

Smjernice za farmakološko liječenje epilepsije

Bašić, Silvio; Petelin Gadže, Željka; Prpić, Igor; Poljaković, Zdravka; Malenica, Maša; Gjergja Juraški, Romana; Marković, Ivana; Šušak Sporiš, Ivana; Šarić Jurić, Jelena

Source / Izvornik: **Liječnički vjesnik, 2021, 143, 429 - 450**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

<https://doi.org/10.26800/LV-143-11-12-4>

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:866212>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-27**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)





Smjernice za farmakološko liječenje epilepsije

Guidelines for pharmacological treatment of epilepsy

Silvio Bašić^{1,2,3} , Željka Petelin Gadže^{4,5,6,7}, Igor Prpić^{8,9,10}, Zdravka Poljaković^{4,5}, Maša Malenica^{7,11,12},
Romana Gjergja Juraški^{13,14}, Ivana Marković^{1,2,3}, Ivana Šušak Sporiš^{1,2,3}, Jelena Šarić Juric^{3,14,15},

Radna skupina Hrvatske lige protiv epilepsije, Hrvatskoga 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

(Davor Sporiš, Stjepan Jurić, Sibila Nanković, Zlatko Sabol, Marija Meštrović, Vlatko Šulentić, Vlasta Đuranović, Maja Jurin,
Nina Barišić, Iris Zavoreo, Zrinka Čolak Romić, Matilda Kovač Šižgorić, Anamarija Mrđen, Anka Shihabi Aleksić, Ljiljana Čengić,
Milan Bitunjac, Marija Čandrić, Dubravka Fajdetić, Ana Struk, Robert Marčec, Ruža Kostanjevec, Boris Vuković, Marijan Cesarik,
Vesna Kerek, Gordana Lojen, Lidija Šapina, Igor Cindrić, Dragan Smoljanac, Sanja Papić, Tihana Gržinčić, Marina Hlavati,
Dunja Penavin Kolarić, Suzana Pejnović, Nevja Novak, Mario Grbin, Goran Ivkić)

¹ Zavod za neurologiju, Klinička bolnica Dubrava

² Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za preoperativnu obradu bolesnika s farmakorezistentnom epilepsijom

³ Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

⁴ Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Zagreb

⁵ Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

⁶ Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za epilepsiju

⁷ Affiliated Partner of the ERN EpiCARE

⁸ Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Rijeka

⁹ Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci

¹⁰ Referentni centar Ministarstva zdravstva za epilepsije i konvulzivne bolesti razvojne dobi

¹¹ Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice

¹² Učiteljski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

¹³ Dječja bolnica Srebrnjak, Zagreb

¹⁴ Medicinski fakultet, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

¹⁵ Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Osijek

Deskriptori

EPILEPSIJA – farmakoterapija;
ANTIPILEPTICI – farmakologija, terapijska uporaba;
KOMBINIRANA FARMAKOTERAPIJA;
GENERALIZIRANA EPILEPSIJA – farmakoterapija;
PARCIJALNA EPILEPSIJA – farmakoterapija;
EPILEPSIJSKI SINDROMI – farmakoterapija;
KONVULZIJE – farmakoterapija;
SMJERNICE – standardi;
HRVATSKA

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Silvio Bašić, dr. med.,
<https://orcid.org/0000-0002-9181-0601>
Zavod za neurologiju, Klinička bolnica Dubrava,
Av. G. Šuška 6, 10000 Zagreb
e-pošta: silvio.basic@miz.hr

Primljeno 7. lipnja 2021.,
prihvaćeno 23. rujna 2021.

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 društvom i Hrvatskim društvom za dječju neurologiju Hrvatskoga 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 postavljanja dijagnoze epilepsije, stoga profilaktička primjena nije opravdana. Nakon postavljanja dijagnoze potrebno je bolesnika 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 poboljšanje kvalitete života. Zlatni standard liječenja je monoterapija odnosno primjena adekvatnog antiepileptika u adekvatnoj dozi. Izbor i titracija lijeka su individualni, 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 dvaju antiepileptika različitih mehanizama djelovanja, prvog ili eventualno drugog izbora za postavljanju dijagnoze, niskoga 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.

Descriptors

EPILEPSY – drug therapy;
 ANTICONVULSANTS – administration and dosage,
 pharmacology, therapeutic use;
 DRUG THERAPY, COMBINATION;
 EPILEPSY, GENERALIZED – drug therapy;
 EPILEPSIES, PARTIAL – drug therapy;
 EPILEPTIC SYNDROMES – drug therapy;
 SEIZURES – drug therapy;
 PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC – standards;
 CROATIA

SUMMARY. Epilepsy is the only chronic neurological disease that can be fully controlled by drugs or introduced into permanent remission. Nonetheless, pharmacological treatment of epilepsy is often accompanied by a range of diagnostic and therapeutic challenges. Due to a wide variety of available antiepileptics, the selection of the first antiepileptic, as well as the combination of polytherapy, is extremely large. The choice of the ideal antiepileptic is individual and depends on a variety of factors based on the pharmacological properties of the drug and the distinctiveness of every patient (type of seizure, age, sex, profession, comorbidity, co-medication, etc.) with specific regulatory limitations (availability, price, indications of regulatory bodies). The basics of rational pharmacotherapy include slow titration of antiepileptics in monotherapy to satisfactory effect, slow drug replacement in the event of failure of the first antiepileptic, combination of two antiepileptics of different mechanism of action or selection of synergistic combinations if dual therapy is necessary, avoiding three or multiple polytherapies whenever possible, and slow reduction of antiepileptic drug after achieving a long-lasting remission. Current ILAE guidelines for epilepsy treatment imply basic and comprehensive recommendations that are acceptable worldwide, including countries with the lowest economic standard. Therefore, these guidelines do not reflect the ideal treatment options, especially in developed countries, and are actually the basis for making national guidelines. The Croatian guidelines for pharmacological treatment of epilepsy are the product of the co-operation of all relevant professional societies and reference centers in the Republic of Croatia, headed by the Croatian League Against Epilepsy and the Croatian Neurological Society. These guidelines reflect the current socioeconomic specificities in our country, the latest knowledge of pharmacological profiles, and efficacy of certain antiepileptics as well as expert opinions.

Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje epilepsije izradila je radna skupina Hrvatske lige protiv epilepsije, Hrvatskoga 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. Izrada smjernica nije financijski potpomognuta od strane tvrtki, institucija niti udruga, a svi autori poriču sukob interesa.

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 više od 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). Adekvatnim izborom i primjenom prvog AEL-a remisija se postiže u oko 50% bolesnika. U slijedećih dvadesetak posto bolesnika remisija se postiže zamjenskom monoterapijom ili racionalnom politerapijom.^{5,6} Bolesnici koji unatoč uzimanju dvaju ili više adekvatno odabranih AEL-a primijenjenih u adekvatnim dozama i nadalje imaju napade, boluju od farmakorezistentnog oblika bolesti (farmakorezistentna epilepsija).^{1,7} Farmakorezistentni bolesnici su kandidati za neku od neuroki-

urških metoda liječenja, nakon čega se kod značajnog broja bolesnika postiže zadovoljavajuća kontrola bolesti, naravno uz nastavak uzimanja AEL-a 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 da oni i dalje imaju veći rizik od zdrave populacije za ponovno javljanje epilepsije kasnije u životu. Stoga se po preporukama Internacionalne lige protiv epilepsije (engl. *International League Against Epilepsy*, ILAE) bolest smatra riješenom (engl. *resolved*), a ne izliječenom.¹¹

Osnovni principi farmakološkog liječenja epilepsija

Antiepileptička farmakoterapija (AET) ima tri cilja:

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

Preferira se primjena jednog AEL-a (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 dvaju ili više neprovociranih ili refleksnih epileptičkih napada, koji su se dogodili 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-a mora biti temeljena na procjeni vjerojatnosti ponavljanja napada, mogućih posljedica za bolesnika uslijed novih napada te koristima, ali i potencijalnoj štetnosti (nuspojava, toksičnost) odabranog AEL-a.
- Konačna odluka o uvođenju i odabiru AEL-a donosi se nakon informiranog razgovora s bolesnikom, uz njegov pristanak i suradnju.^{1,14,15}

Odabir inicijalnog AEL-a. Temelj uspješnog liječenja epilepsije jest točno prepoznavanje vrste napada, odnosno ispravna dijagnoza epilepsije ili epileptičkog sindroma. Liječenje započinje primjenom jednog od AEL-a prve linije za dijagnosticirani oblik bolesti, koji po svojim farmakološkim svojstvima najviše odgovara specifičnim karakteristikama svakoga pojedinog bolesnika (dob, spol, komorbiditeti, komedikacija, profesija, životne navike i stil, intelektualni kapacitet i slično).^{16–21}

Titracija. AEL se uvode postupno i sporo (engl. „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}

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, engl. *Sudden unexpected death in epilepsy*), mogućim komplikacijama liječenja te potencijalnim nuspojavama odabranog AEL-a. Pažljivi razgovor o SUDEP-u doprinjet će boljoj suradljivosti bolesnika (pridržavanje danih uputa i redovito uzimanje AEL-a). 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 životnom 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 napada te rizičnim (provocirajućim) čimbenicima.^{7,3,23,24,25}

Nastavak liječenja u slučaju neuspjeha inicijalnog AEL-a

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.^{26–28}

- *Jesmo li odabrali adekvatan AEL?*

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

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

Neadekvatna primjena AEL-a rezultira neučinkovitošću ili nuspojavama.²⁹ Subdoziranje AEL-a čest je razlog preranog odustajanja od pojedinog lijeka i krivog proglašavanja 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.^{30–34} Određuju se za svakog bolesnika pojedinačno, pažljivom i sporom titracijom lijeka.

Kao pomoć mogu 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-a i određivanje adekvatne doze lijeka za svakoga pojedinog bolesnika doista individualna!^{34,35}

Serumske koncentracije AEL-a imaju veću pouzdanost u predviđanju ili određivanju uzroka nuspojava, zatim interakcija AEL-a i promjena bioraspoloživosti

TABLICA 1. ČIMBENICI BITNI ZA INDIVIDUALNI ODABIR ADEKVATNOG AEL-A
 TABLE 1. IMPORTANT FACTORS FOR INDIVIDUAL SELECTION OF ADEQUATE AED

Lijek – specifični čimbenici / Drug – specific factors	Bolesnik – specifični čimbenici / Patient – specific factors	Regulatorno – specifični čimbenici / Regulatory – specific factors
– Vrsta napada ili epileptičkog sindroma / Seizure type or type of epileptic syndrome – Učinkovitost / Efficacy – Nuspojave ovisne o dozi / Dose – dependent side effects – Idiosinkratske nuspojave / Idiosyncratic side effects – Kronična toksičnost / Chronic toxicity – Teratogenost / Teratogenicity – Karcinogeni potencijal / Carcinogenic potential – Farmakokinetika / Pharmacokinetics – Potencijalne interakcije s drugim lijekovima / Potential interactions with other drugs – Mehanizam djelovanja / Mechanism of action	– Genetska pozadina / Genetic background – Spol / Sex – Dob / Age – Komedikacija / Concomitant drugs – Komorbiditet / Comorbidity – Zdravstveno osiguranje / Health insurance – Relativno opće zdravlje / General health – Sposobnost gutanja tableta/kapsula / Ability to swallow tablet/capsule	– Dostupnost AEL-a / AED availability – Cijena AEL-a / AED price – Službene indikacije nadležnih regulatornih tijela / Official indications of the competent regulatory authorities

te potvrde suradljivosti bolesnika. Izrazito su bitne za titraciju AEL-a tijekom trudnoće, kada je „početne“ vrijednosti potrebno izmjeriti neposredno prije ili u samom početku trudnoće, a kasnija titracija lijeka usklađuje se s kontrolnim mjerenjima tijekom trudnoće, poglavito u trećem trimestru.^{36,37,38}

Važno je napomenuti kako serumska koncentracija AEL-a ne odražava nužno i njegovu koncentraciju u moždanom parenhimu, odnosno na mjestu djelovanja. Zbog interindividualnih razlika u propusnosti krvno mozgovne barijere, koncentracije AEL-a 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-a za svakoga 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-a u krivoj dozi ili neredovito uzimanje lijeka. Stoga je nužno razjasniti način uzimanja preporučenog lijeka te izmjeriti koncentracije AEL-a u serumu.^{16,29}

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

Zamjenska monoterapija. Ukoliko prvi lijek nije učinkovit ili ga bolesnik ne podnosi, preporučuje se zamjenska monoterapija, i to alternativnim AEL-om prve linije ili eventualno AEL-om druge linije za dijagnosticirani oblik bolesti, ovisno o individualnim karakteristikama bolesnika i dijagnozi.^{7,42} Uvođenje zamjenskog AEL-a također mora biti postupno i sporo, a dinamika ukidanja neučinkovitog AEL-a ovisi o razlogu zamjene (neučinkovitost ili nuspojave) te o farmakološkim profilima obaju AEL-a (moguće interakcije, potenciranje

nušpojave, toksičnosti i slično).^{17,37,43,44} Ako je moguće, preporučuje se postupno povišenje doze zamjenskog AEL-a do učinkovite ili maksimalne tolerabilne doze, a potom postupno ukidanje prvog AEL-a. Tijekom zamjene AEL-a potreban je poseban oprez zbog moguće agravacije napada ili javljanja nuspojave.⁴⁵ Iznimno, već u ovoj fazi liječenja može se primijeniti dvojnja terapija, i to ako je prvi AEL pokazao djelomičnu učinkovitost, uvođenjem drugog AEL-a postignuta potpuna kontrola bolesti, a nakon ukidanja inicijalnog AEL-a 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-a nakon drugoga neuspješnog pokušaja. Ako je i drugi AEL neučinkovit, može se postupno ukinuti ili prvi ili drugi lijek, ovisno o relativnoj učinkovitosti, nuspojavama te izboru slijedećeg AEL-a. Ukoliko su pokušaji monoterapije s dva ili više AEL-a neuspješni, potrebno je razmotriti kombinacijsku terapiju, odnosno istovremenu primjenu dvaju AEL-a. Istovremena primjena triju ili više AEL-a u principu se ne preporučuje, s obzirom na niz mogućih nepovoljnih interakcija, potenciranja nuspojave 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 nuspojave.^{1,7,37,42}

Farmakološko liječenje pojedinih epileptičkih napadaja i najčešćih sindroma

Prilikom započinjanja liječenja, kao i nastavka uslijed neuspješnosti prethodne terapije, izbor AEL-a je

TABLICA 2. ANTIEPILEPTICI ŠIROKOG I UŽEG SPEKTRA DJELOVANJA

TABLE 2. BROAD-AND NARROW-SPECTRUM EPILEPTIC DRUGS

AEL širokog spektra djelovanja / Broad-spectrum AEDs	AEL užeg spektra djelovanja / Narrow-spectrum AEDs
<p>Učinkoviti u liječenju žarišnih i većine generaliziranih napada: / Effective in the treatment of focal and most generalized seizures:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Natrijev valproat / Sodium valproate • Levetiracetam • Zonisamid / Zonisamide • Topiramamat / Topiramate • Fenobarbital / Phenobarbital • Primidon / Primidone • Benzodijazepini / Benzodiazepines • Lamotrigin* / Lamotrigine* • Rufinamid* / Rufinamide* • Felbamat* / Felbamate* 	<p>Najbolja učinkovitost u liječenju žarišnih napada s prelaskom u bilateralne toničko-kloničke napade ili bez njih: / Best efficacy in the treatment of focal seizures and focal to bilateral tonic-clonic seizures:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Karbamazepin / Carbamazepine • Fenitoin / Phenytoin • Gabapentin • Lakozamid / Lacosamide • Okskarbazepin / Oxcarbazepine • Eslikarbazepin acetat / Eslicarbazepine acetate • Pregabalin • Tiagabin / Tiagabine • Vigabatrin • Retigabin / Retigabine • Perampanel • Brivaracetam • Lamotrigin* / Lamotrigine* • Felbamat* / Felbamate* • Rufinamid* / Rufinamide*
	<p>Najbolja učinkovitost u liječenju apsansa: / Best efficacy in the treatment of absences:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Etosuksimid / Ethosuximide

* po nekim autorima lamotrigin, felbamat i rufinamid se svrstavaju u AEL užeg spektra djelovanja (najbolje djeluju na žarišne napade s prelaskom u bilateralne toničko-kloničke napade ili bez njih) / according to some authors, lamotrigine, felbamate and rufinamide are classified as narrow-spectrum AEDs (they are most efficient in focal and focal to bilateral tonic-clonic seizures)

individualan i ovisi o nizu čimbenika prikazanih u tablici 1.^{1,28,46,47,48,49}

Načelno AEL dijelimo u dvije velike skupine: AEL širokog spektra s dokazanom učinkovitošću kod generaliziranih i žarišnih napada te AEL užeg spektra, koji bolju učinkovitost pokazuju u liječenju pojedinih vrsta napada (tablica 2).^{12,50,51}

Osnovne smjernice za izbor AEL-a s obzirom na tip napada ili sindrom

Za procjenu terapijskih preporuka AEL-a upotrebljena je klasifikacija Američke neurološke akademije (engl. *American Academy of Neurology* – AAN), klasa I-IV. Klasu I čini dobro dizajnirana randomizirana klinička studija u populaciji gdje je uzorak analiziran uniformno u vremenu, a evaluacija ishoda se procjenjuje neovisno (slijepo) u odnosu prema kliničkoj

prezentaciji. Svi bolesnici imaju istu dijagnozu, isti dijagnostički ili terapijski postupak. U studiji klase II statistički uzorak bolesnika je randomiziran, ali ne populacijski, > 80% bolesnika ima istu dijagnozu, isti dijagnostički ili terapijski postupak procjene ishoda u odnosu prema bolesnikovu kliničkom prikazu. U studiji klase III uzorak je selektivan, hospitalizirani bolesnici praćeni su tijekom trajanja bolesti, a neki od bolesnika podvrgnuti su (određenom) istom dijagnostičkom ili terapijskom postupku. Procjenu ishoda provodi liječnik koji ne liječi bolesnika. Klasu IV čine mišljenje eksperta i prikaz bolesnika različit od onoga u klasama I – III. Snagu praktičnih preporuka temeljenu na analiziranoj literaturi prikazujemo pomoću četiri razine: razina A – utvrđeno djelotvorna, nedjelotvorna ili štetna (ili utvrđeno korisna/prediktivna ili nekorisna/neprediktivna), razina B – vjerojatno djelotvorna, nedjelotvorna ili štetna (ili vjerojatno korisna/prediktivna ili nekorisna/neprediktivna), razina C – možda djelotvorna, nedjelotvorna ili štetna (ili možda korisna/prediktivna ili nekorisna/neprediktivna) te razina U prema kojoj su podatci neadekvatni, konfliktni, a terapija, test ili prediktor nedokazani.⁵²

• Preporuke odabira AEL-a u liječenju napada sa žarišnim početkom, s prelaskom u bilateralne toničko-kloničke napade ili bez njih

Uzimajući u obzir tolerabilnost, toksičnost i interakcijski potencijal, kao idealni AEL za većinu bolesnika u inicijalnoj monoterapiji žarišnih napada preporučuju se levetiracetam (razina dokaza: klasa IA), lamotrigin (razina dokaza: klasa IIIC) i okskarbazepin (razina dokaza: klasa IIIC) (tablica 3). U nekih bolesnika idealan inicijalni AEL može biti zonisamid (razina dokaza: klasa IA), rjeđe karbamazepin (razina dokaza: klasa IA) ili topiramamat (razina dokaza: klasa IIIC).^{1,28,53–61} U slučaju neuspjeha jednog od ovih lijekova, preporučuje se pokušati s drugim iz ove skupine ili lakozamidom, gabapentinom, pregabalinom ili natrijevim valproatom.^{1,28,57–62} U odabiru drugog AEL-a 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 kao dodatne terapije.^{63–69}

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).^{50,51,69,70} Lamotrigin ima povoljniji farmakološki profil od karbamazepina, ali je u postmarketinškim i „head-to-head“ studijama pokazao nešto slabiju učinkovitost.⁵⁴ Levetiracetam se zbog povoljnoga farmakološkog profila i visoke učinkovitosti često koristi kao lijek prvog izbora u liječenju žariš-

TABLICA 3. IZBOR AEL-A U LIJEČENJU ŽARIŠNIH NAPADA
TABLE 3. CHOICE OF AEDS IN THE TREATMENT OF FOCAL SEIZURES

Napadi sa žarišnim početkom s prelaskom u bilateralne toničko-kloničke napade ili bez njih / Focal and focal to bilateral tonic-clonic seizures	
AEL prvog izbora / AED of first choice	lamotrigin, levetiracetam, okskarbazepin, zonisamid, topiramata, karbamazepin / lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, zonisamide, topiramate, carbamazepine
AEL drugog izbora / AED of second choice	lakozamid, pregabalin, gabapentin, eslikarbazepin acetat, natrijev valproat, fenobarbital, fenitoin / lacosamide, pregabalin, gabapentin, eslicarbazepine acetate, sodium valproate, phenobarbital, phenytoin
AEL trećeg izbora rezervirani za dodatnu terapiju nakon neuspješne primjene više AEL-a / AED of third choice reserved for adjunctive therapy after unsuccessful administration of multiple AEDs	tiagabin, vigabatrin, brivaracetam, klobazam, rufinamid, perampanel, acetazolamid, felbamat / tiagabine, vigabatrine, brivaracetam, clobazam, rufinamide, perampanel, acetazolamide, felbamate

nih, ali i generaliziranih napada, poglavito u razvijanim zemljama EU. Njegova visoka cijena bila je donekad glavni razlog rjeđe primjene u RH, ali dolaskom generičkih oblika cjenovno se izjednačio s karbamazepinom. Kod primjene levetiracetama potreban je oprez zbog mogućih psihijatrijskih nuspojava.^{70–72} Okskarbazepin ima jednaku učinkovitost, ali nešto bolju podnošljivost od karbamazepina, s kojim dijeli spektar nuspojava.^{58,60,61} Zonisamid se u EU rjeđe koristi u inicijalnoj monoterapiji žarišnih napada vjerojatno zbog manjeg iskustva (u EU se primjenjuje od 2007. godine), ali i zbog mogućih kognitivnih nuspojava, poglavito u višim dozama. Ipak, kognitivne nuspojave su manje izražene nego kod topiramata. Zonisamid, uz levetiracetam, jedini od modernih AEL-a ima najvišu razinu dokaza učinkovitosti u liječenju žarišnih napada u odraslih (ista razina dokaza za CBZ i PHT od tradicionalnih AEL-a). Prednost mu je mogućnost uzimanja u jednoj dnevnoj dozi te u bolesnika s komorbiditetom (pretilost, glavobolje). Dugo vrijeme poluraspada daje mu prednost u slučaju propuštanja doze, a široki spektar u liječenju bolesnika sa žarišnim i generaliziranim napadima.^{50,73–75} Topiramata se rijetko koristi u inicijalnoj monoterapiji zbog kognitivnih nuspojava, ali i opserviranoga teratogenog potencijala. Prednost ima u bolesnika s komorbiditetom (pretilost, glavobolje) te u bolesnika kod kojih se javljaju žarišni i generalizirani napadi.^{59,73,76} Lakozamid je indiciran u žarišnim napadima kao monoterapija i dodatna tera-

pija, ali se još uvijek rijetko koristi kao inicijalna monoterapija. Parenteralna formulacija daje mu prednost u odnosu na većinu drugih AEL-a, s obzirom na mogućnost kratkotrajne zamjene kada oralna primjena nije moguća te u liječenju epileptičkog statusa. Niski potencijal interakcija daje mu prednost u kombinacijskoj terapiji.^{77–81} Gabapentin se češće koristiti kao dodatna terapija zbog dokazane inferiornosti u postmarketiškim 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.^{50,73} Pregabalin ima sličan profil kao gabapentin, ali bolju bioraspoloživost neovisnu o dozi. Prednost u odnosu na gabapentin je jednostavnije titriranje i uzimanje.^{50,73} Natrijev valproat se rjeđe koristi zbog teratogenosti, nuspojava i interakcija s drugim lijekovima (inhibitor jetrenih enzima).^{50,63} 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).^{50,78} Felbamat*, fenobarbital i fenitoin se primjenjuje samo iznimno zbog izražene toksičnosti.^{50,60,82,83.}

*Oprez: moguća aplastična anemija i zatajenje jetre te druge ozbiljne nuspojave.^{50,83.}

• Preporuke odabira AEL-a u liječenju generaliziranih toničko-kloničkih napada

Natrijev valproat je za većinu bolesnika još uvijek lijek prvog izbora u liječenju generaliziranih toničko-kloničkih napada (razina dokaza: klasa IIIC) (tablica 4). Alternativni antiepileptici prvog izbora, u bolesnika kod kojih je kontraindicirana primjena valproata su levetiracetam[§] (razina dokaza, klasa IIIC), zonisamid[§] (razina dokaza, klasa IIIC), lamotrigin[§] (razina dokaza, klasa IIIC), topiramata* (razina dokaza, klasa IIIC).^{84–86} Natrijev valproat treba izbjegavati u žena u generativnom razdoblju zbog teratogenog potencijala te se u ovoj populaciji preferira levetiracetam ili lamotrigin.^{38,87–89} Potrebno je naglasiti kako je lamotrigin, osim što je pokazao najmanji teratogeni potencijal, pokazao i slabiju učinkovitost od valproata u liječenju generaliziranih toničko-kloničkih napada.⁹⁰

Karbazepin 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 neurotoksičnosti i hepatotoksičnosti. Stoga ova tri AEL-a spadaju u lijekove drugog izbora, dok se perampanel, klobazam, gabapentin, vigabatrin, acetazolamid, fenitoin te iznimno i felbamat primjenjuju tek u slučaju neuspjeha AEL-a prvog i drugog izbora, odnosno spadaju u AEL trećeg izbora u liječenju generaliziranih toničko-kloničkih napada.^{50,59,76,84,91–95}

TABLICA 4. IZBOR AEL-A U LIJEČENJU GENERALIZIRANIH TONIČKO-KLONIČKIH NAPADA

TABLE 4. CHOICE OF AEDs IN THE TREATMENT OF GENERALIZED TONIC-CLONIC SEIZURES

GENERALIZIRANI TONIČKO-KLONIČKI NAPADI / GENERALIZED TONIC-CLONIC SEIZURES	
AEL prvog izbora u djece, muškaraca i žena u menopauzi / AED of first choice in children, men and menopausal women	natrijev valproat* / sodium valproate*
Alternativni AEL prvog izbora te lijek prvog izbora kod žena u generativnom razdoblju / Alternative first-line AED and first-line AED in women in the generative age	levetiracetam [§] , zonisamid [§] , lamotrigin [§] , topiramat* / levetiracetam [§] , zonisamide [§] , lamotrigine [§] , topiramate*
AEL drugog izbora / AED of second choice	karbamazepin [§] , okskarbazepin [§] , fenobarbital / carbamazepine [§] , oxcarbazepine [§] , phenobarbital
AEL trećeg izbora rezervirani za dodatnu terapiju nakon neuspješne primjene više AEL-a / AED of third choice reserved for additional therapy after unsuccessful applications of multiple AEDs	perampanel, klobazam, gabapentin [§] , vigabatrin [§] , acetazolamid, fenitoin [§] , te iznimno felbamate (toksičnost) / perampanel, clobazam, gabapentin [§] , vigabatrin [§] , acetazolamide, phenytoin [§] , exceptionally felbamate (toxicity)

* Oprez kod žena u generativnom razdoblju zbog teratogenog potencijala. / Caution in women in the generative period due to teratogenic potential.

[§] Za sada bez dovoljno podataka o teratogenom potencijalu u ljudi. Na animalnom modelu pokazao je teratogeni potencijal. / Until now without sufficient data on teratogenic potential in humans. Observed teratogenic potential in the animal model.

[§] Napomena / Remark:

- Karbamazepin i okskarbazepin mogu agraviirati apsanse, mioklone, toničko-kloničke i atoničke napade. / Carbamazepine and oxcarbazepine may aggravate absences, myoclonus, tonic-clonic and atonic seizures.
- Fenitoin, gabapentin, pregabalin i vigabatrin mogu agraviirati apsanse i mioklone napade. / Phenytoin, gabapentin, pregabalin and vigabatrin may aggravate absences and myoclonic seizures.
- Lamotrigin i levetiracetam mogu agraviirati mioklone napade. / Lamotrigine and levetiracetam may aggravate myoclonic seizures.
- Tiagabin i anegdotalno natrijev valproat mogu agraviirati apsans napade. / Tiagabine and anecdotally sodium valproate may aggravate absence seizures.

Napomena: Karbamazepin i okskarbazepin primjenjuju se s oprezom u liječenju generaliziranih toničko-kloničkih napada, odnosno općenito u liječenju idiopatskih generaliziranih epilepsija, budući da mogu agraviirati ili čak precipitirati javljanje novih napada (apsanse, mioklone, toničko-kloničke i atoničke napade).^{92,93,96}

• Preporuke odabira AEL-a u liječenju apsansa

Etosuksimid je lijek prvog izbora za apsanse (razina dokaza: klasa IA).^{27,28,97} Ukoliko postoji vjerojatnost

TABLICA 5. IZBOR AEL-A U LIJEČENJU APSANS NAPADA

TABLE 5. CHOICE OF AEDs IN THE TREATMENT OF ABSENCE SEIZURES

APSANS NAPADI / ABSENCE SEIZURES	
AEL prvog izbora / AED of first choice	etosuksimid ili natrijev valproat* / ethosuximide or sodium valproate*
Alternativni AEL prvog izbora / Alternative AED of first choice	lamotrigin / lamotrigine
AEL drugog izbora / AED of second choice	levetiracetam, zonisamid, topiramat, klobazam, klonazepam, ili acetazolamid / levetiracetam, zonisamide, topiramate, clobazam, clonazepam, or acetazolamide
Ne preporučuju se / Not recommended	karbamazepin, okskarbazepin, gabapentin, pregabalin, fenitoin, tiagabin i vigabatrin / carbamazepine, oxcarbazepine, gabapentin, pregabalin, phenytoin, tiagabine and vigabatrin

* Anegdotalni dokazi ukazuju na mogućnost agravacije apsansa natrijevim valproatom. / Anecdotal evidence suggests the possibility of aggravation of absence seizure with sodium valproate

javljanja i generaliziranih toničko-kloničkih napada, prvi lijek izbora je natrijev valproat (razina dokaza: klasa IA) (tablica 5). Pri primjeni valproata potrebno je voditi računa o mogućoj agravaciji apsansa.^{98–101} Lamotrigin (razina dokaza: klasa IIIC) jest alternativni lijek prvog izbora budući da je pokazao manju učinkovitost u liječenju apsans napada od etosuksimida i valproata. Ako lijek prvog izbora nije učinkovit ili se javljaju nuspojave, može se razmotriti zamjenska monoterapija ili kombinacija dvaju od tri lijeka iz prve linije (etosuksimid, natrijev valproat ili lamotrigin).^{100,101} Ukoliko se napadi i dalje javljaju potrebno je razmotriti uvođenje zonisamida, levetiracetama, topiramata, klobazama, klonazepama ili acetazolamida, najčešće kao dodatne terapije.^{85,99–105} U liječenju apsansa ne preporučuje se primjena karbamazepina, okskarbazepina, gabapentina, pregabalina, fenitoina, tiagabina i vigabatrina, zbog moguće agravacije napada.^{93,95,106,107}

• Preporuke odabira AEL-a u liječenju mioklonih napada

U liječenju mioklonih napada preferira se primjena natrijeva valproata (razina dokaza: klasa IIIC) kao AEL-a prvog izbora, poglavito ako se u bolesnika javljaju i drugi tipovi generaliziranih napada (tablica 6).^{56,58,62,84,91,94} Klonazepam (razina dokaza: klasa IIIC) se preporučuje kao monoterapija prvog izbora ukoliko se radi o izoliranim mioklonim napadima. Kao dodatna terapija preporučuje se u bolesnika kod kojih perzistiraju miokloni napadi nakon što su drugi oblici napada kupirani ranije uvedenim AEL-om. Zonisamid (razina dokaza: klasa IIIC) i levetiracetam (razina do-

TABLICA 6. IZBOR AEL-A U LIJEČENJU MIOKLONIH NAPADA
TABLE 6. CHOICE OF AEDS IN THE TREATMENT OF MYOCLONIC SEIZURES

MIOKLONI NAPADI / MYOCLONIC SEIZURES	
AEL prvog izbora / AED of first choice	natrijev valproat, klonazepam
AEL drugog izbora / AED of second choice	zonisamid, levetiracetam* / zonisamide, levetiracetam*
AEL trećeg izbora / AED of third choice	topiramata, klobazam, piracetam, lamotrigin* / topiramate, clobazam, piracetam, lamotrigine*
Ne preporučuju se / Not recommended	karbamazepin, okskarbazepin, gabapentin, pregabalin, fenitoin, tiagabin i vigabatrin / carbamazepin, oxcarbazepine, gabapentin, pregabalin, phenytoin, tiagabine and vigabatrin

* Oprez: levetiracetam i lamotrigin mogu agraviirati mioklone napade.
/ Caution: levetiracetam and lamotrigine may aggravate myoclonic seizures.

Napomena: Za sada se ne preporučuje primjena lakozamida u liječenju mioklonih napada (postoje anegdotalna izvješća o učinkovitosti, ali i agravaciji mioklonih napada). / Note: For the time being, the use of lacosamide in the treatment of myoclonic seizures is not recommended (there are anecdotal reports of efficacy but also of aggravation of myoclonic seizures).

kaza: klasa IIIC), 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).^{108,109} Topiramata, klobazam, piracetam i lamotrigin primjenjuju se ukoliko su zakazali AEL prve i druge linije.^{110,111} Ne preporučuje se primjena karbamazepina, okskarbazepina, gabapentina, pregabalina, fenitoina, tiagabina i vigabatrina zbog moguće agravacije napada. Levetiracetam i lamotrigin primjenjuju se s oprezom budući da također mogu agraviirati mioklone napade.^{93,95,112} Primjena lakozamida za sada se ne preporučuje u liječenju mioklonih napada, budući da još nema dovoljno dokaza o njegovoj učinkovitosti te postoje anegdotalni dokazi o mogućoj agravaciji mioklonizama.^{113,114}

• Preporuke odabira AEL-a u liječenju toničkih i atoničkih napada

Natrijev valproat je AEL prvog izbora u liječenju toničkih i atoničkih napada (razina dokaza: klasa IIIC) (tablica 7).^{7,26,50} U slučaju njegova neuspjeha ili kontraindikacije, preporučuje se pokušati sa zonisamidom (razina dokaza: klasa IIIC), lamotriginom (razina dokaza: klasa IIIC) ili topiramatom (razina dokaza: klasa IIIC). Ukoliko zakažu AEL prvog i drugog izbora, može se pokušati s levetiracetamom, rufinamidom, acetazolamidom, klobazamom, klonazepamom, fenobarbitalom, primidonom, felbamatom i ketogenom

TABLICA 7. IZBOR AEL-A U LIJEČENJU TONIČKIH I ATONIČKIH NAPADA
TABLE 7. CHOICE OF AEDS IN THE TREATMENT OF TONIC AND ATONIC SEIZURES

TONIČKI I ATONIČKI NAPADI / TONIC AND ATONIC SEIZURES	
AEL prvog izbora / AED of first choice	natrijev valproat / sodium valproate
AEL drugog izbora / AED of second choice	lamotrigin, zonisamid, topiramata / lamotrigine, zonisamide, topiramate
AEL trećeg izbora / AED of third choice	levetiracetam*, rufinamid, acetazolamid, klobazam, klonazepam, fenobarbital, primidon, felbamata / levetiracetam*, rufinamide, acetazolamide, clobazam, clonazepam, phenobarbital, primidone, felbamate
Ne preporučuju se / Not recommended	okskarbazepin, gabapentin, pregabalin, tiagabin i vigabatrin / oxcarbazepine, gabapentin, pregabalin, tiagabine and vigabatrin

* Anegdotalna izvješća sugeriraju agravaciju napada ili neučinkovitost levetiracetama u liječenju toničkih i atoničkih napada.
Anecdotal reports suggest aggravation of seizures or ineffectiveness of levetiracetam in the treatment of tonic and atonic seizures.

dijetom, uz napomenu kako anegdotalna izvješća ukazuju na moguću agravaciju napada levetiracetamom, odnosno njegovu neučinkovitost u liječenju toničkih i atoničkih napada.^{42,115,116} Ne preporučuje se primjena karbamazepina, okskarbazepina, gabapentina, pregabalina, tiagabina i vigabatrina zbog moguće agravacije napada.^{51,102,106}

• Preporuke odabira AEL-a u liječenju infantilnih spazama

Nema dovoljno dokaza temeljem kontroliranih randomiziranih kliničkih studija o učinkovitosti pojedinih AEL-a ili drugih terapijskih opcija u liječenju infantilnih spazama. Lijekovi prvog izbora su ACTH (razina dokaza: klasa IIIC) ili vigabatrin (razina dokaza: klasa IIIC), a u slučaju tuberozne skleroze prednost se daje vigabatrinu (tablica 8).^{51,117,118}

Kao alternativni lijek prvog izbora sugerira se prednizon u visokim dozama.¹⁰² Tradicionalni antiepileptici većinom nisu pokazali učinkovitost, a anegdotalna izvješća sugeriraju učinkovitost valproata, topiramata, zonisamida, levetiracetama, lamotrigina, sultiamina, tiagabina, felbamata i okskarbazepina.^{57,119,120} Okskarbazepin je pokazao moguću indukciju spazama te se kao niti karbamazepin, fenitoin i fenobarbital ne preporučuje u liječenju infantilnih spazama, zbog agravacije napada. Benzodijazepini se također ne preporučuju zbog povećanog morbiditeta i mortaliteta (aspiracijska pneumonija), unatoč anegdotalnoj učinkovitosti.^{119,121,122} Everolimus, poglavito u kombinaciji s

TABLICA 8. IZBOR AEL-A U LIJEČENJU INFANTILNIH SPAZAMA
TABLE 8. CHOICE OF AEDS IN THE TREATMENT OF INFANTILE SPASMS

INFANTILNI SPAZMI / INFANTILE SPASMS	
Lijekovi prvog izbora / Drugs of first choice	vigabatin, ACTH (alternativno prednizolon) / vigabatin, ACTH (alternatively prednisolone)
AEL drugog izbora / AED of second choice	lamotrigin, zonisamid, topiramata / lamotrigine, zonisamide, topiramate
AEL trećeg izbora / AED of third choice	piridoksin, levetiracetam, natrijev valproat, sultiam, tiagabin, felbamata i everolimus* / piridoxine, levetiracetam, sodium valproate, sulthiame, tiagabine, felbamate and everolimus*
Ne preporučuju se / Not recommended	okskarbazepin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital i benzodijazepini / oxcarbazepine, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital and benzodiazepines

* Napomena: everolimus za sada dozvoljen od Američke agencije za hranu i lijekove (FDA) kao dodatna terapija za djecu stariju od 2 godine i odrasle u liječenju epileptičkih napada žarišnog početka povezanih s tuberoznom sklerozom. / Note: Everolimus is currently approved by the US Food and Drug Administration (FDA) as adjunctive therapy for the treatment of focal onset epileptic seizures associated with tuberous sclerosis in children over 2 years of age and in adults.

vigabatinom, pokazao je visoku učinkovitost u liječenju epileptičkih napada povezanih s tuberoznom sklerozom.^{123,124}

• Preporuke odabira AEL-a u liječenju Dravetova sindroma

U liječenju Dravetova sindroma kao AEL prvog izbora preporučuju se natrijev valproat (razina dokaza: klasa IIIC) i klobazam (razina dokaza: klasa IIIC) (tablica 9).^{125,126} U slučaju njihova neuspjeha, preporučuje se primjena topiramata (razina dokaza: klasa IIIC) i stiripentola (razina dokaza, klasa IIIC) kao AEL-a drugog izbora, odnosno primjena ketogene dijeta (razina dokaza: klasa IVU).^{47,57,125} Primjena levetiracetama, bromida, zonisamida i kanabidiolola kao lijekova trećeg izbora rezervirana je za primjenu ukoliko AEL prvog i drugog izbora zakažu.^{126–128} Ne preporučuje se primjena karbamazepina, okskarbazepina, lamotrigina, gabapentina, pregabalina, fenitoina, fenobarbitala, tiagabina, rufinamida i vigabatrina, zbog moguće agravacije napada.^{119,129}

• Preporuke odabira AEL-a u liječenju Doosova sindroma

Lijek prvog izbora u liječenju Doosova sindroma jest natrijev valproat (razina dokaza: klasa IIIC) (tablica 10). U slučaju neuspjeha preporučuje se primjena etosuksimida, topiramata, zonisamida, levetiracetama,

TABLICA 9. IZBOR AEL-A U LIJEČENJU DRAVETOVA SINDROMA
TABLE 9. CHOICE OF AEDS IN THE TREATMENT OF DRAVET SYNDROME

DRAVET SINDROM / DRAVET SYNDROME	
AEL prvog izbora / AED of first choice	natrijev valproat, klobazam / sodium valproate, clobazam
AEL drugog izbora / AED of second choice	topiramata, stiripentol, ketogena dijeta / topiramate, stiripentol, ketogenic diet
AEL trećeg izbora / AED of third choice	levetiracetam, bromidi, zonisamid, kanabidiol / levetiracetam, bromides, zonisamide, cannabidiol
Ne preporučuju se / Not recommended	karbamazepin, okskarbazepin, lamotrigin, gabapentin, pregabalin, fenitoin, fenobarbital, tiagabin, rufinamid, vigabatin / carbamazepine, oxcarbazepine, lamotrigine, gabapentin, pregabalin, phenytoin, phenobarbital, tiagabine, rufinamide, vigabatin

TABLICA 10. IZBOR AEL-A U LIJEČENJU DOOSOVA SINDROMA
TABLE 10. CHOICE OF AEDS IN THE TREATMENT OF DOOSE SYNDROME

DOOSOV SINDROM (MIOKLONO-ASTATSKA EPILEPSIJA) / DOOSE SYNDROME (MYOCLONIC-ASTATIC EPILEPSY)	
AEL prvog izbora / AED of first choice	natrijev valproat / sodium valproate
AEL drugog izbora / AED of second choice	etosuksimid, topiramata, zonisamid, levetiracetam*, lamotrigin*, ketogena dijeta / etosuximide, topiramate, zonisamide, levetiracetam*, lamotrigine*, ketogenic diet
AEL trećeg izbora / AED of third choice	klobazam, acetazolamid, sultiam, bromidi, rufinamid, felbamata / clobazam, acetazolamide, sulthiame, bromides, rufinamide, felbamate
Ne preporučuju se / Not recommended	karbamazepin, okskarbazepin, eslikarbazepin, fenitoin, vigabatin / carbamazepine, oxcarbazepine, eslicarbazepine acetate, phenytoin, vigabatin

* Oprez: mogu agravirati mioklone napade.

/ Caution: may aggravate myoclonic seizures.

Napomena: lako je upotrebu lamotrigina u liječenju epilepsija s mioklonim napadima preporučljivo izbjegavati, poglavito u Dravetovu sindromu, male doze lamotrigina u kombinaciji s valproatom pokazale su se učinkovitima u liječenju Doosova sindroma. / Note: Although the use of lamotrigine in the treatment of epilepsy with myoclonic seizures is recommended to be avoided, especially in Dravet syndrome, small doses of lamotrigine in combination with valproate have been shown to be effective in the treatment of Doose syndrome.

ma, lamotrigina te ketogene dijeta.^{121,130} Levetiracetam i lamotrigin primjenju se s oprezom zbog moguće agravacije mioklonizama.⁹⁵ Premda se lamotrigin izbjegava u liječenju bolesnika s mioklonizmima, male

doze lamotrigina u kombinaciji s natrijevim valproatom pokazale su se učinkovitima u liječenju Doosova sindroma.¹³⁰ Kao AEL trećeg izbora, u slučaju neuspjeha prvih dviju linija, preporučuje se klobazam, acetazolamid, sultiam, bromidi, rufinamid ili felbamat.^{64,66,121,130} Karbamazepin, okskarbazepin, eslikarbazepin, fenitoin i vigabatrin se ne preporučuju u liječenju Doosova sindroma.⁹⁵

• Preporuke odabira AEL-a u liječenju Lennox-Gastaut sindroma (LGS)

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 (razina dokaza: klasa IIB) (tablica 11). Lamotrigin (razina dokaza: klasa IIB) i topirammat (razina dokaza: klasa IIB) smatraju se alternativnim lijekom prvog izbora ili prvom dodatnom terapijom.^{57,102,121} AEL drugog izbora su zonisamid, levetiracetam, klobazam, rufinamid.^{71,121,131} U slučaju čestih atoničkih napada, preferira se primjena rufinamida nad ostalim AEL-ima drugog izbora.^{131–133} U liječenju LGS-a često se primjenjuje rana kombinacija dvaju ili maksimalno tri AEL-a. Više autora sugerira ranu kombinaciju natrijeva valproata i lamotrigina, a anegdotalni izvještaj u literaturi sugerira učinko-

vitost kombinacije natrijeva valproata, klobazama i levetiracetama.^{134–136}

Felbamat, vigabatrin i kanabidiol se rijetko ili gotovo iznimno primjenjuju i spadaju u AEL trećeg izbora u liječenju LGS-a, rezervirane za teške i izrazito refraktorne slučajeve.^{136–139} U slučaju neuspjeha primjene AEL-a, može se razmotriti ketogena dijeta, hormonska terapija, intravenski imunoglobulini i kirurška terapija (korpus kalozotomija i stimulator živca vagusa).^{133,136} Karbamazepin, okskarbazepin, gabapentin, pregabalin, fenitoin, tiagabin i fenobarbital ne preporučuju se u liječenju LGS-a.^{134,136,137} Lakozamid može egzacerbirati mioklone, toničke i atoničke napade, ali može biti učinkovit u kupiranju žarišnih i generaliziranih toničko-kloničkih napada.¹³⁶ Benzodijazepini se također primjenjuju s oprezom jer mogu inducirati tonički status.¹³⁴

• Preporuke odabira AEL-a u liječenju benigne epilepsije s centrotemporalnim šiljcima

Iako se u neke djece može izbjeći upotreba AEL-a, općenita je preporuka uvođenje antiepileptičke terapije (tablica 12). Nema dovoljno dokaza potkrijepljenih randomiziranim kliničkim studijama o superiornosti pojedinih AEL-a.^{140–143} S obzirom na farmakološki profil u novije vrijeme sugerira se levetiracetam (razina dokaza: klasa IIIC) kao AEL prvog izbora.^{71,141,144,145} Natrijev valproat (razina dokaza: klasa IIIC) zbog farmakološkog profila više se ne sugerira kao AEL prvog, već drugog izbora. Osim njega, u AEL drugog izbora spadaju zonisamid, topirammat, pregabalin, gabapentin, sultiam, lamotrigin, okskarbazepin, karbamazepin, klonazepam. Pri tome se lamotrigin, okskarbazepin i karbamazepin primjenjuju s oprezom unatoč učinko-

TABLICA 11. IZBOR AEL-A U LIJEČENJU LENNOX-GASTAUT SINDROMA

TABLE 11. CHOICE OF AEDs IN THE TREATMENT OF LENNOX-GASTAUT SYNDROME

LENNOX-GASTAUT SINDROM / LENNOX-GASTAUT SYNDROME	
AEL prvog izbora / AED of first choice	natrijev valproat, lamotrigin, topirammat / sodium valproate, lamotrigine, topiramate
AEL drugog izbora / AED of second choice	zonisamid, levetiracetam, klobazam, rufinamid / zonisamide, levetiracetam, clobazam, rufinamide
AEL trećeg izbora / AED of third choice	felbamat*, vigabatrin [§] , kanabidiol / felbamate*, vigabatrin [§] , cannabidiol
Ne preporučuju se / Not recommended	karbamazepin, okskarbazepin, gabapentin, pregabalin, fenitoin, tiagabin, fenobarbital / carbamazepine, oxcarbazepine, gabapentin, pregabalin, phenytoin, tiagabine, phenobarbital

* Felbamat se rijetko primjenjuje zbog toksičnosti (aplastična anemija, zatajenje jetre i drugo). / Felbamate is rarely used due to toxicity (aplastic anemia, liver failure, etc).

§ Primjenu vigabatrina treba razmotriti samo iznimno zbog retinalne toksičnosti, 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. / The use of vigabatrin should be considered only exceptionally due to retinal toxicity, which limits long-term use, prior to its use it is necessary to make an ophthalmological examination and continue with routine controls during therapy. Aggravation of absences and myoclonic seizures is possible.

TABLICA 12. IZBOR AEL-A U LIJEČENJU BENIGNE EPILEPSIJE S CENTROTEMPORALNIM ŠILJCIMA

TABLE 12. CHOICE OF AEDs IN THE TREATMENT OF BENIGN EPILEPSY WITH CENTROTEMPORAL SPIKES

BENIGNA EPILEPSIJA S CENTROTEMPORALNIM ŠILJCIMA / BENIGN EPILEPSY WITH CENTROTEMPORAL SPIKES	
AEL prvog izbora / AED of first choice	levetiracetam
AEL drugog izbora / AED of second choice	zonisamid, topirammat, natrijev valproat, pregabalin, gabapentin, sultiam, lamotrigin, okskarbazepin, karbamazepin, klonazepam / zonisamide, topiramate, sodium valproate, pregabalin, gabapentin, sultiam, lamotrigine, oxcarbazepine, carbamazepine, clonazepam
AEL trećeg izbora / AED of third choice	lakozamid, eslikarbazepin, klobazam, fenobarbital, tiagabin, vigabatrin / lacosamide, eslicarbazepine acetate, clobazam, phenobarbital, tiagabine, vigabatrin

vitosti, budući da mogu agraviirati nove vrste napada.^{140,141,143,146,147} AEL trećeg izbora su lakozamid, eslikarbazepin, klobazam, fenobarbital, tiagabin i vigabatrin.²³

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

U djece s rijetkim napadima može se izbjeći upotreba AEL-a. Nema dovoljno dokaza potkrijepljenih randomiziranim kliničkim studijama o superiornosti pojedinih AEL-a.^{148,149} S obzirom na farmakološki profil u novije vrijeme sugerira se levetiracetam (razina dokaza: klasa IIIC) kao AEL prvog izbora. AEL drugog izbora su karbamazepin (razina dokaza: klasa IIIC), lamotrigin (razina dokaza: klasa IIIC), okskarbazepin (razina dokaza: klasa IIIC), zonisamid (razina dokaza: klasa IVU), topiramata (razina dokaza: klasa IIIC) i natrijev valproat (razina dokaza: klasa IIIC).^{148,150} U slučaju neuspjeha, kao AEL trećeg izbora preporučuju se lakozamid, gabapentin, pregabalin, eslikarbazepin, tiagabin, vigabatrin ili fenobarbital²³ (tablica 13).

TABLICA 13. IZBOR AEL-A U LIJEČENJU PANAYIOTOPOULUSOVA SINDROMA

TABLE 13. CHOICE OF AEDs IN THE TREATMENT OF PANAYIOTOPOULOS SYNDROME

PANAYIOTOPOULUSOV SINDROM (BENIGNA EPILEPSIJA DJEČJE DOBI S OKCIPITALNIM PAROKSIZMIMA) / PANAYIOTOPOULOS SYNDROME (BENIGN CHILDHOOD EPILEPSY WITH OCCIPITAL PAROXYSMS)	
AEL prvog izbora / AED of first choice	levetiracetam
AEL drugog izbora / AED of second choice	karbamazepin, lamotrigin, okskarbazepin, zonisamid, topiramata, natrijev valproat / carbamazepine, lamotrigine, oxcarbazepine, zonisamide, topiramate, sodium valproate
AEL trećeg izbora / AED of third choice	lakozamid, gabapentin, pregabalin, eslikarbazepin, tiagabin, vigabatrin, fenobarbital / lacosamide, gabapentin, pregabalin, eslicarbazepine acetate, tiagabine, vigabatrin, phenobarbital

- Preporuke odabira AEL-a u liječenju juvenilne mioklone epilepsije

Natrijev valproat (razina dokaza: klasa IIIC) je lijek prvog izbora u liječenju juvenilne mioklone epilepsije.^{23,151} Natrijev valproat se ne preporučuje kod djevojaka i žena u generativnoj dobi (uključujući i djevojčice koje će vjerojatno trebati nastaviti uzimati terapiju i u generativnoj dobi), osim u slučajevima neučinkovitosti drugih AEL-a ili primjene adekvatne kontracepcije. Kao AEL drugog izbora, odnosno alternativni

AEL prvog izbora kada primjena natrijeva valproata nije primjerena, preporučuju se lamotrigin (razina dokaza, klasa IVU), levetiracetam (razina dokaza, klasa IVU), zonisamid (razina dokaza, klasa IVU) i topiramata (razina dokaza, klasa IIIC). Lamotrigin i levetiracetam mogu agraviirati mioklonizme; levetiracetam, zonisamid i topiramata slabije djeluju na apsance, a topiramata ima nepovoljniji farmakološki profil i veći teratogeni potencijal.^{100,109–112,151} Kao AEL trećeg izbora preporučuju 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.^{23,108,109,111}

Ne preporučuje se primjena karbamazepina, okskarbazepina, gabapentina, pregabalina, fenitoina, tiagabina i vigabatrina zbog moguće agravacije napada^{28,152–154} (tablica 14).

TABLICA 14. IZBOR AEL-A U LIJEČENJU JUVENILNE MIOKLONE EPILEPSIJE

TABLE 14. CHOICE OF AEDs IN THE TREATMENT OF JUVENILE MYOCLONIC EPILEPSY

JUVENILNA MIOKLONA EPILEPSIJA / JUVENILE MYOCLONIC EPILEPSY	
AEL prvog izbora / AED of first choice	natrijev valproat / sodium valproate
AEL drugog izbora / AED of second choice	lamotrigin*, levetiracetam*, zonisamid, topiramata / lamotrigine*, levetiracetam*, zonisamide, topiramate
AEL trećeg izbora / AED of third choice	klonazepam, klobazam, etosuksimid [§] , acetazolamid, fenobarbital [§] , primidon [§] / clonazepam, clobazam, ethosuximide [§] , acetazolamide, phenobarbital [§] , primidone [§]
Ne preporučuju se / Not recommended	karbamazepin, okskarbazepin, gabapentin, pregabalin, fenitoin, tiagabin, vigabatrin / carbamazepine, oxcarbazepine, gabapentin, pregabalin, phenytoin, tiagabine, vigabatrin

* mogu agraviirati mioklone napade / can aggravate myoclonic seizures
[§] učinkovit u liječenju apsansa napada / effective in treating absence seizures
[§] u razvijenim zemljama gotovo je napuštena njihova primjena / in developed countries application is almost abandoned

Racionalna politerapija

U liječenju epilepsija preferira se monoterapija kada god je to moguće. U slučaju dvaju neuspješnih pokušaja monoterapije s adekvatno odabranim i primijenjenim AEL-om, preporučuje se racionalna politerapija, odnosno istovremena primjena dvaju različitih AEL-a.^{7,13,50,155} Odabir kombinacija ovisi o individualnim karakteristikama svakoga pojedinog bolesnika, ali

TABLICA 15. OSNOVNI FARMAKOLOŠKI PROFIL ANTIPILEPTIKA

TABLE 15. BASIC PHARMACOLOGICAL PROFILE OF ANTIPILEPTIC DRUGS

Lijek / Drug	Glavni mehanizam djelovanja / The main mechanism of action	Najvažnije nuspojave / The most important side effects	Učinak na jetrene enzime / Effect on liver enzymes	Izaziva interakcije s drugim lijekovima / Causes interactions with other drugs	Terapijske doze / Therapeutic doses Maksimalne doze / Maximal doses
Acetazolamid / Acetazolamide	Inhibitor karbonanhidraze / Carbonic anhydrase inhibitor	Acidoza, anoreksija, bubrežni kamenci, smanjen libido / Acidosis, anorexia, kidney stones, decreased libido	Ne / No	Ne / No	Odrasli / Adults: 250 – 1000 mg Djeca / Children: 250 – 750 mg/d
Eslikarbazepin acetat / Eslicarbazepine acetate	Blokator Na ⁺ kanala / Na ⁺ channel blocker	Vrtoglavica, pospanost, hiponatremija, nesanica, glavobolja, tremor, ataksija, poremećaji pažnje, poremećaji vida, mučnina, povraćanje, umor / Dizziness, drowsiness, hyponatremia, insomnia, headache, tremor; ataxia, attention disorders, visual disturbances, nausea, vomiting, fatigue	Induktor (umjeren/slab) / Inductor (moderate/weak) Inhibitor (slab) / Inhibitor (weak) CYP2C19	Umjerenost / Moderate	Odrasli / Adults: 1000 mg Djeca / Children: 750 mg/d
Etosuksimid / Ethosuximide	Blokator Ca ²⁺ kanala (T-tip kanala) / Ca ²⁺ channel blocker (T-type channel)	Osp, sedacija, mučnina, povraćanje, ataksija, štucaje, poremećaji spavanja, pospanost, hiperaktivnost / Rash, sedation, nausea, vomiting, ataxia, hiccups, sleep disturbances, drowsiness, hyperactivity	Ne / No	Ne / No	Odrasli / Adults: 750 – 1500 mg Djeca / Children: 20 – 30 mg/kg Odrasli / Adults: 2000 mg Djeca / Children: 40 mg/kg
Felbammat / Felbamate	Inhibitor NMDA glutamatnih receptora, GABA agonist / NMDA glutamate receptor inhibitor; GABA agonist	Anoreksija, gubitak tjelesne težine, mučnina, zatajenje jetre, purpura, aplastična anemija, umor, ataksija, smetnje vida, vrućica, umor, psihotične reakcije, nesanica, glavobolja / Anorexia, weight loss, nausea, liver failure, purpura, aplastic anemia, fatigue, ataxia, visual disturbances, fever, fatigue, psychotic reactions, insomnia, headache	Inhibitor / Inhibitor CYP2C19 Induktor (slab) / Inductor (weak) CYP3A4	Da / Yes	Odrasli / Adults: 1200 – 3600 mg Djeca / Children: 45 – 80 mg/kg Odrasli / Adults: 3600 mg Djeca / Children: 80 mg/kg
Fenobarbital / Phenobarbital	Agonist GABA receptora / GABA receptor agonist	Kognitivne i druge neurotoksične smetnje, sedacija, ovisnost, supresija koštane srži, dvostruke, ataksija, osteopenija, Dupuytrenova kontraktura, metaboličke smetnje, Stevens-Johnsonov sindrom / Cognitive and other neurotoxic disorders, sedation, dependence, bone marrow suppression, double vision, ataxia, osteopenia, Dupuytren's contracture, metabolic disorders, Stevens-Johnson syndrome	Induktor / Inductor CYP2B6 CYP2C CYP3A	Da / Yes	Odrasli / Adults: 30 – 180 mg Djeca / Children: 3 mg/kg Metilfenobarbital: Odrasli / Adults: 200 – 400 mg Djeca / Children: 5 – 15 mg/kg Odrasli / Adults: 180 mg Djeca / Children: 8 mg/kg Metilfenobarbital: Odrasli / Adults: 600 mg Djeca / Children: 15 mg/kg

TABLICA 15. NASTAVAK
TABLE 15. CONTINUED

Lijek / Drug	Glavni mehanizam djelovanja / The main mechanism of action	Najvažnije nuspojave / The most important side effects	Učinak na jetrene enzime / Effect on liver enzymes	Izaziva interakcije s drugim lijekovima / Causes interactions with other drugs	Terapijske doze / Therapeutic doses Maksimalne doze / Maximal doses
Fenitoin / Phenytoin	Blokator Na ⁺ kanala / Na ⁺ channel blocker	Osteopenija, gingivalna hiperplazija, hirsutizam, hipotenzija, poremećaj srčane provodljivosti, hepatotoksičnost, sedacija, ataksija, smetnje vida, Stevens-Johnsonov sindrom / Osteopenia, gingival hyperplasia, hirsutism, hypotension, cardiac conduction disorder, hepatotoxicity, sedation, ataxia, visual disturbances, Stevens-Johnson syndrome	Induktor / Inductor CYP2B6 CYP2C CYP3A	Da / Yes	Odrasli / Adults: 100 – 400 mg Djeca / Children: 6 – 8 mg/kg Odrasli / Adults: 500 mg Djeca / Children: 10 mg/kg
Gabapentin	Blokator Ca ²⁺ kanala (P/Q tip kanala) / Ca ²⁺ channel blocker	Porast tjelesne težine, periferni edemi, sedacija, vrtoglavica, mučnina, ataksija, povraćanje, umor, osteopenija, tremor / Weight gain, peripheral edema, sedation, dizziness, nausea, ataxia, vomiting, fatigue, osteopenia, tremor	Ne / No	Ne / No	Odrasli / Adults: 1800 – 3600 mg Djeca / Children: 25 – 40 mg/kg Odrasli / Adults: 3600 mg Djeca / Children: 40 mg/kg
Karbamazepin / Carbamazepine	Blokator Na ⁺ kanala / Na ⁺ channel blocker	Hiponatremija, supresija koštane srži, hepatotoksičnost, ataksija, umor, smetnje vida, sedacija, osteopenija, poremećaj srčane provodljivosti, Stevens-Johnsonov sindrom / Hyponatraemia, bone marrow suppression, hepatotoxicity, ataxia, fatigue, visual disturbances, sedation, osteopenia, cardiac conduction disorder, Stevens-Johnson syndrome	Induktor / Inductor CYP2B6 CYP2C CYP3A CYP1A2	Da / Yes	Odrasli / Adults: 400 – 1800 mg Djeca / Children: 10 – 20 mg/kg Odrasli / Adults: 2400 mg Djeca / Children: < 35 mg/kg
Klobazam / Clobazam	Agonist GABA receptora / GABA receptor agonist	Vrtoglavica, smetnje vida, astenija, slabost, hipotomija, promjene ponašanja i raspoloženja, sedacija, ovisnost / Dizziness, visual disturbances, asthenia, weakness, hypotension, behavioral and mood changes, sedation, addiction	Ne / No	Minimalno / Minimal	Odrasli / Adults: 10 – 30 mg Djeca / Children: 0,25 – 1,0 mg/kg Odrasli / Adults: 30 mg Djeca / Children: 1,5 mg/kg
Klonazepam / Clonazepam	Agonist GABA receptora / GABA receptor agonist	Vrtoglavica, smetnje vida, astenija, slabost, hipotomija, promjene ponašanja i raspoloženja, sedacija, ovisnost, hipersalivacija / Dizziness, visual disturbances, asthenia, weakness, hypotension, behavioral and mood changes, sedation, addiction, hypersalivation	Ne / No	Ne / No	Odrasli / Adults: 1 – 4 mg Djeca / Children: 1 – 3 mg Odrasli / Adults: 6 mg Djeca / Children: 3 mg
Lakozamid / Lacosamide	Blokator Na ⁺ kanala (blokira sporu inaktivaciju) / Na ⁺ channel blocker (blocks slow inactivation)	Glavobolja, vrtoglavica, smetnje vida, mučnina, povraćanje, ataksija, nesanicna, tremor, nistagmus, tinitus, astenija, umor, depresija, kognitivne smetnje, konstipacija, suha usta, pruritus, umor, pospanost / Headache, dizziness, blurred vision, nausea, vomiting, ataxia, insomnia, tremor, nystagmus, tinnitus, asthenia, fatigue, depression, cognitive impairment, constipation, dry mouth, pruritus, fatigue, drowsiness	Inhibitor CYP2C19	Minimalno / Minimal	Odrasli / Adults: 200 – 400 mg Djeca / Children: – Odrasli / Adults: 600 mg Djeca / Children: –
Lamotrigin / Lamotrigine	Blokator Na ⁺ kanala / Na ⁺ channel blocker	Sedacija, ataksija, dvoslike, osteopenija, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, krvna diskrazija, glavobolja, mučnina, somnolencija, depresija, tremor, psihoza / Sedation, ataxia, double vision, osteopenia, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, blood dyscrasias, headache, nausea, somnolence, depression, tremor, psychosis	Ne / No	Minimalno / Minimal	Odrasli / Adults: 100 – 400 mg Djeca / Children: 4,5 – 7,5 mg/kg Odrasli / Adults: 600 mg Djeca / Children: 15 mg/kg

TABLICA 15. NASTAVAK
TABLE 15. CONTINUED

Lijek / Drug	Glavni mehanizam djelovanja / The main mechanism of action	Najvažnije nuspojave / The most important side effects	Učinak na jetrene enzime / Effect on liver enzymes	Izaziva interakcije s drugim lijekovima / Causes interactions with other drugs	Terapijske doze / Therapeutic doses Maksimalne doze / Maximal doses
Levetiracetam	Modulator SV2A / SV2A modulator	Depresija, promjene ponašanja i raspoloženja, glavobolja, pospanost, vrtoglavica, astenija, dvostrike, nazofaringitis, kašalj, osp / Depression, behavioral and mood changes, headache, drowsiness, dizziness, asthenia, double vision, nasopharyngitis, cough, rash	Ne / No	Minimalno / Minimal	Odrasli / Adults: 1000 – 3000 mg Djeca / Children: 20 – 60 mg/kg
Okskarbazepin / Oxcarbazepine	Blokator Na ⁺ kanala / Na ⁺ channel blocker	Hiponatremija, glavobolja, vrtoglavica, pospanost, agitacija, umor, dvostrike, ataksija, tremor, smetnje memorije, smetenost, osp, alopecija, akne, porast tjelesne težine, mučnina, povraćanje, hipotireoza, pankreatitis, poremećaji srčane provodljivosti / Hyponatremia, headache, dizziness, drowsiness, agitation, fatigue, double vision, ataxia, tremor, memory impairment, confusion, rash, alopecia, acne, weight gain, nausea, vomiting, hypothyroidism, pancreatitis, cardiac conduction disorders	Induktor / Inductor CYP3A Inhibitor (slab) / Inhibitor (weak) CYP2C19	Umjereno / Moderate	Odrasli / Adults: 900 – 2400 mg Djeca / Children: 30 – 50 mg/kg
Perampanel	Selektivni antagonist AMPA glutamatnih receptora / Selective AMPA glutamate receptor antagonist	Vrtoglavica, somnolencija, ozbiljne psihijatrijske nuspojave i promjene raspoloženja, smetenost, ataksija, dizartrija, smetnje vida, mučnina, povraćanje, porast tjelesne težine, umor / Dizziness, somnolence, severe psychiatric side effects and mood swings, confusion, ataxia, dysarthria, visual disturbances, nausea, vomiting, weight gain, fatigue	Induktor / Inductor CYP3A	Da / Yes	Odrasli / Adults: 8 – 12 mg Djeca / Children: –
Piracetam	Nepoznat / Unknown	Hiperkinezije, nervoza, porast tjelesne težine, vrtoglavica, mučnina, insomnija, agitacija, gastrointestinalni simptomi, osp, kratkoročno privremeno povećava kapacitete učenja i memorije! / Hyperkinesias, nervousness, weight gain, dizziness, nausea, insomnia, agitation, gastrointestinal symptoms, rash; in the short term, it temporarily increases learning and memory capacities!	Ne / No	Ne / No	Odrasli / Adults: 12.000 – 32.000 mg Djeca / Children: –
Pregabalin	Blokator Ca ²⁺ kanala (P/Q tip kanala) / Ca ²⁺ channel blocker (P / Q channel type)	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 / Dizziness, nausea, speech disorders, paresthesias, visual disturbances, mood disorders, muscle cramps, insomnia, weight gain, hypersalivation, taste disturbance, neutropenia, rhabdomyolysis, renal failure, pancreatitis, cardiac arrhythmia, rhinorrhitis, menstrual disorder, breast hypertrophy	Ne / No	Ne / No	Odrasli / Adults: 100 – 600 Djeca / Children: –
					Odrasli / Adults: 600 mg Djeca / Children: –

TABLICA 15. NASTAVAK
TABLE 15. CONTINUED

Lijek / Drug	Glavni mehanizam djelovanja / The main mechanism of action	Najvažnije nuspojave / The most important side effects	Učinak na jetrene enzime / Effect on liver enzymes	Izaziva interakcije s drugim lijekovima / Causes interactions with other drugs	Terapijske doze / Therapeutic doses Maksimalne doze / Maximal doses
Primidon / Primidone	Agonist GABA receptora / GABA receptor agonist	Mučnina, povraćanje, ataksija, dizartrija, dizartrija, kognitivne smetnje, promjene ponašanja, impotencija, megaloblastična anemija, nedostatak vitamina D i K, osteomalacija, Dupuytrenova kontrakturna, abnormalnosti vezivnog tkiva, osip, ovisnost / Nausea, vomiting, ataxia, dysarthria, cognitive impairment, behavioral changes, impotence, megaloblastic anemia, vitamin D and K deficiency, osteomalacia, Dupuytren's contracture, connective tissue abnormalities, rash, addiction	Induktor / Inductor CYP2B6 CYP2C CYP3A	Da / Yes	Odrasli / Adults: 500 – 1500 mg Djeca / Children: 10 – 20 mg/kg
Retigabin* (povučen iz proizvodnje) 2017. godine zbog nuspojave) / Retigabine* (withdrawn from production in 2017 due to side effects)	Agonist K ⁺ kanala (KCNQ2, KCNQ3) / K ⁺ channel agonist (KCNQ2, KCNQ3)	Vrtoglavica, mučnina, somnolencija, astenija, slabost, smetnje memorije, parestezije, tremor, dizartrija, distazija, mioklonus, anksioznost, psihoza, plava diskoloracija kože, usana, noktiju, retine, dizurične tegobe, suha usta, konstipacija, gubitak apetita i tjelesne težine, umor / Dizziness, nausea, somnolence, asthenia, weakness, memory impairment, paraesthesia, tremor, dysarthria, dysphasia, myoclonus, anxiety, psychosis, blue discoloration of the skin, lips, nails, retina, dysuric discomfort, dry mouth, constipation and loss of appetite, fatigue	Ne / No	Ne / No	Odrasli / Adults: 600 – 1200 mg Djeca / Children: –
Rufinamid / Rufinamide	Blokator Na ⁺ kanala / Na ⁺ channel blocker	Glavobolja, vrtoglavica, somnolencija, mučnina, povraćanje, smetnje vida, ataksija, tremor, insomnija, akzioznost, osip, dijareja, dispnejsija, konstipacija, anoreksija, rinitis, upala uha, umor, gubitak tjelesne težine / Headache, dizziness, somnolence, nausea, vomiting, visual disturbances, ataxia, tremor, insomnia, axiosis, rash, diarrhea, dyspepsia, constipation, anorexia, rhinitis, ear inflammation, fatigue, weight loss	Slab induktor / Weak inducator CYP3A4	Da / Yes	Odrasli / Adults: 2400 – 3200 mg Djeca / Children: 20 – 45 mg/kg
Stiripentol / Stiripentol	Agonist GABA receptora (GABA _A receptori) / GABA receptor agonist (GABA _A receptors)	Vrtoglavica, mučnina, povraćanje, gubitak apetita, gubitak tjelesne težine, insomnija, hipotonija, distonija, agitiranost, agresija, hiperkinezije / Dizziness, nausea, vomiting, loss of appetite, weight loss, insomnia, hypotonia, dystonia, agitation, aggression, hyperkinesias	Inhibitor	Da / Yes	Djeca / Children: 100 mg/kg Djeca / Children: 4000 mg/d Odrasli / Adults: –
Tiagabin / Tiagabine	GABA agonist (blokira ponovnu pohranu GABA) / GABA agonist (blocks GABA re-storage)	Vrtoglavica, umor, tremor, smetnje koncentracije, umor, emocionalna nestabilnost, konfuzija, nesanicna, agresija, psihoza, dijareja, poremećaji vida, mučnina, simptomi slični gripi, nekonzulzivni epileptički status, koma / Dizziness, fatigue, tremor, impaired concentration, fatigue, emotional instability, confusion, insomnia, aggression, psychosis, diarrhea, visual disturbances, nausea, flu-like symptoms, non-convulsive status epilepticus, coma	Ne / No	Minimalno / Minimal	Odrasli / Adults: 30 – 45 mg Djeca / Children: – Odrasli / Adults: 50 – 60 mg Djeca / Children: –

TABLICA 15. NASTAVAK
TABLE 15. CONTINUED

Lijek / Drug	Glavni mehanizam djelovanja / The main mechanism of action	Najvažnije nuspojave / The most important side effects	Učinak na jetrene enzime / Effect on liver enzymes	Izaziva interakcije s drugim lijekovima / Causes interactions with other drugs	Terapijske doze / Therapeutic doses Maksimalne doze / Maximal doses
Topiramate / Topiramate	Višestruki: GABA agonist (GABA _A receptori), inhibitor AMPA i kainatnih glutamatnih receptora, blokator Na ⁺ kanala, blokator Ca ²⁺ kanala, inhibitor karboanhidraze / Multiple: GABA agonist (GABA _A receptors), inhibitor of AMPA and kainate glutamate receptors, Na ⁺ channel blocker, Ca ²⁺ channel blocker, carbonic anhydrase inhibitor	Kognitivna oštećenja, gubitak tjelesne težine, bubrežni kamenci, teratogenost, diplopije, vrtoglavica, mučnina, povraćanje, osteopenija, parestezije, somnolencija, depresija, ataksija, tremor, atalgijska mialgija / Cognitive impairment, weight loss, kidney stones, teratogenicity, diplopia, dizziness, nausea, vomiting, osteopenia, paraesthesia, somnolence, depression, ataxia, tremor, atalgia, myalgia	Induktor / Inductor CYP3A4 (iznad 200mg/d) Inhibitor (slab) / Inhibitor (weak) CYP2C19	Umjereno / Moderate	Odrasli / Adults: 75 – 400 mg Djeca / Children: 5 – 9 mg/kg
Natrijev valproat / Sodium valproate	Višestruki: blokator Na ⁺ kanala, GABA agonist, blokator Ca ²⁺ kanala / Multiple: Na ⁺ channel blocker, GABA agonist, Ca ²⁺ channel blocker	Teratogenost, porast tjelesne težine, tremor, alopecija, zatajenje jetre, supresija koštane srži, sedacija, dvoslike, mučnina, povraćanje, ataksija, Stevens-Johnsonov sindrom, hiperamonijemija (encefalopatija), poremećaj menstrualnog ciklusa, PCOS, osteopenija, osteoporozna / Teratogenicity, weight gain, tremor, alopecia, liver failure, bone marrow suppression, sedation, double vision, nausea, vomiting, ataxia, Stevens-Johnson syndrome, hyperammonemia (encephalopathy), menstrual disorders, PCOS, osteopenia	Inhibitor CYP2C9 CYP2C19 CYP3A4	Da / Yes	Odrasli / Adults: 500 – 2500 mg Djeca 20 – 40 mg/kg
Vigabatrin	GABA agonist (Inhibitor GABA transaminaze) / GABA agonist (GABA transaminase inhibitor)	Ireverzibilno oštećenje vidnog polja, somnolencija, smetnje govora, glavobolja, mučnina, parestezije, poremećaj pažnje i memorije, distonija, diskinezije, hipertonija, depresija, psihoza, manija, paranoja, hipomanija, abdominalni bolovi, edemi, umor / Irreversible damage of the visual field, somnolence, speech disorders, headache, nausea, paraesthesia, attention and memory disorder, dystonia, dyskinesia, hypertension, depression, psychosis, mania, paranoia, hypomania, abdominal pain, edema, fatigue	Ne / No	Ne / No	Odrasli / Adults: 1000 – 3000 mg Djeca / Children: 40 – 60 mg/kg
Zonisamid / Zonisamide	Blokator Na ⁺ kanala, Blokator Ca ²⁺ kanala, Inhibitor karboanhidraze GABA agonist / Na ⁺ channel blocker, Ca ²⁺ channel blocker, Carbonic anhydrase inhibitor GABA agonist	Anoreksija, agitacija, iritabilnost, depresija, ataksija, vrtoglavica, kognitivna oštećenja, somnolencija, insomnija, dvoslike, parestezije, tremor; gubitak tjelesne težine, rijetko maligni neuroleptički sindrom; mijastenički sindrom / Anorexia, agitation, irritability, depression, ataxia, dizziness, cognitive impairment, somnolence, insomnia, double vision, paraesthesias, tremor, weight loss, rarely malignant neuroleptic syndrome, myasthenic syndrome	Ne / No	Minimalno / Minimal	Odrasli / Adults: 200 – 600 mg Djeca / Children: 4 – 8 mg/kg
					Odrasli / Adults: 600 mg Djeca / Children: 12 mg/kg

se načelno preferiraju kombinacije AEL-a različitih mehanizama djelovanja, prvog ili eventualno drugog izbora za postavljenju dijagnozu, niskoga interakcijskog potencijala, različitog profila nuspojava i sinergističkog ili aditivnog djelovanja (tablica 15).^{7,12,17,18,26} Dokazi o sinergističkom djelovanju AEL-a većinom su dobiveni na animalnim modelima, dok su u ljudi najčešće na anegdotalnoj razini. Kao najučinkovitija kombinacija navode se natrijev valproat i lamotrigin.^{7,156,157} Sinergističko djelovanje pokazale su također kombinacije lamotrigina i topiramata, levetiracetama i okskarbazepina, levetiracetama i topiramata, karbamazepina i topiramata.^{158–160}

Primjena originalnih i generičkih AEL-a

- Prilikom prve primjene lijeka (uvođenja u terapiju), nema razlike između korištenja originalnih ili generičkih lijekova.^{161,162}
- 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).^{163–166}
- Zamjena generika i originatora ili obrnuto također se ne preporučuje.^{164,166}
- Iznimno, u slučaju neophodne zamjene AEL-a (nedostupnost na tržištu i sl.), preporučuje se zamjena generičkog u originalni oblik lijeka ili obrnuto, budući da je rizik od nuspojava ili relapsa napada u ovom slučaju manji nego pri međusobnoj zamjeni dva generička oblika AEL-a (moguća odstupanja parametara bioraspodjelivosti aktivne tvari do 25%).^{161,163}

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-a. Rizik relapsa nakon ukidanja terapije je velik, a najveći je tijekom smanjivanja doze i unutar godine dana od prestanka uzimanja AEL-a.^{4,167–169} 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 dvije godine bez epileptičkih napada.^{167,168,170}
- **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.^{168,171}

- **Trajanje aktivne bolesti** – dulji period od početka bolesti do postizanja remisije i veća frekvencija napada povećavaju rizik od relapsa nakon ukidanja terapije.^{171,172}
- **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 apsans 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.^{171,172}
- **Neurološki deficit kao i kognitivno oštećenje** (mentalna retardacija) povećavaju rizik od relapsa nakon ukidanja terapije.^{4,173,174}
- **Elektroencefalografija** – abnormalni EEG nalaz u trenutku ukidanja i neposredno nakon ukidanja povećavaju rizik od relapsa.^{167,173–175}
- **Duljina perioda redukcije terapije** – nema jasnih preporuka o duljini perioda ukidanja. Dulji period ukidanja nosi manji rizik od relapsa. Terapija se ukida postupno i sporo, preporučljivo tijekom perioda ne kraćeg od šest mjeseci, a često i duljeg. Ako je bolesnik na politerapiji, potrebno je postupno ukidati jedan po jedan antiepileptik.^{174,176}
- **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.^{4,176}

LITERATURA

1. Schmidt D, Schachter SC. Drug treatment of epilepsy in adults. *BMJ*. 2014;348:g254–g254.
2. Davis J, Roberts R, Davidson DL, Norman A, Ogston S, Grimshaw JM 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(1):28–34.
3. Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, Berg AT, Buchhalter JR, Ding D i sur. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52 Suppl 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, Castana L, Casaceli G, Marino D *i sur*. Multimodal responses induced by cortical stimulation of the parietal lobe: a stereo-electroencephalography study. *Brain*. 2015;138(Pt 9):2596–607.
11. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE *i sur*. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475–82.
12. Goldenberg MM. Overview of drugs used for epilepsy and seizures: etiology, diagnosis, and treatment. *Pharm Ther*. 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, Gloss DS, Sanchez AM, Kabir AA *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(16):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, Yarlagadda V, Zilli E, Nazzal Y *i sur*. Treating epilepsy in the setting of medical comorbidities. *Curr Treat Options Neurol*. 2014;16(7):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. *Epilepsia*. 2011;52:40–4.
23. National Institute for Health and Care Excellence. Epilepsies: diagnosis and management. Clinical guideline [CG137]. Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137>. Pristupljeno 19. listopada 2019.
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 BF, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI *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.
26. Perucca E. General principles of medical management. U: Shorvon S, Perucca E, Engel J. *The Treatment of Epilepsy*, 4. izd. New Jersey: John Wiley & Sons; 2015, str. 110–23.
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, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C *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(7):1094–120.
29. Podell M. Antiepileptic Drug therapy and monitoring. *Top Comp Anim Med*. 2013;28:59–66.
30. Svalheim S, Sveberg L, Mochol M, Tauboll 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 BF, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI *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, Filipic I, Sporis D, Mislov D, Posavec A. The influence of C3435T polymorphism of ABCB1 gene on penetration of phenobarbital across the blood-brain barrier in patients with generalized epilepsy. *Seizure*. 2008;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 (Minneapolis)*. 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, Tirosch 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, Funkhouser E, Martin RC, Piper K i sur. Risk of pharmacokinetic interactions between antiepileptic and other drugs in older persons and factors associated with risk. *Epilepsia.* 2018;59(3):715–23.
50. Abou-Khalil BW. Update on Antiepileptic Drugs. *Continuum (Minneapolis).* 2019; 25:508–36.
51. Sankaraneni R, Lachhwani D. Antiepileptic Drugs – A Review. *Pediatr Ann.* 2015;44:e36–e42.
52. Edlund W, Gronseth G, So Y, Franklin G, ur. Clinical practice guideline process manual. St Paul: American Academy of Neurology; 2004.
53. Lyseng-Williamson KA. Levetiracetam: a review of its use in epilepsy. *Drugs.* 2011;71:489–514.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. Rosati A, Ilvento L, Lucenteforte E, Pugi A, Crescioli G, McGreevy KS i sur. Comparative efficacy of antiepileptic drugs in children and adolescents: A network meta-analysis. *Epilepsia.* 2018;59(2):297–314.
58. 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.
59. Zhuo C, Jiang R, Li G, Shao M, Chen C, Chen 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.
60. 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.
61. French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL i sur. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs, I: Treatment of new-onset epilepsy: report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia.* 2004;45(5):401–9.
62. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R i sur. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia.* 2013;54(3):551–63.
63. 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.
64. Coppola G. Update on rufinamide in childhood epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2011;7:399–407.
65. Reiss WG, Oles KS. Acetazolamide in the Treatment of Seizures. *Ann Pharmacother.* 1996;30:514–9.
66. Pernea M, Sutcliffe AG. Clobazam and its use in epilepsy. *Pediatr Rep.* 2016; 8(2):6516.
67. Golyala A, Kwan P. Drug development for refractory epilepsy: The past 25 years and beyond. *Seizure.* 2017;44:147–56.
68. Panebianco M, Prabhakar H, Marson AG. Rufinamide add-on therapy for refractory epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;4:CD011772.
69. Patsalos PN, Fröscher W, Pisani F, van Rijn CM. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia.* 2002;43:365–85.
70. Brodie MJ, French JA. Role of levetiracetam in the treatment of epilepsy. *Epileptic Disord.* 2003;5(1):65–72.
71. Abou-Khalil B. Levetiracetam in the treatment of epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2008;4:507–23.
72. Chen Z, Lusica A, O’Brine TJ, Velakoulis D, Adams SJ, Kwan P. Psychotic disorders induced by antiepileptic drugs in people with epilepsy. *Brain* 2016;139:2668–78.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. Wilby J, Kainth A, Hawkins N, Epstein D, McIntosh H, McDaid C 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.
77. Mula M. Third generation antiepileptic drug monotherapies in adults with epilepsy. *Expert Rev Neurother.* 2016;16:1087–92.
78. Stephen LJ, Brodie MJ. Pharmacotherapy of epilepsy: newly approved and developmental agents. *CNS Drugs.* 2011;25:89–107.
79. Beuchat I, Novy J, Rossetti AO. Newer antiepileptic drugs for status epilepticus in adults: what’s the evidence? *CNS Drugs.* 2018;32:259–67.
80. Rivello JJ Jr, Claassen J, LaRoche SM, Sperling MR, Alldredge B, Bleck TP i sur. Treatment of status epilepticus: an international survey of experts. *Neurocrit Care.* 2013;18(2):193–200.
81. 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.
82. 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.

83. *Vajda FJE, Eadie MJ.* The clinical pharmacology of traditional antiepileptic drugs. *Epileptic Disord.* 2014;16:395–408.
84. *Coppola G, Piccorossi A, Operto FF, Verrotti A.* Anticonvulsant drugs for generalized tonic-clonic epilepsy. *Expert Opin Pharmacother.* 2017;18:925–36.
85. *Kwan SY, Chuang YC, Huang CW, Chen TC, Jou SB, Dash A.* Zonisamide: Review of Recent Clinical Evidence for Treatment of Epilepsy. *CNS Neurosci Ther.* 2015;21(9):683–91.
86. *Pohlmann-Eden B, Marson AG, Noack-Rink M, Ramirez E, Tofighy A, Werhahn KJ 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(1):149.
87. *Veroniki AA, Cogo E, Rios P, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R 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(1):95.
88. *Sisodiya SM.* Valproate and childbearing potential: new regulations. *Pract Neurol.* 2018;18:176–8.
89. *Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J i sur.* Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11(11):CD010224.
90. *Tang L, Ge L, Wu W, Yang X, Rui P, Wu Y i sur.* Lamotrigine versus valproic acid monotherapy for generalised epilepsy: A meta-analysis of comparative studies. *Seizure.* 2017;51:95–101.
91. *Healthcare Improvement Scotland (HIS), n.d.* SIGN: Diagnosis and management of epilepsy in adults: A national clinical guideline. 2015. Dostupno na: <https://www.guidelinecentral.com/summaries/diagnosis-and-management-of-epilepsy-in-adults-a-national-clinical-guideline/>. Pristupljeno 1. prosinca 2019.
92. *Kenyon K, Mintzer S, Nei M.* Carbamazepine treatment of generalized tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy. *Seizure.* 2014;23:234–6.
93. *Sazgar M, Bourgeois BFD.* Aggravation of epilepsy by anti-epileptic drugs. *Pediatr Neurol.* 2005;33:227–34.
94. *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.
95. *Gayatri N, Livingston J.* Aggravation of epilepsy by anti-epileptic drugs. *Dev Med Child Neurol.* 2006;48:394–8.
96. *Chaves J, Sander JW.* Seizure aggravation in idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia.* 2005;46:133–9.
97. *Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, Hirtz DG, Dlugos D, Masur D i sur.* Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med.* 2010;362(9):790–9.
98. *Lerman-Sagie T, Watemala N, Kramer U, Shahar E, Lerman P.* Absence seizures aggravated by valproic acid. *Epilepsia.* 2001;42:941–3.
99. *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.
100. *Brigo F, Igwe SC.* Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 2:CD003032
101. *Buechler RD, Buchhalter JR.* Juvenile absence epilepsy exacerbated by valproic acid. *Pediatr Neurol.* 2007;36:121–4.
102. *Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, Carpenter D.* Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord.* 2007;9:353–412.
103. *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.
104. *Verrotti A, Cerminara C, Domizio S, Mohn A, Franzoni E, Coppola G i sur.* Levetiracetam in absence epilepsy. *Dev Med Child Neurol.* 2008;50(11):850–3.
105. *Cross JH.* Topiramate monotherapy for childhood absence seizures: an open label pilot study. *Seizure.* 2002;11:406–10.
106. *Shields WD, Saslow E.* Myoclonic, atonic, and absence seizures following institution of carbamazepine therapy in children. *Neurology.* 1983;33(11):1487–9.
107. *Brophy GM, Sarma A, Khandker N, Kurczewski L.* Medical management of epileptic seizures: challenges and solutions. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;24(12):467–85.
108. *Panayiotopoulos CP.* Idiopathic generalised epilepsies. U: Panayiotopoulos CP. *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and Their Treatment.* London: Springer London; 2010, str. 377–421.
109. *Wheless JW, Sankar R.* Treatment strategies for myoclonic seizures and epilepsy syndromes with myoclonic seizures. *Epilepsia.* 2003;44(Suppl.11):27–37.
110. *Liu J, Wang LN, Wang YP.* Topiramate monotherapy for juvenile myoclonic epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;4:CD010008.
111. *Brodie MJ.* Modern management of juvenile myoclonic epilepsy. *Expert Rev Neurother.* 2016;16:681–8.
112. *Liu YH, Wang XL, Deng YC, Zhao G.* Levetiracetam-associated aggravation of myoclonic seizure in children. *Seizure.* 2012;21:807–9.
113. *Birnbaum D, Koubeissi M.* Unmasking of myoclonus by lacosamide in generalized epilepsy. *Epilepsy Behav Case Rep.* 2017;7:28–30.
114. *Afra P, Adamolekun B.* Lacosamide treatment of juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure.* 2012;21:202–4.
115. *Vining EPG.* Tonic and atonic seizures: Medical therapy and ketogenic diet. *Epilepsia.* 2009;50(8):21–4.
116. *Stephen LJ, Brodie MJ.* Pharmacological Management of the Genetic Generalised Epilepsies in Adolescents and Adults. *CNS Drugs.* 2020;34:147–61.
117. *Shields WD.* Infantile Spasms: Little Seizures, BIG Consequences. *Epilepsy Curr.* 2006;6:63–9.
118. *Go CY, Mackay MT, Weiss SK, Stephens D, Adams-Webber T, Ashwal S 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(24):1974–80.
119. *Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW.* Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(6):CD001770.
120. *Nelson GR.* Management of infantile spasms. *Transl Pediatr.* 2015;4:260–70.
121. *McTague A, Cross JH.* Treatment of Epileptic Encephalopathies. *CNS Drugs.* 2013;27:175–84.

122. Veerapandiyana 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.
123. 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.
124. 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.
125. Knupp KG, Wirrell EC. Treatment Strategies for Dravet Syndrome. *CNS Drugs.* 2018;32:335–50.
126. Wirrell EC. Treatment of Dravet syndrome. *Can J Neurol Sci.* 2016;43:S13–S18.
127. Koubeissi M. Anticonvulsant effects of cannabidiol in Dravet syndrome. *Epilepsy Curr.* 2017;17:281–2.
128. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R i sur. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med.* 2017;376(21):2011–2020.
129. Wirrell EC, Laux L, Donner E, Jette N, Knupp K, Meskiss MA i sur. Optimizing the Diagnosis and Management of Dravet Syndrome: Recommendations From a North American Consensus Panel. *Pediatr Neurol.* 2017;68:18–34.e3.
130. Kelley SA, Kossoff EH. Doose syndrome (myoclonic-astatic epilepsy): 40 years of progress: Doose Syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2010;52:988–93.
131. Glauser T, Kluger G, Sachdeo R, Krauss G, Perdomo C, Arroyo S. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology.* 2008;70(21):1950–8.
132. Kim SH, Lee JH, Ryu HW, Lim BC, Chae JH, Choi JE i sur. Short-term efficacy and tolerability of rufinamide adjunctive therapy in children with refractory generalised epilepsy. *Epileptic Disord.* 2013;15(1):49–54.
133. van Rijckevorsel K. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome: overview and recent findings. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2008;4:1001–19.
134. Michoulas A, Farrell K. Medical management of Lennox-Gastaut syndrome. *CNS Drugs.* 2010;24:363–74.
135. Montouris GD. Rational approach to treatment options for Lennox-Gastaut syndrome: Lennox-Gastaut Syndrome Treatment Options. *Epilepsia.* 2011;52:10–20.
136. Cross JH, Auvin S, Falip M, Striano P, Arzimanoglou A. Expert Opinion on the Management of Lennox-Gastaut Syndrome: Treatment Algorithms and Practical Considerations. *Front Neurol.* 2017;8:505.
137. Asadi-Pooya AA. Lennox-Gastaut syndrome: a comprehensive review. *Neurol Sci.* 2018;39:403–14.
138. Verrotti A, Striano P, Iapadre G, Zagaroli L, Bonanni P, Coppola G i sur. The pharmacological management of Lennox-Gastaut syndrome and critical literature review. *Seizure.* 2018;63:17–25.
139. Hancock EC, Cross JH. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(2):CD003277.
140. 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.
141. Panayiotopoulos CP, Michael M, Sanders S, Valeta T, Koutoumanidis M. Benign childhood focal epilepsies: assessment of established and newly recognized syndromes. *Brain.* 2008;131:2264–86.
142. Guerrini R, Pellacani S. Benign childhood focal epilepsies. *Epilepsia.* 2012;53:9–18.
143. Tan HJ, Singh J, Gupta R, de Goede C. Comparison of anti-epileptic drugs, no treatment, or placebo for children with benign epilepsy with centro temporal spikes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(9):CD006779.
144. Abou-Khalil BW. Antiepileptic Drugs. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2016;22:132–156.
145. Park JT, Shahid AM, Jammoul A. Common Pediatric Epilepsy Syndromes. *Pediatric Annals.* 2015;44:e30–e35.
146. 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.
147. 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.
148. Parisi P, Villa MP, Pelliccia A, Rollo VC, Chiarelli F, Verrotti A. Panayiotopoulos syndrome: diagnosis and management. *Neurol Sci.* 2007;28:72–9.
149. Verrotti A, Domizio S, Guerra M, Sabatino G, Morgese G, Chiarelli F. Childhood epilepsy with occipital paroxysms and benign nocturnal childhood occipital epilepsy. *J Child Neurol.* 2000;15(4):218–21.
150. Covanis A, Ferrie CD, Koutoumanidis M, Oguni H, Panayiotopoulos CP. Panayiotopoulos syndrome and Gastaut type idiopathic childhood occipital epilepsy. U: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, ur. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and Adolescence*, 4. izd. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2005, str. 227–53.
151. Yacubian EM. Juvenile myoclonic epilepsy: Challenges on its 60th anniversary. *Seizure.* 2017;44:48–52.
152. Somerville ER. Some treatments cause seizure aggravation in idiopathic epilepsies (especially absence epilepsy). *Epilepsia.* 2009;50:31–6.
153. Auvin S. Treatment of myoclonic seizures in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2007;3:729–34.
154. Mantoan L, Walker M. Treatment options in juvenile myoclonic epilepsy. *Curr Treat Options Neurol.* 2011;13:355–70.
155. Tomson T, Steinhoff BJ. Principles of drug treatment in adults. U: Stefan H, Theodore WH, ur. *Epilepsy, Part II: Treatment*, Volume 108. New York: Elsevier; 2012, str. 683–98.
156. Brodie MJ. Antiepileptic drug therapy the story so far. *Seizure.* 2010;19:650–5.
157. Luszczki JJ. Third-generation antiepileptic drugs: mechanisms of action, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacol Rep.* 2009;61:197–216.
158. Zaccara G, Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic Disord.* 2014;16:409–31.
159. Lee JW, Dworetzky B. Rational Polytherapy with Antiepileptic Drugs. *Pharmaceuticals.* 2010;3:2362–79.
160. Stafstrom CE. Mechanisms of action of antiepileptic drugs: the search synergy. *Curr Opin Neurol.* 2010;23:157–63.
161. Crawford P, Hall WW, Chappell B, Collings J, Stewart A. Generic prescribing for epilepsy. Is it safe? *Seizure.* 1996;5:1–5.
162. Holtkamp M, Theodore WH. Generic antiepileptic drugs – safe or harmful in patients with epilepsy? *Epilepsia.* 2018;59:1273–81.

163. *Perucca E, Albani F, Capovilla G, Bernardina BD, Michelucci R, Zaccara G.* Recommendations of the Italian League against Epilepsy working group on generic products of anti-epileptic drugs. *Epilepsia.* 2006;47 Suppl 5:16–20.
164. *Karalis V, Macheras P, Bialer M.* Generic products of anti-epileptic drugs: a perspective on bioequivalence, bioavailability, and formulation switches using Monte Carlo simulations. *CNS Drugs.* 2014;28:69–77.
165. *Krauss GL, Caffo B, Chang YT, Hendrix CW, Chuang K.* Assessing bioequivalence of generic antiepilepsy drugs. *Ann Neurol.* 2011;70(2):221–8.
166. *Bialer M.* Generic Products of antiepileptic drugs (AEDs): Is It an Issue? *Epilepsia.* 2007;48:1825–32.
167. *Specchio LM, Beghi E.* Should antiepileptic drugs be withdrawn in seizure-free patients? *CNS Drugs.* 2004;18:201–12.
168. *Beghi E, Giussani G, Grosso S, Iudice A, La Neve A, Pisani F i sur.* Withdrawal of antiepileptic drugs: guidelines of the Italian League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 2013;54 Suppl 7: 2–12.
169. *Ayuga Loro F, Gisbert Tijeras E, Brigo F.* Rapid versus slow withdrawal of antiepileptic drugs. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;1:CD005003.
170. *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.
171. *Hixon JD.* Stopping Antiepileptic Drugs: When and Why? *Curr Treat Options Neurol.* 2010;12:434–42.
172. *Camfield P, Camfield C.* When is it safe to discontinue AED treatment? *Epilepsia.* 2008;49:25–8.
173. *Ruiz NV.* Deciding When Less Is More: The crossroads of withdrawing antiepileptic drugs. *Epilepsy Curr.* 2018;18: 21–3.
174. *Lamberink HJ, Otte WM, Geerts AT, Pavlovic M, Ramos-Lizana J, Marson AG 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(7):523–31.
175. *Tang L, Xiao Z.* Can electroencephalograms provide guidance for the withdrawal of antiepileptic drugs: A meta-analysis. *Clin Neurophysiol.* 2017;128:297–302.
176. *Schmidt D, Sillanpää M.* Stopping epilepsy treatment in seizure remission: Good or bad or both? *Seizure.* 2017;44: 157–61.