijev valproat treba izbjegavati u žena generativnom razdoblju zbog teratogenog potencijala te se u ovoj populaciji preferira levetiracetam ili lamotrigin.^{38,86,87,88} Potrebno je naglasiti da je lamotrigin, osim što je pokazao najmanji teratogeni potencijal, pokazao i slabiju učinkovitost od valproata u liječenju generaliziranih toničko-kloničkih napada.⁸⁹

Tablica 4. Izbor AEL u liječenju generaliziranih toničko-kloničkih napada

GENERALIZIRANI TONIČKO – KLONIČKI NAPADI	
AEL prvog izbora u djece, muškaraca i žena u menopauzi	natrijev valproat*
Alternativni AEL prvog izbora te lijek prvog izbora kod žena u generativnom razdoblju	levetiracetam [§] , zonisamid [‡] , lamotrigin [§] , topiramata*
AEL drugog izbora	karbamazepin [§] , okskarbazepin [§] , fenobarbital.
AEL trećeg izbora rezervirani za dodatnu terapiju nakon neuspješne primjene više AEL	perampanel, klobazam, gabapentin [§] , vigabatrin [§] , acetazolamid, fenitoin [§] te iznimno felbamat (toksičnost)

* *Oprez kod žena u generativnom razdoblju zbog teratogenog potencijala*

‡ *Za sada bez dovoljno podataka o teratogenom potencijalu u ljudi. Na animalnom modelu pokazao je teratogeni potencijal*

§ *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.*

Karbamazepin i okskarbazepin s oprezom se primjenjuju u liječenju generaliziranih toničko-kloničkih napada jer mogu agravirati apsanse, mioklone, atoničke, ali i same toničko-kloničke napade, dok se fenobarbital rjeđe primjenjuje zbog svoje toksičnosti, poglavito neuro- i

hepatotoksičnosti. Stoga ova tri AEL spadaju u lijekove drugog izbora, dok se perampanel, klobazam, gabapentin, vigabatrin, acetazolamid, fenitoin te iznimno i felbamat primjenjuju tek u slučaju neuspjeha AEL prvog i drugog izbora, odnosno spadaju u AEL trećeg izbora u liječenju generaliziranih toničko kloničkih napada.^{50,58,75,83,,90,91,92,93,94}

Napomena: Karbamazepin i okskarbazepin primjenjuju se s oprezom u liječenju generaliziranih toničko-kloničkih napada, odnosno općenito u liječenju idiopatskih generaliziranih epilepsija, budući mogu aggravirati ili čak precipitirati javljanje novih napada (apsanse, mioklone, toničko-kloničke i atoničke napade)^{91,92,95}

- **Preporuke odabira AEL u liječenju apsansa**

Etosuksimid je lijek prvog izbora za apsanse.^{27,28,96} Ukoliko postoji vjerojatnost javljanja i generaliziranih toničko kloničkih napada, prvi lijek izbora je natrijev valproat (Tablica 5). Pri primjeni valproata potrebno je voditi računa o njegovoj mogućoj agravaciji apsansa.^{97,98,99,100} 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).^{99,100} Ukoliko se napadi i dalje javljaju potrebno je razmotriti uvođenje zonisamida, levetiracetama, topiramata, klobazama, klonazepamama ili acetazolamida, najčešće kao dodatne terapije.^{84,98,99,100,101,102,103,104} U liječenju apsansa ne preporuča se primjena karbamazepina, okskarbazepina, gabapentina, pregabalina, fenitoina, tiagabina i vigabatrina, zbog moguće agravacije napada^{92,94,105,106}

Tablica 5. Izbor AEL u liječenju apsans napada

APSANS NAPADI	
AEL prvog izbora	etosuksimid ili natrijev valproat*
Alternativni AEL prvog izbora	lamotrigin
AEL drugog izbora	levetiracetam, zonisamid, topiramat, klobazam, klonazepam, ili acetazolamid
Ne preporučuju se	karbamazepin, okskarbazepin, gabapentin, pregabalin, fenitoin, tiagabin i vigabatrin

*Anegdotalni dokazi ukazuju na mogućnost agravacije apsansa natrijevim valproatom

- **Preporuke odabira AEL u liječenju mioklonih napada**

U liječenju mioklonih napada preferira se primjena natrijeva valproata kao AEL prvog izbora, poglavito ukoliko se u bolesnika javljaju i drugi tipovi generaliziranih napada (Tablica 6).^{55,57,61,83,90,93} Klonazepam se preporuča kao monoterapija prvog izbora ukoliko se radi o izoliranim mioklonim napadima. Kao dodatna terapija preporuča se u bolesnika kod kojih perzistiraju miokloni napadi nakon što su drugi oblici napada kupiranim ranije uvedenim AEL. Zonisamid i levetiracetam, bilo kao monoterapija ili dodatna terapija, AEL su drugog izbora, odnosno alternativni AEL prvog izbora kada primjena natrijeva valproata nije primjerena (žene u generativnom razdoblju).^{107,108} Topiramatom, klobazam, piracetam i lamotrigin primjenjuju se ukoliko su zakazali AEL prve i druge linije.^{109,110} Ne preporuča se primjena karbamazepina, okskarbazepina, gabapentina, pregabalina, fenitoina, tiagabina i vigabatrina zbog moguće agravacije napada. Levetiracetam i lamotrigin promjenju se s oprezom budući također mogu agravirati mioklone napade.^{92,94,111} Primjena Lakozamida za sada ne preporuča u liječenju mioklonih napada budući još nema dovoljno dokaza o njegovoj učinkovitosti te postoje anegdotalni dokazi o mogućoj agravaciji mioklonizama.^{112,113}

Tablica 6. Izbor AEL u liječenju mioklonih napada

MIOKLONI NAPADI	
AEL prvog izbora	natrijev valproat, klonazepam
AEL drugog izbora	zonisamid, levetiracetam*
AEL trećeg izbora	topiramatom, klobazam, piracetam, lamotrigin*
Ne preporučuju se	karmabazepin, okskarbazepin, gabapentin, pregabalin, fenitoin, tiagabin i vigabatin

*Oprez: levetiracetam, lamotrigin mogu agravirati mioklone napade

Napomena: Za sada se ne preporučuje primjena lakozamida u liječenju mioklonih napada (postoje anegdotalna izvješća o učinkovitosti, ali i agravaciji mioklonih napada)

- **Preporuke odabira AEL u liječenju toničkih i atoničkih napada**

Natrijev valproat je AEL prvog izbora u liječenju toničkih i atoničkih napada (Tablica 7).^{7,26,50} U slučaju njegova neuspjeha ili kontraindikacije, preporuča se pokušati zonisamidom, lamotriginom ili topiramatom. Ukoliko zakažu AEL prvog i drugog izbora, može se pokušati levetiracetamom, rufinamidom, acetazolamidom, klobazamom, klonazepamom, fenobarbitalom, primidonom, felbamatom i ketogenom djetom, uz napomenu kako anegdotalna izvješća ukazuju na moguću agravaciju napada levetiracetamom, odnosno njegovu neučinkovitost u liječenju toničkih i atoničkih napada.^{42,114,115} Ne preporuča se primjena karbamazepina, okskarbazepina, gabapentina, pregabalina, tiagabina i vigabatrina zbog moguće agravacije napada.^{51,101,105}

Tablica 7. Izbor AEL u liječenju toničkih i atoničkih napada

TONIČKI I ATONIČKI NAPADI	
AEL prvog izbora	natrijev valproat
AEL drugog izbora	lamotrigin, zonisamid, topiramatom
AEL trećeg izbora	levetiracetam*, rufinamid, acetazolamid, klobazam, klonazepam, fenobarbital, primidon, felbamatom
Ne preporučuju se	okskarbazepin, gabapentin, pregabalin, tiagabin i vigabatin

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

- **Preporuke odabira AEL u liječenju infantilnih spazama**

Nema dovoljno dokaza temeljem kontroliranih randomiziranih kliničkih studija o učinkovitosti pojedinih AEL ili drugih terapijskih opcija u liječenju infantilnih spazama. Lijekovi prvog izbora su ACTH ili vigabatin, a u slučaju tuberozne skleroze, prednost se daje vigabatinu (Tablica 8).^{51,116,117} Kao alternativni lijek prvog izbora sugerira se prednizolon u visokim dozama.¹⁰¹ Tradicionalni antiepileptici većinom nisu pokazali učinkovitost, a anegdotalna izvješća sugeriraju učinkovitost valproata, topiramata, zonisamida, levetiracetama, lamotrigina, sultiamina, tiagabina, felbamata i okskarbazepina.^{56,118,119} Okaskarbazepin je pokazao moguću indukciju spazama te se kao niti karbamazepin, fenitoin i fenobarbital ne preporuča u liječenju infantilnih spazama, zbog agravacije napada. Benzodijazepini se također ne preporučaju zbog povećanog morbiditeta i mortaliteta (aspiracijska pneumonija), unatoč

anegdotalnoj učinkovitosti.^{118,120,121} Everolimus, poglavito u kombinaciji s vigabatrinom, pokazao je visoku učinkovitost u liječenju epileptičkih napada povezanih s tuberoznom sklerozom.^{122,123}

Tablica 8. Izbor AEL u liječenju infantilnih spazama

INFANTILNI SPAZMI	
Lijekovi prvog izbora	vigabatrin i ACTH (<i>alternativno prednizolon</i>)
AEL drugog izbora	lamotrigin, zonisamid, topiramata
AEL trećeg izbora	piridoksin, topiramata, zonisamid, levetiracetam, lamotrigin, natrijev valproat, sultiam, tiagabin, felbamat i everolimus*
Ne preporučuju se	okskarbazepin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital i benzodijazepini

*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

- **Preporuke odabira AEL u liječenju Dravetova sindroma**

U liječenju Dravetova sindroma kao AEL prvog izbora preporučaju se natrijev valproat i klobazam (Tablica 9).^{124,125} U slučaju njihova neuspjeha, preporuča se primjena topiramata i stiripentola kao AEL drugog izbora, odnosno primjena ketogene dijeta.^{47,56,124}

Primjena levetiracetama, bromida, zonisamida i kanabidiolola, kao lijekova trećeg izbora, rezervirana je za primjenu ukoliko AEL prvog i drugog izbora zakažu.^{125,126,127} Ne preporuča se primjena karbamazepina, okskarbazepina, lamotrigina, gabapentina, pregabalina, fenitoina, fenobarbitala, tiagabina, rufinamida i vigabatrina, zbog moguće agravacije napada.^{118,128}

Tablica 9. Izbor AEL u liječenju Dravetova sindroma

DRAVET SINDROM	
AEL prvog izbora	natrijev valproat i klobazam
AEL drugog izbora	topiramata, stiripentol, ketogena dijeta
AEL trećeg izbora	levetiracetam, bromidi, zonisamid, kanabidiol
Ne preporučuju se	karbamazepin, okskarbazepin, lamotrigin, gabapentin, pregabalin, fenitoin, fenobarbital, tiagabin, rufinamid i vigabatrin

- **Preporuke odabira AEL u liječenju Doosova sindroma**

Lijek prvog izbora u liječenju Doosova sindroma je natrijev valproat (Tablica 10). U slučaju neuspjeha, preporuča se primjena etosuksimida, topiramata, zonisamida, levetiracetama, lamotrigina te ketogene dijeta.^{120,129} Levetiracetam i lamotrigin primjenju se s oprezom zbog moguće agravacije mioklonizama.⁹⁴ Premda se lamotrigin izbjegava u liječenju bolesnika s mioklonizmima, male doze lamotrigina u kombinaciji s natrijevim valproatom pokazale su se učinkovite u liječenju Doosova sindroma.¹²⁹ Kao AEL trećeg izbora, u slučaju neuspjeha prve dvije linije, preporuča se klobazam, acetazolamid, sultiam, bromidi, rufinamid ili felbamat.^{63,65,120,129} Karbamazepin, okskarbazepin, eslikarbazepin, fenitoin i vigabatrin se ne preporučuju u liječenju Doosova sindroma⁹⁴

Tablica 10. Izbor AEL u liječenju Doosova sindroma

DOOSOV SINDROM (MIOKLONO-ASTATSKA EPILEPSIJA)	
AEL prvog izbora	natrijev valproat
AEL drugog izbora	etosuksimid, topiramat, zonisamid, levetiracetam* lamotrigin*, ketogena dijeta
AEL trećeg izbora	klobazam, acetazolamid, sultiam, bromidi, rufinamid, felbamat
Ne preporučuju se	karbamazepin, okskarbazepin, eslikarbazepin, fenitoin i vigabatrin

**Oprez: mogu agravirati mioklone napade*

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

- **Preporuke odabira AEL u liječenju Lennox – Gastaut sindroma**

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 (Tablica 11). Lamotrigin i topiramat se smatraju alternativnim lijekom prvog izbora ili prvom dodatnom terapijom.^{56,101,120} AEL drugog izbora su zonisamid, levetiracetam, klobazam, rufinamid.^{70,120,130} U slučaju čestih atoničkih napada, preferira se primjena rufinamida nad ostalim AEL drugog izbora.^{130,131,132} 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.^{133,134,135}

Felbamat, vigabatrin i kanabidiol se rijetko ili gotovo iznimno primjenjuju i spadaju u AEL trećeg izbora u liječenju Lennox – Gastaut sindroma, rezerviranu za teške i izrazito refraktorne slučajeve.^{135,136,137,138} U slučaju neuspjeha primjene AEL, može se razmotriti ketogena dijeta, hormonska terapija, intravenski imunoglobulini i kirurška terapija (korpus kalozotomija i stimulator živca vagusa)^{132,135}. Karbamazepin, okskarbazepin, gabapentin, pregabalin, fenitoin, tiagabin i fenobarbital se ne preporučuju u liječenju Lennox – Gastautovog sindroma^{133,135,136}. Lakozamid može egzacerbirati mioklone, toničke i atoničke napada, ali može biti učinkovit u kupiranju žarišnih i generaliziranih toničko-kloničkih napada.¹³⁵ Benzodijazepini se također primjenjuju s oprezom jer mogu inducirati tonički status¹³³

Tablica 11. Izbor AEL u liječenju Lennox – Gastaut sindroma

LENNOX – GASTAUT SINDROM	
AEL prvog izbora	natrijev valproat, lamotrigin, topiramamat
AEL drugog izbora	zonisamid, levetiracetam, klobazam, rufinamid
AEL trećeg izbora	felbamat*, vigabatrin [§] i kanabidiol
Ne preporučuju se	karbamazepin, okskarbazepin, gabapentin, pregabalin, fenitoin, tiagabin i fenobarbital

* 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.

- **Preporuke odabira AEL u liječenju benigne epilepsije s centrottemporalnim šiljcima**

Iako se u neke djece može izbjeći upotreba AEL, općenita je preporuka uvođenje antiepileptičke terapije (Tablica 12). Nema dovoljno dokaza potkrijepljenih randomiziranim kliničkim studijama o superiornosti pojedinih AEL.^{139,140,141,142} Obzirom na farmakološki profil u novije vrijeme sugerira se levetiracetam kao AEL prvog izbora.^{70,140,143,144} Natrijev valproat se zbog farmakološkog profila više ne sugerira kao AEL prvog, već drugog izbora. Osim njega, u AEL drugog izbora spadaju zonisamid, topiramamat, natrijev valproat, pregabalin, gabapentin,

sultiam, lamotrigin, okskarbazepin, karbamazepin, klonazepam. Kao racionalni AEL drugog izbora preferira se pregabalin, gabapentin, zonisamid, topiramat i sultiam, dok se lamotrigin, okskarbazepin i karbamazepin primjenjuju s oprezom unatoč učinkovitosti, budući mogu aggravirati nove vrste napada.^{139,140,142,145,146} AEL trećeg izbora su lakozamid, eslikarbazepin, klobazam, fenobarbital, tiagabin i vigabatrin.²³

Tablica 12. Izbor AEL u liječenju benignne epilepsije s centrotemporalnim šiljcima

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

- **Preporuke odabira AEL u liječenju benigne epilepsije dječje dobi s okcipitalnim paroksizmima (Panayiotopoulosov sindrom)**

U djece s rijetkim napadima može se izbjeći upotreba AEL. Nema dovoljno dokaza potkrijepljenih randomiziranim kliničkim studijama o superiornosti pojedinih AEL.^{147,148} Obzirom na farmakološki profil u novije vrijeme sugerira se levetiracetam kao AEL prvog izbora. AEL drugog izbora su karbamazepin, lamotrigin, okskarbazepin, zonisamid, topiramat i natrijev valproat^{147,149} U slučaju neuspjeha, kao AEL trećeg izbora preporučaju se lakozamid, gabapentin, pregabalin, eslikarbazepin, tiagabin, vigabatrin ili fenobarbital.²³

Tablica 13. Izbor AEL u liječenju Panayiotopoulosova sindroma

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

- **Preporuke odabira AEL u liječenju juvenilne mioklone epilepsije**

Natrijev valproat je lijek prvog izbora u liječenju juvenilne mioklone epilepsije.^{23,150} Natrijev valproat se ne preporuča kod djevojaka i žena u generativnom razdoblju (uključujući i djevojčice koje će vjerojatno trebati terapiju u generativnoj dobi), osim u slučajevima neučinkovitosti drugih AEL ili primjene adekvatne kontracepcije. Kao AEL drugog izbora, odnosno alternativni AEL prvog izbora, kada primjena natrijeva valproata nije primjerena, preporučaju se lamotrigin, levetiracetam, zonisamid i topiramata. Lamotrigin i levetiracetam mogu agravirati mioklonizme, levetiracetam, zonisamid i topiramata slabije djeluju na apsanse, topiramata ima nepovoljniji farmakološki profil i veći teratogeni potencijal.^{99,108,109,110,111,150} Kao AEL trećeg izbora preporučaju se klonazepam, klobazam, etosuksimid, acetazolamid, fenobarbital i primidon. Etosuksimid je učinkovit u liječenju apsansa, klonazepam mioklonih napada, a primjena fenobarbitala i primidona gotovo je napuštena u razvijenim zemljama zbog nepovoljnog farmakološkog profila.^{23,107,108,110} Ne preporuča se primjena karbamazepina, okskarbazepina, gabapentina, pregabalina, fenitoina, tiagabina i vigabatrina zbog moguće agravacije napada.^{28,151,152,153}

Tablica 14. Izbor AEL u liječenju juvenilne mioklone epilepsije

JUVENILNA MIOKLONA EPILEPSIJA	
AEL prvog izbora	natrijev valproat
AEL drugog izbora	lamotrigin*, levetiracetam*, zonisamid, topiramata
AEL trećeg izbora	klonazepam, klobazam, etosuksimid [§] , acetazolamid, fenobarbital [¥] , primidon [¥]
Ne preporučuju se	karbamazepin, okskarbazepin, gabapentin, pregabalin, fenitoin, tiagabin i vigabatin

*mogu agravirati mioklone napade

[§] učinkovit u liječenju apsans napada

[¥] u razvijenim zemljama gotovo je napuštena njihova primjena

RACIONALNA POLITERAPIJA

U liječenju epilepsija preferira se monoterapija kada god je to moguće. U slučaju dva neuspješna pokušaja monoterapije s adekvatno odabranim i primijenjenim AEL, preporuča se racionalna politerapija, odnosno istovremena primjena dva različita AEL.^{7,13,50,154}

Odabir kombinacija ovisi o individualnim karakteristikama svakog pojedinog bolesnika, ali se načelno preferiraju kombinacije AEL različitih mehanizama djelovanja, prvog ili eventualno drugog izbora za postavljenju dijagnozu, niskog interakcijskog potencijala, različitog profila nuspojava i sinergističkog ili aditivnog djelovanja (Tablica 15).^{7,12,17,18,26}

Dokazi o sinergističkom djelovanju AEL većinom su dobiveni na animalnom modelu, dok su u ljudi najčešće na anegdotalnoj razini. Kao najučinkovitija kombinacija navode se natrijev valproat i lamotrigin.^{7,155,156} Sinergističko djelovanje pokazale su također kombinacije lamotrigina i topiramata, levetiracetama i okskarbazepina, levetiracetama i topiramata, karbamazepina i topiramata te neke druge na niskoj razini dokaza.^{157,158,159}

Tablica 15. 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 – 3600mg 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	Porast tjelesne težine, periferni edemi, sedacija, vrtoglavica, mučnina, ataksija,	Ne	Ne	Odrasli: 1800 – 3600mg Djeca: 25 – 40 mg/kg

	(P/Q tip kanala)	povraćanje, umor, osteopenija, tremor			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	Vrtoglavica, smetnje vida, astenija, slabost, hipotonija, promjene ponašanja i raspoloženja, sedacija, ovisnost	Ne	Minimalno	Odrasli: 10 – 30 mg Djeca: 0.25 – 1.0 mg/kg
					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, nesanicna, 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 Inhibitor (slab) CYP2C19	Umjereno	Odrasli: 900 – 2400 mg Djeca: 30 – 50 mg/kg
					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 – 3200mg 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: -
Topiramid	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 (encefaopatija), 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, hipertonijska, 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	Minimalno	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 (uvođenja u terapiju), nema razlike između korištenja originalnih ili generičkih lijekova.^{160,161}
- Tijekom titracije terapije i kasnije, nakon postizanja stabilne doze ili ukidanja terapije, strogo se **ne preporučuje** međusobna zamjena generičkih pripravaka, zbog mogućih velikih odstupanja (do 45%) parametara bioraspodjelivosti aktivne tvari, čime se značajno povećava rizik od javljanja nuspojava ili relapsa (epileptičkih napada).^{162,163,164,165}
- Zamjena generika i originatora ili obrnuto, također se ne preporučuje.^{163,165}
- Iznimno, u slučaju neophodne zamjene AEL (nedostupnost na tržištu i sl.), preporuča se zamjena generičkog u originalni oblik lijeka ili obrnuto, budući je rizik od nuspojava ili relapsa napada u ovom slučaju manji nego pri međusobnoj zamjeni dva generička oblika AEL (moguća odstupanja parametara bioraspodjelivosti aktivne tvari do 25%).^{160,162}

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.^{4,166,167,168} U donošenju odluke o ukidanju terapije potrebno je razmotriti slijedeće:

- **Duljina perioda bez napada** – što je ovaj 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.^{166,167,169}
- **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.^{167,170}
- **Trajanje aktivne bolesti** – dulji period od početka bolesti do postizanja remisije i veća frekvencija napada povećavaju rizik od relapsa nakon ukidanja terapije.^{170,171}
- **Vrsta epileptičkih napada i etiologija** - miokloni napadi, žarišni napadi s prelaskom u bilateralne toničko kloničke napade te 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, refleksnih epilepsija i epilepsija strukturalne etiologije, koji imaju veliki rizik od relapsa.^{170,171}

- **Neurološki deficit** kao i **kognitivno oštećenje** (mentalna retardacija) povećavaju rizik od relapsa nakon ukidanja terapije.^{4,172,173}
- **Elektroencefalografija** – abnormalni EEG nalaz u trenutku ukidanja i neposredno nakon ukidanja povećavaju rizik od relapsa.^{166,172,173,174}
- **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.^{173,175}
- **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.^{4,175}

REFERENCE:

1. Schmidt D, Schachter SC. Drug treatment of epilepsy in adults. *BMJ* 2014;348:g254–g254.
2. Davis J, Roberts R, Davidson DLW i sur. 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;45:28–34.
3. Thurman DJ, Beghi E, Begley CE i sur. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia* 2011;52(7):2–26.
4. Perucca E, Tomson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *Lancet Neurol* 2011;10:446–56.
5. Karlsson L, Wettermark B, Tomson T. Drug treatment in patients with newly diagnosed unprovoked seizures/epilepsy. *Epilepsy Res* 2014;108:902–8.
6. Beghi E. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs: comparison of two recent guidelines. *Lancet Neurol* 2004;3:618–21.
7. Brodie MJ. Pharmacological Treatment of Drug-Resistant Epilepsy in Adults: a Practical Guide. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016;16(9):82.
8. Maguire M, Marson AG, Ramaratnam S. Epilepsy (partial). *BMJ Clin Evid* 2011;2011:1214.

9. Révész D, Fröjd V, Rydenhag B, Ben-Menachem E. Estimating Long-Term Vagus Nerve Stimulation Effectiveness: Accounting for Antiepileptic Drug Treatment Changes. *Neuromodulation* 2018;21:797-804.
10. Balestrini S, Francione S, Mai R i sur. Multimodal responses induced by cortical stimulation of the parietal lobe: a stereo-electroencephalography study. *Brain* 2015;138:2596–607.
11. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A i sur. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55(4):475-482.
12. Goldenberg MM. Overview of drugs used for epilepsy and seizures: etiology, diagnosis, and treatment. *P T* 2010;35:392–415.
13. Stephen LJ, Brodie MJ. Antiepileptic drug monotherapy versus polytherapy: pursuing seizure freedom and tolerability in adults. *Opin Neurol.* 2012;25(2):164-72.
14. Falco-Walter JJ, Scheffer IE, Fisher RS. The new definition and classification of seizures and epilepsy. *Epilepsy Res* 2018;139:73–9.
15. Krumholz A, Wiebe S, Gronseth GS i sur. 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* 2015;84:1705-13.
16. Cheng JY, French JA. Intelligent use of antiepileptic drugs is beneficial to patients: *Curr Opin Neurol* 2018;31(2):169-75.
17. Johannessen SI, Johannessen Landmark C. Antiepileptic Drug Interactions - Principles and Clinical Implications. *Curr Neuropharmacol* 2010;8:254–67.
18. Jerath NU, Lamichhane D, Jasti M i sur. Treating Epilepsy in the Setting of Medical Comorbidities. *Curr Treat Options Neurol* 2014;16:298.
19. Lin Lin Lee V, Kar Meng Choo B, Chung YS, Kundap PU, Kumari Y, Shaikh MF. Treatment, Therapy and Management of Metabolic Epilepsy: A Systematic Review. *Int J Mol Sci* 2018;19:871.
20. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61:246–55.
21. French JA, Gidal, BE. Antiepileptic Drug Interactions. *Epilepsia* 2000;41:30–6.
22. Beghi E, Shorvon S. Antiepileptic drugs and the immune system: Antiepileptic Drugs and the Immune System. *Epilepsia* 2011;52:40–4.
23. National Institute for Health and Care Excellence. Epilepsies: diagnosis and management [Internet]. [London]: NICE; 2012 [updated 2019 Oct; cited 2019 Oct 19]. (Clinical guideline [CG137]). Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137>
24. Maguire M, Singh J, Marson A. Epilepsy and psychosis: a practical approach. *Pract Neurol* 2018;18: 106–14.

25. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BFD i sur. 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;49:1239–76.
26. General Principles of Medical Management, Perucca E. str. 110-123 U: The Treatment of Epilepsy, 4 Editor(s): Simon Shorvon MA MB BChir MD FRCP, Emilio Perucca MD PhD FRCP(Edin), Jerome Engel Jr. MD PhD, First published:2 October 2015 Print ISBN:9781118937006 |Online ISBN:9781118936979
27. Raspall-Chaure M, Neville BG, Scott RC. The medical management of the epilepsies in children: conceptual and practical considerations. *Lancet Neurol.* 2008;7:57-69.
28. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B i sur. ILAE Treatment Guidelines: Evidence-based Analysis of Antiepileptic Drug Efficacy and Effectiveness as Initial Monotherapy for Epileptic Seizures and Syndromes. *Epilepsia* 2006;47:1094–120.
29. Podell M. Antiepileptic Drug Therapy and Monitoring. *Top Companion Anim Med* 2013;28:59–66.
30. Svalheim S, Sveberg L, Mochol M, Taubøll E. Interactions between antiepileptic drugs and hormones. *Seizure* 2015;28:12–7.
31. Diaz A, Deliz B, Benbadis SR. The use of newer antiepileptic drugs in patients with renal failure. *Expert Rev Neurother* 2012;12:99–105.
32. Verrotti A, Scaparrotta A, Grosso S, Chiarelli F, Coppola G. Anticonvulsant drugs and hematological disease. *Neurol Sci* 2014;35:983–93.
33. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2003;2;347–56.
34. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurol* 2003;2:473–81.
35. 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 Des Devel Ther* 2018;12:271–80.
36. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BFD i sur. 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.
37. Schmidt D. Strategies to prevent overtreatment with antiepileptic drugs in patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 2002;52:61–9.
38. Eadie MJ. Treating epilepsy in pregnant women. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:841–50.

39. Piana C, Antunes N. de J, Della Pasqua O. Implications of pharmacogenetics for the therapeutic use of antiepileptic drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014;10:341–58.
40. Basic S, Hajnsek S, Bozina N. i sur. The influence of C3435T polymorphism of ABCB1 gene on penetration of phenobarbital across the blood-brain barrier in patients with generalized epilepsy. *Seizure*. 2008 Sep;17(6):524-30.
41. 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 Neurol* 2018;75(3):279-86.
42. Simoens S. Pharmacoeconomics of anti-epileptic drugs as adjunctive therapy for refractory epilepsy. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2010;10:309–15.
43. Johannessen Landmark C, Patsalos PN. Drug interactions involving the new second- and third-generation antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother* 2010;10:119–40
44. Pollard JR, Delanty N. Antiepileptic drug interactions. *Continuum (Minneap Minn)* 2007;13:91–105.
45. Hansen RN, Campbell JD, Sullivan SD. Association between antiepileptic drug switching and epilepsy-related events. *Epilepsy Behav* 2009;15:481–5.
46. Dickson M, Bramley TJ, Kozma C, Doshi D, Rupnow MFT. Potential drug-drug interactions with antiepileptic drugs in Medicaid recipients. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65:1720–6.
47. Das N, Dhanawat M, Shrivastava SK. An overview on antiepileptic drugs. *Drug Discov Ther* 2012; 6(4):178-93.
48. 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 Behav* 2015;44: 218–24.
49. Faught E, Szaflarski JP, Richman J i sur. Risk of pharmacokinetic interactions between antiepileptic and other drugs in older persons and factors associated with risk. *Epilepsia* 2018;59:715–23.
50. Abou-Khalil BW. Update on Antiepileptic Drugs. *Continuum (Minneap Minn)* 2019; 25:508–36.
51. Sankaraneni R, Lachhwani D. Antiepileptic Drugs—A Review. *Pediatr Ann* 2015;44:e36–e42.
52. Lyseng-Williamson KA. Levetiracetam: a review of its use in epilepsy. *Drugs* 2011;71:489–514.
53. Nevitt S, Tudur Smith C, Weston J, Marson AG. Lamotrigine versus carbamazepine monotherapy for epilepsy: an individual participant data review. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD001031.

54. Nevitt SJ, Sudell M, Tudur Smith C, Marson AG. Topiramate versus carbamazepine monotherapy for epilepsy: an individual participant data review. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;12:CD012065.
55. 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 Database Syst Rev* 2017: 12:CD011412.
56. Rosati A, Ilvento L, Lucenteforte E i sur. Comparative efficacy of antiepileptic drugs in children and adolescents: A network meta-analysis. *Epilepsia* 2018;59:297–314.
57. Shih JJ, Whitlock JB, Chimato N, Vargas E, Karceski SC, Frank RD. Epilepsy treatment in adults and adolescents: Expert opinion, 2016. *Epilepsy Behav* 2017; 69:186–222.
58. Zhuo C, Jiang R, Li G i sur. Efficacy and Tolerability of Second and Third Generation Anti-epileptic Drugs in Refractory Epilepsy: A Network Meta-Analysis. *Sci Rep* 2017;7(1):2535.
59. Arzimanoglou A, Nordli D, Shinnar S, Holmes GL. A Review of the New Antiepileptic Drugs for Focal-Onset Seizures in Pediatrics: Role of Extrapolation. *Paediatr Drugs* 2018;20(3):249-64.
60. French JA, Kanner AM, Bautista J i sur. 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. *Epilepsia*. 2004;45(5):401-9.
61. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. i sur. for the ILAE Subcommittee on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013. 54; 551–563.
62. Cretin B, Hirsch E. Adjunctive antiepileptic drugs in adult epilepsy: how the first add-on could be the last. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:1053–67.
63. Coppola G. Update on rufinamide in childhood epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011;7:399-407.
64. Reiss WG, Oles KS. Acetazolamide in the Treatment of Seizures. *Ann Pharmacother* 1996; 30:514–9.
65. Pernea M, Sutcliffe AG. Clobazam and its use in epilepsy. *Pediatr Rep* 2016; 8(2):6516.
66. Golyala A, Kwan P. Drug development for refractory epilepsy: The past 25 years and beyond. *Seizure* 2017;44:147–56.

67. Panebianco M, Prabhakar H, Marson AG. Rufinamide add-on therapy for refractory epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;4:CD011772.
68. Patsalos PN, Fröscher W, Pisani F, van Rijn CM. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia* 2002;43:365–85.
69. Brodie MJ, French JA. Role of levetiracetam in the treatment of epilepsy. *Epileptic Disord* 2003;5(1): 65-72.
70. Abou-Khalil B. Levetiracetam in the treatment of epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008; 4:507–23.
71. Chen Z, Lusivic A, O'Brine TJ. i sur. Psychotic disorders induced by antiepileptic drugs in people with epilepsy. *Brain*.2016;139:2668-78.
72. Patsalos PN. Drug Interactions with the Newer Antiepileptic Drugs (AEDs)—Part 1: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions Between AEDs. *Clin Pharmacokinet* 2013;52(11):927-66.
73. Tan HJ, Martland TR, Appleton RE, Kneen R. Effectiveness and tolerability of zonisamide in children with epilepsy: A retrospective review. *Seizure* 2010;19:31–5.
74. Verrotti A, Loiacono G, Di Sabatino F, Zaccara G. The adverse event profile of zonisamide: a meta-analysis. *Acta Neurol Scand* 2013;128:297-304.
75. Wilby J, Kainth A, Hawkins N i sur. 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, iii-iv.
76. Mula M. Third generation antiepileptic drug monotherapies in adults with epilepsy. *Expert Rev Neurother* 2016;16:1087–92.
77. Stephen LJ, Brodie MJ. Pharmacotherapy of epilepsy: newly approved and developmental agents. *CNS Drugs* 2011;25:89–107.
78. Beuchat I, Novy J, Rossetti AO. Newer Antiepileptic Drugs for Status Epilepticus in Adults: What's the Evidence? *CNS Drugs* 2018;32:259–67.
79. Riviello JJ, LaRoche SM, Sperling MR i sur. Treatment of Status Epilepticus: An International Survey of Experts. *Neurocrit Care* 2013;18:193–200.
80. Yorns WR, Khurana DS, Carvalho KS, Hardison HH, Legido A, Valencia I. Efficacy of Lacosamide as Adjunctive Therapy in Children With Refractory Epilepsy. *J Child Neurol* 2014;29:23–7.
81. 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. *Clin Pharmacokinet* 2013;52:1045–61.
82. Vajda FJE, Eadie MJ. The clinical pharmacology of traditional antiepileptic drugs. *Epileptic Disord* 2014;16:395–408.

83. Coppola G, Piccorossi A, Operto FF, Verrotti A. Anticonvulsant drugs for generalized tonic-clonic epilepsy. *Expert Opin Pharmacother* 2017;18:925–36.
84. Kwan SZ, Chuang YC, Huang CW. i sur. Zonisamide: Review of Recent Clinical Evidence for Treatment of Epilepsy. 2015;21:683-91.
85. Pohlmann-Eden B, Marson AG, Noack-Rink M. I sur. Comparative effectiveness of levetiracetam, valproate and carbamazepine among elderly patients with newly diagnosed epilepsy: subgroup analysis of the randomized, unblinded KOMET study. *BMC Neurol*. 2016;16:149
86. Veroniki AA, Cogo E, Rios P i sur. Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC Med* 2017;15:95.
87. Sisodiya SM. Valproate and childbearing potential: new regulations. *Pract Neurol* 2018;18:176-8.
88. Weston J, Bromley R, Jackson CF i sur. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD010224.
89. Tang L, Ge L, Wu W i sur. Lamotrigine versus valproic acid monotherapy for generalised epilepsy: A meta-analysis of comparative studies. *Seizure* 2017;51:95–101.
90. Healthcare Improvement Scotland (HIS), n.d. SIGN: Diagnosis and management of epilepsy in adults: A national clinical guideline. 2015.
91. Kenyon K, Mintzer S, Nei M. Carbamazepine treatment of generalized tonic–clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy. *Seizure* 2014;23:234–6.
92. Sazgar M, Bourgeois BFD. Aggravation of Epilepsy By Antiepileptic Drugs. *Pediatr Neurol* 2005;33:227–34.
93. 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 Behav* 2018;82:91–103.
94. Gayatri N, Livingston J. Aggravation of epilepsy by anti-epileptic drugs. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48:394-8.
95. Chaves J, Sander JW. Seizure aggravation in idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*.2005;46:133-9.
96. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S i sur. Ethosuximide, Valproic Acid, and Lamotrigine in Childhood Absence Epilepsy. *N Engl J Med* 2010;362:790–9.
97. Lerman-Sagie T, Watemberg N, Kramer U, Shahar E, Lerman P. Absence seizures aggravated by valproic acid. *Epilepsia* 2001;42:941–3.

98. Belcastro V, Caraballo RH, Romeo A, Striano P. Early-onset absence epilepsy aggravated by valproic acid: a video-EEG report. *Epileptic Disord* 2013;15:440-3.
99. Brigo F, Igwe SC. Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2:CD003032
100. Buechler RD, Buchhalter JR. Juvenile Absence Epilepsy Exacerbated by Valproic Acid. *Pediatr Neurol* 2007;36:121–4.
101. Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord* 2007;9:353–412.
102. Kim HL, Aldridge J, Rho JM. Clinical Experience With Zonisamide Monotherapy and Adjunctive Therapy in Children With Epilepsy at a Tertiary Care Referral Center. *J Child Neurol* 2005;20:212–9.
103. Verrotti A, Cerminara C, Domizio S i sur. Levetiracetam in absence epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2008;50:850–3.
104. Cross JH. Topiramate monotherapy for childhood absence seizures: an open label pilot study. *Seizure* 2002;11:406–10.
105. Shields WD, Saslow E. Myoclonic, atonic, and absence seizures following institution of carbamazepine therapy in children. *Neurology* 1983 ; 33(11):1487-9.
106. Brophy GM, Sarma A, Khandker N, Kurczewski L. Medical management of epileptic seizures: challenges and solutions. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;24(12):467-85.
107. Panayiotopoulos CP. Idiopathic generalised epilepsies. U: *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and Their Treatment*. London: Springer London; 2010, str. 377-421.
108. Wheless JW, Sankar R. Treatment strategies for myoclonic seizures and epilepsy syndromes with myoclonic seizures. *Epilepsia* 2003;44 Suppl 11:27–37.
109. Liu J, Wang LN, Wang YP. Topiramate monotherapy for juvenile myoclonic epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 4:CD010008.
110. Brodie MJ. Modern management of juvenile myoclonic epilepsy. *Expert Rev Neurother* 2016;16:681–8.
111. Liu YH, Wang XL, Deng YC, Zhao G. Levetiracetam-associated aggravation of myoclonic seizure in children. *Seizure* 2012;21:807–9.
112. Birnbaum D, Koubeissi M. Unmasking of myoclonus by lacosamide in generalized epilepsy. *Epilepsy Behav Case Rep* 2017;7:28–30.
113. Afra P, Adamolekun B. Lacosamide treatment of juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 2012;21:202–4.
114. Vining EPG. Tonic and atonic seizures: Medical therapy and ketogenic diet. *Epilepsia* 2009; 50(8):21–4.

115. Stephen LJ, Brodie MJ. Pharmacological Management of the Genetic Generalised Epilepsies in Adolescents and Adults. *CNS Drugs*. 2020 Jan 25.
116. Shields WD. Infantile Spasms: Little Seizures, BIG Consequences. *Epilepsy Curr* 2006;6:63–9.
117. Go CY, Mackay MT, Weiss S.K. i sur. 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;78:1974–80.
118. Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(6):CD001770.
119. Nelson GR. Management of infantile spasms. *Transl Pediatr* 2015;4:260–70.
120. McTague A, Cross JH. Treatment of Epileptic Encephalopathies. *CNS Drugs* 2013;27:175–84.
121. Veerapandiyan A, Singh P, Mikati MA. Possible induction of West syndrome by oxcarbazepine therapy in a patient with complex partial seizures. *Epileptic Disord* 2012;14:99–103.
122. Wheless JW. Use of the mTOR inhibitor everolimus in a patient with multiple manifestations of tuberous sclerosis complex including epilepsy. *Epilepsy Behav Case Rep* 2015;4:63–6.
123. Moavero R, Marciano S, Graziola F, Curatolo P. Combined targeted treatment in early onset epilepsy associated with tuberous sclerosis. *Epilepsy Behav Case Rep* 2016;5:13–6.
124. Knupp KG, Wirrell EC. Treatment Strategies for Dravet Syndrome. *CNS Drugs* 2018;32:335-50.
125. Wirrell EC. Treatment of Dravet Syndrome. *Can J Neurol Sci*. 2016;43:S13-S18.
126. Koubeissi M. Anticonvulsant Effects of Cannabidiol in Dravet Syndrome. *Epilepsy Curr* 2017;17: 281–2.
127. Devinsky O, Cross JH, Laux L i sur. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med* 2017;376:2011–20.
128. Wirrell EC, Laux L, Donner E i sur. Optimizing the Diagnosis and Management of Dravet Syndrome: Recommendations From a North American Consensus Panel. *Pediatr Neurol* 2017;68:18-34.e3.
129. Kelley SA, Kossoff EH. Doose syndrome (myoclonic-astatic epilepsy): 40 years of progress: Doose Syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2010;52:988–93.
130. Glauser T, Kluger G, Sachdeo R, Krauss G, Perdomo C, Arroyo S. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology*

131. Kim SH, Lee JH, Ryu HW i sur. Short-term efficacy and tolerability of rufinamide adjunctive therapy in children with refractory generalised epilepsy. *Epileptic Disord* 2013;15:49–54.
132. van Rijckevorsel K. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome: overview and recent findings. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008;4:1001–19.
133. Michoulas A, Farrell K. 2010. Medical management of Lennox-Gastaut syndrome. *CNS Drugs* 2010; 24:363–74.
134. Montouris GD. Rational approach to treatment options for Lennox-Gastaut syndrome: Lennox-Gastaut Syndrome Treatment Options. *Epilepsia* 2011;52:10–20.
135. Cross JH, Auvin S, Falip M. i sur. Expert Opinion on the Management of Lennox-Gastaut Syndrome: Treatment Algorithms and Practical Considerations. *Front Neurol* 2017;8:505.
136. Asadi-Pooya AA. Lennox-Gastaut syndrome: a comprehensive review. *Neurol Sci* 2018;39:403–14.
137. Verrotti A., Striano P, Iapadre G. i sur. The pharmacological management of Lennox-Gastaut syndrome and critical literature review. *Seizure* 2018;63:17-25.
138. Hancock EC, Cross JH. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(2):CD003277.
139. Hughes JR. Benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes (BECTS): To treat or not to treat, that is the question. *Epilepsy Behav* 2010;19:197–203.
140. Panayiotopoulos CP, Michael M, Sanders S, Valeta T, Koutroumanidis M. Benign childhood focal epilepsies: assessment of established and newly recognized syndromes. *Brain* 2008;131:2264–86.
141. Guerrini R., Pellacani S. Benign childhood focal epilepsies. *Epilepsia* 2012;53:9-18.
142. 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 Database Syst Rev* 2014; (9):CD006779.
143. Abou-Khalil B.W. Antiepileptic Drugs. *Continuum (Minneap Minn)* 2016. 22:132–156.
144. Park JT, Shahid AM, Jammoul A. Common Pediatric Epilepsy Syndromes. *Pediatric Annals* 2015;44:e30–e35.
145. 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;41:1284–8.
146. 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. *J Child Neurol* 2008;23:14–21.

147. Parisi P, Villa MP, Pelliccia A, Rollo VC, Chiarelli F, Verrotti A. Panayiotopoulos syndrome: diagnosis and management. *Neurol Sci* 2007;28:72–9.
148. Verrotti A, Domizio S, Guerra M. i sur. Childhood epilepsy with occipital paroxysms and benign nocturnal childhood occipital epilepsy. *J Child Neurol* 2000; 15:218–21.
149. Covanis A, Ferrie CD, Koutroumanidis M i sur. Panayiotopoulos syndrome and Gastaut type idiopathic childhood occipital epilepsy. U: Roger J, Bureau M, Dravet C et al (eds) *Epileptic syndromes in infancy, childhood and Adolescence*, 4th edn (with video). John Libbey Eurotext, Montrouge, France(2005), pp 227–253
150. Yacubian EM. Juvenile myoclonic epilepsy: Challenges on its 60th anniversary. *Seizure* 2017;44:48-52.
151. Somerville ER. Some treatments cause seizure aggravation in idiopathic epilepsies (especially absence epilepsy). *Epilepsia* 2009;50:31–6.
152. Auvin S. Treatment of myoclonic seizures in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007;3:729–34.
153. Mantoan, L., Walker, M., 2011. Treatment Options in Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Curr Treat Options Neurol* 2011;13:355–70.
154. Stefan H, Theodore WH. *Epilepsy*. U: Aminoff MJ, Boller F, Swaab DF. *Handbook of clinical neurology*. New York: Elsevier;2012.
155. Brodie MJ. Antiepileptic drug therapy the story so far. *Seizure* 2010;19:650–5.
156. Luszczki JJ. Third-generation antiepileptic drugs: mechanisms of action, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacol Rep* 2009;61:197–216.
157. Zaccara G, Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic Disord* 2014;16:409–31.
158. Lee JW, Dworetzky B. Rational Polytherapy with Antiepileptic Drugs. *Pharmaceuticals* 2010;3: 2362–79.
159. Stafstrom CE. Mechanisms of action of antiepileptic drugs: the search synergy. *Curr Opin Neurol* 2010;23:157-63.
160. Crawford P, Hall WW, Chappell B, Collings J, Stewart A. Generic prescribing for epilepsy. Is it safe? *Seizure* 1996;5:1–5.
161. Holtkamp M, Theodore WH. Generic antiepileptic drugs-Safe or harmful in patients with epilepsy? *Epilepsia* 2018;59:1273-81.
162. Perucca E, Albani F, Capovilla G. i sur. Recommendations of the Italian League against Epilepsy working group on generic products of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2006;47:16-20.

163. Karalis V, Macheras P, Bialer M. Generic products of antiepileptic drugs: a perspective on bioequivalence, bioavailability, and formulation switches using Monte Carlo simulations. *CNS Drugs* 2014;28:69-77.
164. Krauss GL, Caffo B, Chang YT i sur. Assessing bioequivalence of generic antiepilepsy drugs. *Ann Neurol* 2011;70:221-8.
165. Bialer M. Generic Products of Antiepileptic Drugs (AEDs): Is It an Issue? *Epilepsia* 2007;48:1825–32.
166. Specchio LM, Beghi E. Should antiepileptic drugs be withdrawn in seizure-free patients? *CNS Drugs* 2004; 18: 201–12.
167. Beghi E, Giussani G, Grosso S i sur. Withdrawal of antiepileptic drugs: Guidelines of the Italian League Against Epilepsy. *Epilepsia* 2013;54:2–12.
168. Ayuga Loro F, Gisbert Tijeras E, Brigo F: Rapid versus slow withdrawal of antiepileptic drugs. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;1:CD005003
169. Strozzi I, Nolan SJ, Sperling MR, Wingerchuk DM, Sirven J. Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2:CD001902.
170. Hixon JD. Stopping Antiepileptic Drugs: When and Why? *Curr Treat Options Neurol.* 2010; 12: 434–442.
171. Camfield P, Camfield C. When is it safe to discontinue AED treatment? *Epilepsia* 2008;49:25–8.
172. Ruiz NV. Deciding When Less Is More: The Crossroads of Withdrawing Antiepileptic Drugs. *Epilepsy Curr* 2018;18:21–3.
173. Lamberink HJ, Otte WM, Geerts AT i sur. Individualised prediction model of seizure recurrence and long-term outcomes after withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Neurol* 2017;16:523-31.
174. Tang L, Xiao Z. Can electroencephalograms provide guidance for the withdrawal of antiepileptic drugs: A meta-analysis. *Clin Neurophysiol* 2017; 128:297-302.
175. Schmidt D, Sillanpää M. Stopping epilepsy treatment in seizure remission: Good or bad or both? *Seizure* 2017;44:157–61.