

Smjernice | Guidelines



Smjernice za farmakoterapiju epilepsija u djece i adolescenata Hrvatskog društva za dječju neurologiju HLZ-a

Guidelines of the Croatian Child Neurology Society for Pharmacotherapy of Epilepsy in Children and Adolescents

Romana Gjergja Juraški¹, Nina Barišić², Matilda Kovač Šižgorić³, Igor Prpić⁴¹Dječja bolnica Srebrnjak, Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku²Zavod za pedijatrijsku neurologiju, Referentni centar Ministarstva zdravstva za pedijatrijske neuromuskularne bolesti, Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb³Poliklinika za dječje bolesti dr. Sabol, Zagreb⁴Referentni centar Ministarstva zdravstva za epilepsije i konvulzivne bolesti razvojne dobi, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Klinički bolnički centar Rijeka

Deskriptori

EPILEPSIJA – dijagnoza, farmakoterapija, klasifikacija; ANTIKONVULZIVI – neželjeni učinci, primjena i doziranje, terapijska uporaba; OKSKARBAZEPIN – terapijska uporaba; KARBAMAZEPIN – terapijska uporaba; VALPROAT – neželjeni učinci, terapijska uporaba; LEVETIRACETAM – terapijska uporaba; SMJERNICE; HRVATSKA

Descriptors

EPILEPSY – classification, diagnosis, drug therapy; ANTIKONVULSANTS – administration and dosage, adverse effects, therapeutic use; OXCARBAZEPINE – therapeutic use; CARBAMAZEPINE – therapeutic use; VALPROIC ACID – adverse effects, therapeutic use; LEVETIRACETAM – therapeutic use; PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC; CROATIA

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Romana Gjergja Juraški,
Dječja bolnica Srebrnjak,
Srebrnjak 100, 10000 Zagreb;
e-mail: romanagjergja68@gmail.comPrimljeno 20. studenoga 2018.,
prihvaćeno 1. srpnja 2019.

SAŽETAK. Primjena antiepileptičkih lijekova pri liječenju epilepsije u djece i adolescenata, a osobito donošenje odluke o započinjanju farmakoterapije mogu biti zahtjevni i složeni s obzirom na različite farmakoterapijske mogućnosti. Antiepileptičke lijekove treba propisivati prema generičkom nazivlju pojedinog lijeka, a ne prema farmaceutskom odnosno tvornički zaštićenom imenu. Liječenje epilepsije treba započeti lijekom prvog izbora: izvornim (originalnim) lijekom ili generičkim. U smjernicama za farmakoterapiju epilepsija u djece prikazani su opća načela farmakološkog liječenja epilepsije i mogućnosti donošenja odluka o farmakološkom liječenju epilepsija i epileptičkih sindroma u Republici Hrvatskoj. U radu je dan i kratak osvrt na najčešće upotrebljavane i najvažnije antiepileptičke lijekove, njihove neželjene učinke i interakcije. Navedeni su i noviji antiepileptički lijekovi koji još nisu na osnovnoj ili dopunskoj listi lijekova u RH, no primjenjuju se pri liječenju epilepsija u djece i učinkoviti su. Lijekovi prvog izbora za napadaje sa žarišnim početkom i žarišne epilepsije jesu okskarbazepin (razina dokaza: klasa 1A (AAN) i GRADE 1B) i karbamazepin (razina dokaza: klasa 1A (AAN) i GRADE 1B). Antiepileptički lijek prvog izbora za epileptičke napadaje s generaliziranim početkom i generalizirane epilepsije, ponajprije u dječaka, jest valproat (razina dokaza: klasa 1A (AAN) i GRADE 1A). Zbog mogućega teratogenog i nepovoljnog učinka na postnatalni razvoj djece izložene *in utero* valproatima i lijekovima generički srodnima valproatu kao prvi lijek izbora za generaliziranu epilepsiju bolesnicama se preporučuju levetiracetam (razina dokaza: klasa 1B (AAN) i GRADE 1C) i etosuksimid (potonji za apsance) (razina dokaza: klasa 1A (AAN), GRADE 1B), i to od dojenačke do kraja generativne dobi. Svakako je opravdana primjena valproata u djevojčica kao lijeka izbora pri nedjelotvornosti ili nuspojavama antiepileptičkog lijeka prvog izbora za generalizirane epilepsije i kada trudnoća nije vjerojatna zbog težine bolesti.

SUMMARY. The use of antiepileptic drugs in the treatment of epilepsy in children and adolescents, and first of all decision making on pharmacotherapy, may be demanding and complex given the various pharmacologic possibilities. Antiepileptic drugs should be prescribed according to the generic term of a single drug rather than the pharmaceutical/factory-protected name. Treatment of epilepsy should start with the first choice drug: the original or generic drug. Guidelines for pharmacotherapy of epilepsy in children are presented as the general principles of pharmacological treatment of epilepsy and as decision making about pharmacological treatment of epilepsy and epileptic syndromes in the Republic of Croatia. The paper also briefly reviews the most commonly used and most important antiepileptic drugs, their adverse effects and interactions. New antiepileptic drugs that are not yet on the primary or supplemental list of medicines in Croatia are also listed, but are applied in the treatment of epilepsy in children and are effective. The first choices for seizures with focal onset and focal epilepsy are oxcarbazepine (evidence level: class 1A (AAN) and GRADE 1B) and carbamazepine (evidence level: class 1A (AAN) and GRADE 1B). Antiepileptic drug of the first choice for seizures with generalized onset /generalized epilepsy in male patients is valproate (evidence level: class 1A (AAN) and GRADE 1A). Levetiracetam (evidence level: class 1B (AAN) and GRADE 1C) and ethosuximide (the latter for absence seizures) (evidence level: class 1A (AAN) and GRADE 1B) are recommended as the drugs of the first choice in the treatment of generalized seizures/epilepsy in female patients since infancy due to possible teratogenic and other adverse effects on postnatal development after intrauterine exposure to valproic acid and valproic acid related drugs. It is certainly justified to use valproate in girls as a therapy in the case of inefficiency/antiepileptic side effects of the first choice therapy for generalized epilepsy, and when pregnancy is unlikely due to the severity of the disease itself.

Radna skupina pri Hrvatskom društvu za dječju neurologiju HLZ-a izradila je smjernice za farmakoterapiju epilepsija u djece i adolescenata. Izradu smjernica nisu financijski potpomogle tvrtke, institucije ni udruge, a svi autori poriču sukob interesa. Ove su smjernice namijenjene ponajprije neuropedijatrima, ali i ostalim liječnicima u Republici Hrvatskoj koji se skrbe za pedijatrijsku populaciju i u primarnoj i u bolničkoj zdravstvenoj zaštiti. U smjernicama su prikazani opća načela farmakološkog liječenja epilepsije i mogućnosti donošenja odluka o farmakološkom liječenju epilepsija i epileptičkih sindroma u djece u Republici Hrvatskoj: AEL prvog izbora i AEL drugog izbora uz prikaz ukupne dnevne doze pojedinih lijekova (tablica 1.). Navedeni su i AEL-i koji nisu učinkoviti u pojedinim tipovima epilepsije ili pogoršavaju napadaje (tablice 2.a i 2.b). Dan je i kratak osvrt na najčešće upotrebljavane i najvažnije antiepileptičke lijekove, njihove neželjene učinke i interakcije. Prikazani su važniji mehanizmi djelovanja i farmakokinetika antiepileptika (tablica 3.). Navedeni su i noviji AEL-i koji još nisu na osnovnoj ili dopunskoj listi lijekova u RH, no primjenjuju se pri liječenju epilepsija u djece.

Dokazi koji potkrepljuju ove smjernice temelje se na sustavnom pregledu literature. Pretraženi su: baze podataka, bez vremenskog ograničenja publiciranja radova (*Pubmed/Medline, Evidence-based Medicine Reviews, Cochrane Database of Systematic Reviews*), smjernice stručnih društava i udruga (Međunarodna liga protiv epilepsije, Američka neurološka akademija, Nacionalni institut kliničke izvrsnosti, Europska medicinska agencija), rezultati randomiziranih studija i retrospektivne studije o temi terapije epilepsija u djece i adolescenata.

Dijagnoza epilepsije i epileptičkog sindroma u djece pruža više farmakoterapijskih mogućnosti. Pri liječenju se primjenjuju ponajprije antiepileptički lijekovi, a donošenje odluke o započinjanju liječenja AEL-ima može biti zahtjevno i složeno.

Odluka o propisivanju određenog AEL-a nalaže individualizirani pristup svakom bolesniku i ovisi ponajprije o tipu epileptičkih napadaja, odnosno o tipu epilepsije i/ili epileptičkog sindroma, a temelji se na principima racionalne farmakoterapije s obzirom na sve specifičnosti dječje populacije.¹

U Hrvatskoj odobrenje za stavljanje AEL-a u promet daje Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), a Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje (HZZO) regulira osnovnu i dopunsku listu antiepileptičkih lijekova na tržištu.²

Antiepileptičke lijekove propisujemo prema generičkom nazivlju pojedinog lijeka, a ne prema farmaceutskom odnosno tvornički zaštićenom imenu. Liječenje epilepsije možemo započeti originalnim lijekom ili generičkim. Iako zakonska regulativa u RH to ne

nalaže, preporučujemo da se liječenje epilepsije nastavi odabranim AEL-om istog proizvođača s kojim je i započelo.^{3–5}

Liječenje epilepsije treba započeti temeljem kriterija za postavljanje njezine dijagnoze. Prema najnovijoj prihvaćenoj definiciji Međunarodne lige protiv epilepsije (engl. *International League Against Epilepsy – ILAE*), epilepsija je bolest obilježena dvama epileptičkim napadajima u razmaku duljem od 24 sata, definiranim epileptičkim sindromom ili jednim napadajem u bolesnika s dokazanim strukturnim promjenama na mozgu (moždani udar, tumor, opsežne posttraumatske promjene), pri čemu vjerojatnost recidiva napadaja (60% i više) odgovara istoj vjerojatnosti kao i nakon dva neprovocirana napadaja.^{6,7}

Nema dovoljno dokaza koji upućuju na to da u pedijatriji primjena AEL-a u kroničnoj terapiji nakon prvog napadaja ima prednost u odnosu prema primjeni nakon drugog napadaja radi postizanja bolje prognoze odnosno dulje remisije. U literaturi je malen broj radova koji se odnose na navedenu tematiku u dječjoj populaciji, ali je dokazano da su mogući teški farmakološki i psihosocijalni neželjeni učinci antiepileptičkih lijekova. Stoga pri donošenju odluke o primjeni AEL-a svakom djetetu treba pristupiti individualno.⁸ Nema dovoljno dokaza da antiepileptički lijekovi djeluju preventivno na razvoj epilepsije pa njihova primjena treba biti opravdana činjenicom da korist od primjene premašuje rizik od neželjenih popratnih pojava. Ipak, osim lošije kvalitete života i mogućnosti kognitivne i psihomotoričke regresije, u oboljelih od epilepsije povećava se učestalost iznenadne smrti (engl. *Sudden unexpected death in epilepsy – SUDEP*), i to čak do 40 puta u odnosu prema prosjeku od 0,1 – 0,2/10.000 djece.⁹ Stoga je primarni cilj u liječenju epilepsije smanjiti učestalost napadaja, najčešće primjenom AEL-a.

Sve ove činjenice ILAE uklapa u svoje prijedloge klasifikacije epilepsije i epileptičkih sindroma. Dulje se vrijeme održala klasifikacija koja je epilepsije dijelila na idiopatske kojima se uzrok nije mogao odrediti te na simptomatske pri kojima je bolest nastala kao posljedica neke poznate bolesti središnjega živčanog sustava, somatske bolesti ili ozljede mozga.^{10,11,12,13}

Nove klasifikacije za određivanje tipa i etiologije epilepsije, epileptičkog sindroma ili tipa napadaja u djece i odraslih pružaju određene informacije i o prognozi epilepsije i izboru AEL-a.^{7,14}

Važno je navesti da je u tablice našeg postupnika za terapiju epileptičkih napadaja uvrštena novija klasifikacija napadaja iz 2017. godine,¹⁴ uz uporabu priručnika ILAE-a iz 2017. godine koji služi kao pomoć u prihvaćanju novije bazične i proširene podjele epileptičkih napadaja.¹⁵ Uzimajući u obzir činjenicu da nova klasifikacija epileptičkih napadaja ne zadire sustav-

TABLICA 1. PREPORUČENE DNEVNE DOZE, BROJ DNEVNIH DOZA I MAKSIMALNE DNEVNE DOZE ANTIEPILEPTIČKIH LIJEKOVA PRI LIJEČENJU DJECE S EPILEPSIJOM^{8,30,37–39}TABLE 1. RECOMMENDED DAILY DOSES, NUMBER OF DAILY DOSES AND MAXIMAL DAILY DOSES OF ANTIEPILEPTIC THERAPY IN CHILDREN WITH EPILEPSY^{8,30,37,38,39}

Lijek/Drug	Dnevna doza (mg/kg/d ili mg/d) Daily dose (mg/kg/d or mg/d)	Broj doza/dan /Number of doses/day	Maksimalna dnevna doza (mg ili g) /Maximal daily dose (mg or g)
Acetazolamid (ACZ)	10 – 20 mg/d (8 – 30)	2 – 3	1 g
Brivaracetam (BRV)	> 16 godina/years: 25 – 100 mg/d	1 – 2	200 mg
Eslikarbazepin (ESL)	> 4 godine/years: 400 – 1000 mg/d	1	800 – 1200 mg
Etosuksimid (ETS)	5 – 35 mg/kg/d	2 – 3	1,5 g
Everolimus (EVR)	Površina tijela/Body surface area: 0,5 – 1,2 m ² 2,5 mg/d 1,3 – 2,1 m ² 5,0 mg/d ≥ 2,2 m ² 7,5 mg/d	1	12,5 mg/kg/d
Felbamat (FBM)	> 2 godine/years: 15 – 45 mg/kg/d	3 – 4	2 – 14 godina/years: 1200 mg > 14 godina/years: 3600 mg
Fenobarbiton (PB)	< 2 mjeseca/months: 3 – 5 mg/kg/d 2 mjeseca/months – 2 godine/years: 5 – 8 mg/kg/d > 2 godine/years: 3 – 5 mg/kg/d	1 – 2	60 – 200 mg
Fenitoin (PHT)	< 1 godine/years: ≤ 15 mg/kg/d > 1 godine/years: 5 – 10 mg/kg/d	1 – 2	300 mg 400 mg (adolescenti/adolescents)
Gabapentin (GBP)	30 – 45 mg/kg/d	3	900 – 1800 mg
Karbamazepin (CBZ)	< 6 godina/years: 10 – 35 mg/kg/d 6 – 12 godina/years: 100 – 1000 mg/d > 12 godina/years: 200 – 1800 mg/d	1 – 4 ¹	< 6 godina/years: 35 mg/kg 6 – 12 godina/years: 400 – 1000 mg > 12 godina/years: 400 – 1800 mg
Klobazam (CLB)	< 12 godina/years: 0,1 – 1,0 mg/kg/d > 12 godina/years: 5 – 40 mg/d	1 – 3 1 – 2	< 30 kg: 20 mg > 30 kg: 40 mg
Klonazepam (CZP)	< 10 godina/years: 0,01 – 0,05 mg/kg/d > 10 godina/years: 0,25 – 10 mg/d	2 – 3 1 – 3	< 30 kg: 0,5 mg/kg > 30 kg: 20 mg
Lakozamid (LCM)	> 4 godine/years: 2 – 8 mg/kg/d	2	150 – 300 mg
Lamotrigin (LTG)	2 – 12 godina/years: 4,5 – 7,5 mg/kg/d ² > 12 godina/years: 225 – 375 mg/d ²	1 – 2	200 – 500 mg ²
Levetiracetam (LEV)	30 – 60 mg/kg/d	2	< 20 kg: 25 – 42 mg/kg 20 – 40 kg: 1500 mg (maks. 60 mg/kg) > 40 kg: 3000 mg (maks. 60 mg/kg)
Okskarbazepin (OXC)	10 – 46 mg/kg/d 20 kg: 300 – 450 mg × 2 25 – 30 kg: 450 – 600 mg × 2 35 – 45 kg: 450 – 750 mg × 2 50 – 55 kg: 600 – 900 mg × 2 60 – 70 kg: 600 – 1050 mg × 2	2	20 kg: 900 mg 25 – 30 kg: 1200 mg 35 – 45 kg: 1500 mg 50 – 55 kg: 1800 mg 60 – 70 kg: 2100 mg
Perampanel (PER)	8 – 10 mg/dan	1	> 12 godina: 8 – 12 mg
Rufinamid (RFM)	> 1 godine/year: 25 – 45 ² mg/kg/d	2	< 30 kg: 1000 mg 30 – 50 kg: 1800 mg 50 – 70 kg: 2400 mg > 70 kg: 3200 mg

Lijek/Drug	Dnevna doza (mg/kg/d ili mg/d) Daily dose (mg/kg/d or mg/d)	Broj doza/dan /Number of doses/day	Maksimalna dnevna doza (mg ili g) /Maximal daily dose (mg or g)
Stiripentol (STP)	> 3 godine/years: 10 – 50 mg/kg/d	2 (3)	50 mg/kg
Sultiam (STM)	10 – 20 mg/kg/d	2 – 3	400 mg
Tiagabin (TGB)	0,1 – 2,0 mg/kg/d	2 (3 – 4)	> 12 godina/years: 32 mg/kg ³
Topiramid (TPM)	4 – 9 mg/kg/d	2	≤ 11 kg: 150 – 250 mg 12 – 22 kg: 200 – 300 mg 23 – 31 kg: 200 – 350 mg 32 – 38 kg: 250 – 350 mg > 38 kg: 250 – 500 mg
Valproati (VPA)	10 – 30 mg/kg/d	2 ⁴	30 – 60 mg/kg ^{5,6}
Vigabatrin (VGB)	50 – 150 mg/kg/d	2	≤ 2 godine: 150 mg/kg/d 25 – 60 kg: 1000 mg > 60 kg: 3000 mg
Zonisamid (ZNS)	> 6 godina/years i/and > 20 kg: 1 – 8 mg/kg/d (maks. 12 mg/kg)	2	> 6 godina: 400 – 600 mg

Napomene/Remarks:

¹ Preparat karbamazepina sa sporim otpuštanjem (Tegretol CR) može se dati 1 – 2 × na dan, ovisno o vremenu javljanja napadaja.
/Slow releasing form of carbamazepine (Tegretol CR) can be given 1-2× daily, depending on the seizure event.

² Potrebna je prilagodba doze lamotrigina uz VPA i AEL-e koji induciraju glukuronidazu.

/There is a need for the dosage adjustment of lamotrigine if taken with VPA and AEDs that induce glucuronidase.

³ Kada rabimo rufinamid uz valproat, ukupna je dnevna doza oko 20 mg/kg/dan.

/When we use rufinamide with valproates, the daily dosage is around 20 mg/kg/day.

⁴ Maksimalna doza tiagabina jest 45 mg/kg, uz AEL-e koji induciraju enzime.

/Maximal daily tiagabine dose is 45 mg/kg, with AED that induce enzymes.

⁵ CR-preparat tableta valproata (Depakine CR) obično dajemo jedanput na dan, a kapi ili sirup i do triput na dan./Tablets with CR form of valproates (Depakine CR) are usually given once daily, while drops and suspensions are given up to three times daily.

⁶ Maksimalna dnevna doza valproata za starije adolescente iznosi do 3000 mg/dan.

/Maximal daily dose of valproates for older adolescents is up to 3000 mg/day.

no u odabir lijekova u kliničkoj praksi, na tablicama je naveden samo dio novije bazične klasifikacije epileptičkih napadaja prema Fisheru i ostalima,¹⁵ a važan je pri odabiru lijekova u praksi. Podjela i klasifikacija epileptičkih napadaja i epilepsija nisu tema ovoga terapijskog postupnika.

Farmakoterapija epilepsije u djece temelji se na saznanjima o utjecaju AEL-a većinom u odrasle populacije, a manje je istraživanja provedeno o njihovim mogućim kratkoročnim i dugoročnim učincima na rast i razvoj, ponašanje, intelektualne funkcije i obrasce spavanja. Izgledno je da noviji AEL-i imaju prihvatljiviji sigurnosni profil, ali još nema dovoljno dugotrajnih studija pa je potreban oprez.^{16,17}

Potrebno je napomenuti da načela liječenja epilepsije ne obuhvaćaju samo farmakoterapiju. Kada je uzrok epilepsije poznat i može se liječiti kirurški, prednost valja dati kirurškom, tj. etiološkom liječenju ili nekirurškom liječenju neurostimulacijom (implantacijom vagusnog stimulatora ili dubokih elektroda u jezgre talamusa). U najtežim oblicima epilepsija/epi-

leptičkih encefalopatija s ranim početkom u prvim danima života neurokirurško liječenje tijekom dojenačke dobi (najčešće hemisferotomija) znači ranu intervenciju kojom se sprječava razvoj psihomotorne i somatske regresije, a u krajnjem slučaju i smrtnog ishoda za vrijeme recidivnih epileptičkih statusa. Nekirurško liječenje ili neurostimulaciju vagusnim stimulatorom ili implantacijom dubokih elektroda potrebno je primijeniti ako bolesnik nije kandidat za neurokirurško liječenje.

Treba naglasiti da su nasljedne metaboličke bolesti važan uzrok epilepsija uz genske, upalne i autoimunsne epilepsije, što je potrebno isključiti i prikladno liječiti.¹⁸ Steroidi i imunosna terapija imaju vrlo važno mjesto u terapiji epilepsija, kao i epilepsija s upalnom i autoimunskom etiologijom u djece.¹⁹ Ketogena dijeta i njezine modifikacije važne su pri liječenju nekih metaboličkih uzroka (poremećaj transportera glukoze), posebno refraktornih epileptičkih statusa, mioklonih epilepsija i epileptičkih encefalopatija, a osobito Dravetina sindroma, Westova sindroma te mioklonastoastatske epilepsije.^{20,21}

TABLICA 2. A. PREPORUKE ZA ANTIPILEPTIČKE LIJEKOVE PRVOG IZBORA, DRUGOG IZBORA/DODATNU TERAPIJU RECIDIVNIH NAPADAJA TE ANTIPILEPTIKE S RIZIKOM OD POGORŠANJA NAPADAJA (MODIFICIRANO PREMA REFERENCIJAMA 8., 30., 32. – 34. I 37. – 39.)
 TABLE 2A. RECOMMENDATIONS FOR ANTIPILEPTIC DRUGS OF THE FIRST CHOICE, SECOND CHOICE/ ADD-ON THERAPY FOR RECURRENT SEIZURES AND ANTIPILEPTICS WITH THE RISKS OF AGGRAVATION (MODIFIED ACCORDING TO: 8, 30, 32, 33, 34, 37, 38, 39)

Tip recidivnih napadaja /Type of seizures	Lijekovi prvog izbora /First choice therapy	Lijekovi drugog izbora/ dodatna terapija /Second choice drugs/ add-on therapy	Izbjegavajte (moguće pogoršanje) /Avoid (possible aggravation)
Napadaji sa žarišnim početkom /Seizures with focal onset	OXC, CBZ	LEV, LCM, TPM, ZNS, CLB, LTG, VPA, PHT, TGB, ESL, PB	
Napadaji s generaliziranim početkom – nemotorički (apsansi) /Seizures with generalized onset – non-motoric (absence)	ESM ¹ , LTG, VPA	CLZ, LEV, ZNS, TPM	CBZ, GBP, OXC, PHT, PGB, TGB, VGB
Napadaji s generaliziranim početkom – motorički (toničko-klonički i ostali motorički) /Seizures with generalized onset – motoric (tonic-clonic and other motoric)	LEV ^{1,2} , VPA Za epileptičke spazme: /For epileptic spasms: VGB ³	ZNS, LTG ² , TPM, CLB, CZP, ESM, RFM	ako uz toničko-kloničke napadaje dolazi i do apsansa ili mioklonih napadaja: /(in case of absence or myoclonic seizures): CBZ, GBP, OXC, PHT, PGB, TGB, VGB

¹ Prvi lijek izbora za djevojčice i djevojke zbog teratogenog potencijala VPA.
/The first choice therapy in girls due to the teratogenic potential of VPA.

² Oprez, jer LEV i LTG mogu agravorirati mioklone napadaje./Caution due to the possible aggravation of myoclonic seizures by LEV and LTG.

³ Detalji o prvoj i dodatnoj terapiji epileptičkih spazama navedeni su na tablici 2. B.
/Details on the first and add-on therapy of epileptic spasms are listed in table 2B

Pokrate/Abbreviations: ACZ – acetazolamid/acetazolamide; CBZ – karbamazepin/karbamazepine; CLB – klobazam/clobazam; CZP – klonazepam/clonazepam; ESL – eslikarbazepin/eslicarbazepine; ESM – etosuksimid/ethosuximide; EVR – everolimus/everolimus; GBP – gabapentin/gabapentin; LCM – lakoamid/lacosamide; LEV – levetiracetam/levetiracetam; LTG – lamotrigin/lamotrigine; OXC – okskarbazepin/oxcarbazepine; PGB – pregabalin/pregabalin; PB – fenobarbiton/phenobarbiton; PHT – fenitoin/phenytoin; RFM – rufinamid/rufinamide, STM – sultiam/sulthiam; VPA – Na valproat, valproatna kiselina/Na valproate, valproic acid; TGB – tiagabin/tiagabine; TPM – topiramate/topiramate; VGB – vigabatrin/vigabatrin; ZNS – zonisamid/zonisamide

Povjerenstvo za analizu i preporuke o primjeni in-dijske konoplje i kanabinoida u medicinske svrhe pri Ministarstvu zdravstva RH nije preporučilo uporabu pripravaka kanabinoida/kanabisa za liječenje epilepsije/konvulzivnih stanja, uz izuzetak Dravetina sindroma za koji su predložili pokretanje usklađivanja i promjena zakonskih regulativa. U međuvremenu je, 2017. godine, lijek Epidiolex (kanabidiol) dobio od EMA-e (engl. *European Medicine Agency*) status lijeka za rijetke bolesti kao što su Dravetin sindrom i Lennox-Gastautov sindrom.

Načela farmakoterapije epilepsije u djece

Dijagnostiku, terapiju i praćenje epilepsije i epileptičkih sindroma u djece u Republici Hrvatskoj provodi specijalist pedijatar, najčešće s užom specijalizacijom iz pedijatrijske neurologije. Članovi Hrvatskog društva za dječju neurologiju kontinuirano surađuju s udrugama kao što su Hrvatska liga protiv epilepsije (HLPE) i Hrvatska udruga za epilepsiju (i njihovi su članovi) koje djeluju na području Republike Hrvatske, zastupaju interese osoba s epilepsijom i promiču kvalitetu njihova života. Članovi Hrvatskog društva za

dječju neurologiju i HLPE-a uzajamno se podupiru i surađuju pri izradi i provođenju smjernica za liječenje epilepsije u djece i adolescenata.^{22,23}

Pri terapiji epilepsija u djece potrebno je primijeniti prihvaćene kriterije/principe, a najvažniji su: postavljanje pouzdane dijagnoze epilepsije prije uvođenja AEL-a prema prihvaćenim kriterijima, određivanje epileptičkog sindroma ili tipa napadaja u djece koje pruža informacije o prognozi moguće epilepsije i izboru liječenja, započinjanje liječenja primjenom jednog lijeka – lijekom prvog izbora (prednosti monoterapije jesu manji broj mogućih neželjenih popratnih pojava i zanemarive moguće interakcije lijekova), propisivanje AEL-a prema generičkom nazivlju pojedinog lijeka, a ne prema farmaceutskom/tvornički zaštićenom imenu. Liječenje epilepsije može biti započeto izvornim (originalnim) lijekom ili generičkim (ako je dostupan).

Veći broj AEL-a nema prilagođenih pripravaka za dojenčad i malu djecu (kapi, sirup), stoga se terapija, odnosno dnevne doze lijeka za navedene pedijatrijske dobne skupine pripravlja od pripravaka predviđenih za terapiju djece i odraslih bolesnika (tablete, kapsule). Radovi upućuju na činjenicu da je bolja/veća djelo-

TABLICA 2. B. PREPORUKE ZA ANTIPILEPTIČKI LIJEK PRVOG IZBORA, DRUGOG IZBORA/DODATNU TERAPIJU EPILEPSIJA I EPILEPTIČKIH SINDROMA U DJECE I ANTIPILEPTIČKE LIJEKOVE S RIZIKOM OD POGORŠANJA NAPADAJA (MODIFICIRANO PREMA REFERENCIJAMA 8., 30. I 37. – 39.)

TABLE 2B. RECOMMENDATIONS FOR ANTIPILEPTIC DRUGS OF THE FIRST CHOICE, SECOND CHOICE/ ADD-ON THERAPY FOR EPILEPSY AND EPILEPTIC SYNDROMES IN CHILDREN, AND ANTIPILEPTICS WITH THE RISKS OF AGGRAVATION (MODIFIED ACCORDING TO: 8, 30, 37, 38, 39)

Tip epilepsije i epileptičkog sindroma /Type of epilepsy and epileptic syndrome	Lijekovi prvog izbora /First choice drugs	Lijekovi drugog izbora/ dodatna terapija /Second choice drugs/ add-on therapy	Izbjegavajte (moguće pogoršanje) /Avoid (possible aggravation)
Epilepsija dječje dobi s napadajima tipa apsansa ili ostali sindromi s apsansom (Jeavonsov sindrom) /Childhood absence epilepsy or other syndromes with absence (Jeavons syndrome)	ESM, VPA	ESM, LTG, VPA, ACZ	CBZ, GBP, OXC, PHT, PGB, TGB, VGB
Juvenilna epilepsija s apsansima ili drugi sindromi s apsansom/Juvenile absence epilepsy or other syndromes with absence	ESM, VPA	ESM, LTG, VPA, ACZ	CBZ, GBP, OXC, PHT, PGB, TGB, VGB
Juvenilna mioklona epilepsija /Juvenile myoclonic epilepsy	VPA, LEV	LTG, LEV, VPA, TPM	CBZ, GBP, OXC, PHT, PGB, TGB, VGB
Nasljedna generalizirana epilepsija s toničko-kloničkim napadajima /Genetic generalized epilepsy with tonic-clonic seizures	VPA, LEV	TPM, LTG, ZNS	CBZ, GBP, OXC, PHT, PGB, TGB, VGB
Epilepsija dječje dobi s centrotemporalnim šiljcima /Childhood epilepsy with centrotemporal spikes	CBZ, OXC	LEV, CLB, GBP, LTG, VPA, TPM, ZNS, STM	
Okcipitalna dječja epilepsija s ranim početkom (Panayiotopoulosov sindrom) /Childhood occipital epilepsy with early-onset (Panayiotopoulos syndrome)	OXC, CBZ, LEV	CLB, GBP, LTG, VPA, TPM, ZNS	
Okcipitalna dječja epilepsija s kasnim početkom (Gastautov tip) /Childhood occipital epilepsy with early-onset (Gastaut syndrome)	OXC, CBZ, LEV	CLB, GBP, LTG, VPA, TPM, ZNS	
Rane epileptičke encefalopatije s epileptičkim spazmima) /Early epileptic encephalopathies, with epileptic spasms	VGB, VPA Steroidi (steroids), ACTH	LEV, ZNS, TPM	
Epilepsije u bolesnika s tuberoznom sklerozom /Epilepsies in tuberous sclerosis	VGB	EVR*	
Dravetin sindrom/Dravet syndrome	VPA, CLB, STP	TPM, ZNS, VPA, PER	CBZ, GBP, LTG, OXC, PHT, PGB, TGB, VGB
Lennox-Gastautov sindrom/Lennox-Gastaut syndrome	VPA, LTG, RFM	LEV, TPM, ZNS, CLB, CZP, steroidi, FBM	CBZ, GBP, OXC, PGB, TGB, VGB
Landau-Kleffnerov sindrom/Landau-Kleffner syndrome	VPA, ESM, CLB	ACZ, STM, CZP	
Epileptička encefalopatija s kontinuiranim šiljak-valom u sporovalnom spavanju/Epileptic encephalopathy with continuous spike-wave in slow wave sleep	CLB, VPA, LEV	ESM, ACZ, STM, TPM, steroidi, ZNS	CBZ, OXC, VGB
Mioklona-astatska epilepsija (Dooseov sindrom) /Myoclonic astatic epilepsy (Doose syndrome)	VPA, LEV, RFM	LTG, TPM, ACZ	CBZ, OXC, ESL, VGB, PHT

***Everolimus** – inhibitor mTOR-a (engl. mammalian target of rapamycin) apsolutno je indiciran u dojenčadi i djece s TS-om i inoperabilnim tumorom mozga SEGA (engl. Subependymal Giant Cell Astrocytoma). Everolimus je opravdan i kao terapija drugog izbora u djece s TS-om i farmakorezistentnom epilepsijom ako je isključena mogućnost neurokirurškog liječenja.⁶⁷ Everolimus – mTOR inhibitor is absolutely indicated in infants and children with TS and inoperable brain tumor SEGA. Everolimus is also justified as the second choice therapy in children with TS and pharmacoresistant epilepsy if the possibility of neurosurgical treatment is excluded⁶⁷

Pokrate/Abbreviations: ACZ – acetazolamid/acetazolamide; CBZ – karbamazepin/carbamazepine; CLB – klobazam/clobazam; CZP – klonazepam/clonazepam; ESL – eslikarbazepin/eslicarbazepine; ESM – etosuksimid/ethosuximide; EVR – everolimus/everolimus; GBP – gabapentin/gabapentin; LCM – lakozamid/lacosamide; LEV – levetiracetam/levetiracetam; LTG – lamotrigin/lamotrigine; OXC – okskarbazepin/oxcarbazepine; PGB – pregabalin/pregabalin; PHT – fenitoin/phenytoin; RFM – rufinamid/rufinamide; STM – sultiam/sulthiam; VPA – Na valproat, valproatna kiselina/Na valproate, valproic acid; TGB – tiagabin/tiagabine; TPM – topiramam/topiramate; VGB – vigabatrin/vigabatrin; ZNS – zonisamid/zonisamide

TABLICA 3. ANTIPILEPTIČKI LIJEKOVI U LIJEČENJU DJECE – MEHANIZMI DJELOVANJA, FARMAKOKINETIKA, SUPSTRATI, INDUKTORI I INHIBITORI CYP-A³⁵⁻⁴¹TABLE 3. ANTIPILEPTIC DRUGS IN THE TREATMENT OF CHILDREN -MECHANISMS OF ACTION, PHARMACOKYNETICS, CYP SUBSTRATES, INDUCTORS AND INHIBITORS³⁵⁻⁴¹

Antiepileptički lijek/ Antiepileptic drug	Važni mehanizmi djelovanja/ Important mechanisms of action	T _{1/2} eliminacije (sati)/ T _{1/2} elimination (hours)	Vežanje za proteine (%)/ Protein binding %	Eliminacija/ Elimination	Supstrati, induktori, inhibitori CYP-a/ CYP substrates, inducers inhibitors
Antiepileptički lijek /Antiepileptic drug	Važni mehanizmi djelovanja /Important mechanisms of Action	T _{1/2} eliminacije (sati) /T _{1/2} elimination (hours)	Vežanje za proteine (%) /Protein binding %	Eliminacija /Elimination	Supstrati, induktori, inhibitori CYP-a /CYP substrates, inducers inhibitors
Acetazolamid (ACZ)	Inhibitor karboanhidraze /Carboanhydrase inhibitor	3 – 9	70 – 90	Renalna ekskrecija /Renal excretion	Ne/No
Brivaracetam (BRV)	Modulator proteina SV2A /SV2A protein modulator	7 – 8	< 20	Jetra (90%), renalna ekskrecija (10%) /Liver 90%, renal excretion 10%	Inhibicija CYP2C19 /CYP2C19 inhibition
Eslikarbazepin (ESL)	Blokator kanala Na+ /Na+ channel blockage	13 – 20	< 40	Glukuronidacija /Glucuronidation	Indukcija CYP3A4 /CYP3A4 induction
Etosuksimid (ETS)	Blokator kanala Ca ²⁺ (T-tip)/Ca ²⁺ channel blockage (T type)	25 – 70	0 – 5	Oksidacija/Oxidation	Supstrat CYP3A4 /CYP3A4 substrate
Everolimus (EVR)	Inhibitor mTOR-a /mTOR inhibitor	30	74	Feces (80%), renalna ekskrecija (5%) /Feces 80%, renal excretion (5%)	Supstrat CYP3A4, CYP3A5 CYP2C8 /CYP3A4, CYP3A5 CYP2C8 substrate
Felbamat (FBM)	Inhibitor glutamatnih receptora NMDA-e /NMDA glutamate receptor inhibitor Agonist GABA-e /GABA agonist	16 – 22	25	Oksidacija/Oxidation Renalna ekskrecija /Renal excretion	Supstrat CYP 3A4, 2E1 /CYP 3A4, 2E1 substrate Indukcija CYP3A4 /CYP3A4 induction Inhibicija CYP2C19 /CYP2C19 inhibition
Fenobarbiton (PB)	Agonist receptora GABA-e /GABA receptor agonist	40 – 70	40 – 50	Oksidacija/Oxidation Konjugacija /Conjugation Renalna ekskrecija /Renal excretion	Supstrat CYP2C9, 2C19, 2E1 /CYP2C9, 2C19, 2E1 substrate Indukcija CYP3A4, 2C9, 1A2 /CYP3A4, 2C9, 1A2 induction
Fenitoin (PHT)	Blokator kanala Na+ /Na+ channel blockage	20 – 40	90	Oksidacija/Oxidation	Supstrat CYP2C9, 2C19 /CYP2C9, 2C19 substrate Indukcija CYP3A4, 2C9, 1A2 /CYP3A4, 2C9, 1A2 induction Inhibicija CYP2C9 /CYP2C9 inhibition
Gabapentin (GBP)	Blokator kanala Ca ²⁺ (P/Q-tip) /Ca ²⁺ channel blockage (P/Q type)	5 – 40	0	Renalna ekskrecija /Renal excretion	Ne/No
Karbamazepin (CBZ)	Blokator kanala Na+ /Na+ channel blockage	15 – 40	40 – 90	Oksidacija/Oxidation	Supstrat CYP3A4 i epoksid-hidrolaze /CYP3A4 substrate and epoxide hydrolase Indukcija CYP3A4, 2C9, 1A2 /CYP3A4, 2C9, 1A2 induction
Klobazam (CLB)	Agonist receptora GABA-e /GABA receptor agonist	32	80 – 90	Oksidacija/Oxidation	Degradacija CYP3A4 /CYP3A4 degradation

Antiepileptički lijek/ Antiepileptic drug	Važni mehanizmi djelovanja/ Important mechanisms of action	T _{1/2} eliminacije (sati)/ T _{1/2} elimination (hours)	Vežanje za proteine (%)/ Protein binding %	Eliminacija/ Elimination	Supstrati, induktori, inhibitori CYP-a/ CYP substrates, inducers inhibitors
Klonazepam (CZP)	Agonist receptora GABA-e /GABA receptor agonist	30 – 40	85	Oksidacija/Oxidation	Degradacija CYP3A4 /CYP3A4 degradation
Lakozamid (LCM)	Blokator kanala Na ⁺ (blokira sporu inaktivaciju) /Na ⁺ channel blockage (blocks the slow inactivation)	13	< 15	Demetilacija /Demethylation	Ne/No
Lamotrigin (LTG)	Blokator kanala Na ⁺ /Na ⁺ channel blockage	25 – 33	40 – 50	Konjugacija /Conjugation	Ne/No
Levetiracetam (LEV)	Modulator SV2A /SV2A modulator	7 – 10	< 10	Hidroliza/Hydrolysis Renalna ekskrecija /Renal excretion	Ne/No
Okskarbazepin (OXC)	Blokator kanala Na ⁺ /Na ⁺ channel blockage	9 (aktivni metabolit) / (active metabolite)	40	Konjugacija /Conjugation Renalna ekskrecija /Renal excretion	Indukcija CYP3A4 /CYP3A4 induction Inhibicija CYP2C19 /CYP2C19 inhibition
Perampanel (PER)	Selektivni antagonist glutamatnih receptora AMPA-e/AMPA glutamate receptor selective antagonist	105	95 – 96	Oksidacija/Oxidation Glukuronidacija /Glucuronidation	Supstrat CYP3A4 /CYP3A4 substrate Indukcija CYP3A4 /CYP3A4 induction
Rufinamid (RFM)	Blokator kanala Na ⁺ /Na ⁺ channel blockage	6 – 10	26 – 35	Hidroliza/Hydrolysis Glukuronidacija /Glucuronidation	Indukcija CYP3A, CYP3A4 /CYP3A, CYP3A4 induction Inhibicija CYP2E1 /CYP2E1 inhibition
Stiripentol (STP)	Agonist receptora GABA-A /GABA A receptor agonist	4,5 – 13	99	Oksidacija/Oxidation Hidroksilacija /Hydroxylation Metilacija/Methylation Glukuronidacija /Glucuronidation	Inhibicija CYP 1A2, 3A4, 2C19, 2D6/CYP 1A2, 3A4, 2C19, 2D6 inhibition
Sultiam (STM)	Inhibitor karboanhidraze /Carbonic anhydrase inhibitor	9 – 15	29	Jetra (70%), bubreg (30%)/Liver 70%, kidney 30%	Ne/No
Tiagabin (TGB)	Agonist GABA-e (blokira ponovnu pohranu GABA-e)/GABA agonist (block GABA re-uptake)	5 – 13	95	Oksidacija/Oxidation	Supstrat CYP3A4 /CYP3A4 substrate
Topiramat (TPM)	Agonist GABA-A /GABA A agonist, Inhibitor AMPA-e i kainatnih glutamatnih receptora/AMPA and kainate glutamate receptor inhibitor Blokator kanala Na ⁺ /Na ⁺ channel blockage Blokator kanala Ca ²⁺ /Ca ²⁺ channel blockage Inhibitor karboanhidraze /Carboanhydrase inhibitor	18 – 21	15	Oksidacija/Oxidation Konjugacija /Conjugation	Indukcija CYP3A4 (> 200 mg/d)/CYP3A4 (> 200 mg/d) induction Inhibicija CYP2C19 /CYP2C19 inhibition
Valproati (VPA)	Blokator kanala Na ⁺ /Na ⁺ channel blockage Agonist GABA-e /GABA agonist Blokator kanala Ca ²⁺ /Ca ²⁺ channel blockage	8 – 15	90 – 95	Glukuronidacija /Glucuronidation, Beta-oksidacija u mitohondrijima /Beta oxidation in mitochondria Oksidacija posredovana citokromom P450 /Cytochrom P450 oxidation	Supstrat CYP2A6, 3A5, 2C9, 2C19, 2B6 i mitohondrijske oksidaze/CYP2A6, 3A5, 2C9, 2C19, 2B6 and mitochondrial oxidase – substrate Inhibicija CYP2C9, CYP3A4 i epoksid-hidrolaze /CYP2C9, CYP3A4 and epoxide hydrolase – inhibition

Antiepileptički lijek/ Antiepileptic drug	Važni mehanizmi djelovanja/ Important mechanisms of action	T _{1/2} eliminacije (sati)/ T _{1/2} elimination (hours)	Vežanje za proteine (%)/ Protein binding %	Eliminacija/ Elimination	Supstrati, induktori, inhibitori CYP-a/ CYP substrates, inducers inhibitors
Vigabatrin (VGB)	Agonist GABA-e (inhibitor GABA-transaminaze) /GABA agonist (GABA transaminase inhibitor)	5 – 8	0	Renalna ekskrecija /Renal excretion	Ne/No
Zonisamid (ZNS)	Blokator kanala Na ⁺ /Na ⁺ channel blockage Blokator kanala Ca ²⁺ /Ca ²⁺ channel blockage Inhibitor karboanhidraze /Carbonic anhydrase inhibitor Agonist GABA-e /GABA agonist	24 – 60	40 – 60	Oksidacija/Oxidation Redukcija/Reduction Acetilacija/Acetylation Renalna ekskrecija /Renal excretion	Supstrat CYP3A4 i N-acetil transferaze /CYP3A4 and N-acetyl transferase – substrate

Pokrate/Abbreviations: ACZ – acetozolamid/acetazolamide; CBZ – karbamazepin/carbamazepine; CLB – klobazam/clobazam; CZP – klonazepam/clonazepam; ESL – eslikarbazepin/eslicarbazepine; ESM – etosuksimid/ethosuximide; EVR – everolimus/everolimus; GBP – gabapentin/gabapentin; LCM – lakozamid/lacosamide; LEV – levetiracetam/levetiracetam; LTG – lamotrigin/lamotrigine; OXC – okskarbazepin/oxcarbazepine; PB – fenobarbiton/phenobarbiton; PGB – pregabalin/pregabalin; PHT – fenitoin/phenytoin; RFM – rufinamid/rufinamide; STM – sultiam/sulthiam; VPA – Na valproat, valproatna kiselina/Na valproate, valproic acid; TGB – tiagabin/tiagabine; TPM – topiramet/topiramate; VGB – vigabatrin/vigabatrin; ZNS – zonisamid/zonisamide

tvornost pripravaka prilagođenih za primjenu u dojenčadi i male djece, dakle otopina/sirupa u odnosu prema AEL-ima koji se primjenjuju iz pripravaka za odrasle/stariju djecu.²⁴

Uvođenje AEL-a započinje najnižom preporučenom dozom, postupno se povisuje do preporučene doze održavanja, odnosno do kontrole napadaja (ili do trenutka pojave neželjenih popratnih učinaka lijeka ako nije postignuta kontrola napadaja maksimalnom preporučenom dozom lijeka). Optimalna razina lijeka može se postići i nižom dozom od terapijske.

Tijekom liječenja određenim AEL-ima obvezatno je pratiti serumsku razinu lijeka (fenitoin). Određivanje koncentracije ostalih AEL-a opravdano se provodi u svih AEL-a samo ako se razvijaju neželjene popratne pojave, ako su epileptički napadaji učestali ili nekontrolirani odnosno ako se radi o epileptičkom statusu ili se sumnja na nepravilnu primjenu lijeka.

Ako se maksimalnom dopuštenom dozom izabranog AEL-a ne postiže zadovoljavajuća kontrola napadaja ili su nastupile teške neželjene popratne pojave, potrebno je uvesti drugi antiepileptički lijek. Kad je moguće, doza prvog uvedenog AEL-a postupno se snižava do potpunog ukidanja.⁸ Nije preporučljivo naglo prekidati primjenu AEL-a zbog mogućnosti provokiranja serije napadaja (npr., fenobarbiton) ili čak epileptičkog statusa. Iznimka su idiosinkratične reakcije na određeni lijek kada se primjena odmah prekida. U pojedinim rezistentnim epilepsijama ili određenim epileptičkim sindromima preporučuje se i može se primijeniti kombinirano liječenje s dva ili više AEL-a,

po mogućnosti sinergijskog djelovanja (racionalna politerapija), sukladno tipu epileptičkih napadaja. Treba izbjegavati kombiniranje lijekova srodnih kemijskih skupina i sličnih neželjenih popratnih pojava. Neki antiepileptički lijekovi u međusobnoj kombinaciji povećavaju toksični učinak terapije (toksičnost karbamazepina u kombinaciji s lamotriginom i valproatom, a etosuksimid vjerojatno povećava toksičan učinak fenitoina). Doziranje AEL-a individualno je, ovisno o dobi i općem zdravstvenom stanju bolesnika, tipu epileptičkih napadaja te o individualnoj podnošljivosti lijeka. Broj dnevnih doza i brzina povišenja doze lijeka ovise o serumskom poluzivotu određenog AEL-a. Intervali između dvije doze trebaju biti nešto kraći od poluzivota primijenjenog lijeka. U novorođenčadi, dojenčadi i male djece, zbog bržeg metabolizma, farmakokinetičkih i farmakodinamskih obilježja te većeg volumena distribucije, AEL-i se primjenjuju učestalije i u višoj dozi.

Tijekom liječenja potrebne su redovite kliničke i laboratorijske kontrole, ponajprije zbog mogućih nuspojava AEL-a. Uobičajeno se prate ovi laboratorijski parametri: kompletna krvna slika (KKS), alanin aminotransferaza (ALT), aspartat aminotransferaza (AST), gama-glutamyl transferaza (GGT), alkalna fosfataza (AF), natrij (Na) i kalij (K). Koncentracija lijeka prati se najčešće pri izostanku povoljnog odgovora na terapiju ili nuspojavama, acidobazni status ako se primjenjuju topiramet, zonisamid i sultiam, a pri osteopeniji jedanput na godinu valja kontrolirati kalcij (Ca), fosfate (P) i alkalnu fosfatazu te vitamin D3 uz eventualnu

denzitometriju. Posebnu pozornost treba obratiti na kožne reakcije. Neželjene popratne pojave najčešće se javljaju tijekom prva 4 – 6 mjeseci liječenja.

U djece lijek prvog izbora nikada ne bi smio biti onaj koji može dovesti do znatnijih poremećaja ponašanja, kognitivnih smetnja ili psihičkih/psihijatrijskih poremećaja. Primjena AEL-a tijekom trudnoće nosi rizik od teratogenosti, a posebno je osjetljivo razdoblje tijekom prva tri mjeseca trudnoće. Stoga je razložno procijeniti prelazi li rizik od ponavljanih napadaja rizik od teratogeneze, pogotovo u mladih djevojaka i u načelu valja primjenjivati monoterapiju. Poznato je da neki lijekovi imaju teratogeni učinak (rizik) (osobito valproati), a nadasve politerapija s više AEL-a u trudnoći.

Trajanje liječenja epilepsije varijabilno je, a ovisi o kliničkom, elektroencefalografskom (tip epilepsije ili epileptičkog sindroma) i psihičkom statusu bolesnika. Treba naglasiti da su epileptički sindromi u djece ovisni o dobi i njihov je razvoj rezultat sazrijevanja središnjega živčanog sustava, stoga je za odluku o terapiji iznimno važna dob djeteta. Većina neuropedijataru u Europi i svijetu zauzima stajalište prema kojem liječenje epilepsije treba kontinuirano provoditi tijekom dvije do pet godina nakon potpunog prestanka napadaja i uz zadovoljavajući nalaz EEG-a, a zatim se lijek pod kontrolom može postupno isključivati.

Lijekovi izbora pri farmakoterapiji epilepsija u djece – medicina temeljena na dokazima

Za procjenu terapijskih preporuka AEL-a upotrijebljeni su klasifikacija Američke neurološke akademije (engl. *American Academy of Neurology* – AAN) klasa I – IV i sustav GRADE (engl. *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) (1A – C – jake preporuke i 2A – C – slabe preporuke). Klasu I čini dobro dizajnirana randomizirana klinička studija u populaciji; uzorak je analiziran uniformno u vremenu, evaluacija ishoda procjenjuje se neovisno (slijepo) u odnosu prema kliničkoj prezentaciji; svi bolesnici imaju istu dijagnozu, isti dijagnostički ili terapijski postupak. U studiji klase II statistički uzorak bolesnika randomiziran je, a ne populacijski; > 80% ima istu dijagnozu, isti dijagnostički ili terapijski postupak procjene ishoda (slijepa) 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 eksperata i prikaz bolesnika različit od onoga u klasama I – III.^{25,26,27}

Snagu praktičnih preporuka temeljenu na analiziranoj literaturi (engl. *AAN practice parameters*) prikazujemo s 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) i razina U – podaci su neadekvatni, konfliktni; terapija, test ili prediktor nedokazani.^{25,26,27}

Jačinu preporuka i kvalitete dokaza (sustav GRADE) prikazujemo kao tzv. jake preporuke (1A – čvrsta preporuka/visoka kvaliteta dokaza, 1B – čvrsta preporuka/umjerena kvaliteta dokaza, 1C – čvrsta preporuka/niska ili vrlo niska kvaliteta dokaza) i tzv. slabe preporuke (2A – slaba preporuka/visoka kvaliteta dokaza, 2B – slaba preporuka/umjerena kvaliteta dokaza, 2C – slaba preporuka/niska ili vrlo niska kvaliteta dokaza). Mišljenje eksperata i dogovor u grupi preporučuju se pri izostanku odgovarajuće razine dokaza za određeni postupak.^{25,26,27}

Kao lijekove prvog izbora za žarišne epilepsije preporučujemo karbamazepin (razina dokaza: klasa 1A (AAN) i GRADE 1B) i okskarbazepin (razina dokaza: klasa 1A (AAN) i GRADE 1B). Antiepileptički lijek prvog izbora za generalizirane epilepsije jest valproat (razina dokaza: klasa 1A (AAN) i GRADE 1A). Međutim, zbog mogućega teratogenog i nepovoljnog učinka na postnatalni razvoj djece izložene *in utero* valproatima i antiepileptičkim lijekovima generički srodnima valproatu kao prvi lijek izbora za generaliziranu epilepsiju bolesnicama se preporučuju levetiracetam (razina dokaza: klasa 1B (AAN) i GRADE 1C) i etosuksimid (potonji za apsanse) (razina dokaza: klasa 1A (AAN) i GRADE 1B), i to od dojenačke do kraja generativne dobi.^{28–33} Svakako je opravdana primjena valproata (razina dokaza: klasa 1A (AAN) i GRADE 1B) u djevojčica kao lijeka izbora pri nedjelotvornosti ili nuspojavama antiepileptičkog lijeka prvog izbora za generalizirane epilepsije i kada trudnoća nije vjerojatna zbog težine bolesti.^{28–32}

Interakcije antiepileptičkih lijekova u djece

Djeca s tvrdokornom epilepsijom iziskuju katkad i terapiju s više od dva AEL-a pa je potrebno poznavati preporučljive kombinacije lijekova i njihove moguće interakcije.

Preduvjet za poznavanje interakcija antiepileptika jest poznavanje njihova mehanizma djelovanja, farmakodinamskih i farmakokinetičkih osobitosti. Najveći dio AEL-a svoj učinak ostvaruje potencijacijom inhibitorne gabaergičke aktivnosti u središnjemu živčano-

nom sustavu (SŽS). Karbamazepin, fenitoin i fenobarbiton lijekovi su koji djeluju na ionske kanale (blokiraju natrijeve kanale regulirane naponom sprječavajući njihovo nekontrolirano izbijanje), a metaboliziraju se u jetri inducirajući enzime citokroma P450 (CYP) te glukuronil transferazu (GT); tako mogu sniziti koncentraciju lijekova koji su supstrati istih enzima (tablica 3.).

Posljednjih 15-ak godina znamo da induktori ili inhibitori CYP-a mogu modulirati i ekspresiju transportera lijekova, kao što su P-glikoprotein (Pgp) i proteini MRP2 i MRP3 u gastrointestinalnom traktu, bubrezima i drugdje,³⁵ pa noviji AEL-i koji rjeđe induciraju ili inhibiraju aktivnost CYP-a ili GT-a mogu biti meta metabolički posredovanih interakcija.

Neki od novijih AEL u srednjim ili visokim dozama (okskarbazepin, lamotrigin, felbamat i topiramid) induciraju metabolizam oralnih kontraceptiva. AEL-i starije generacije koji također smanjuju efikasnost oralne kontracepcije jesu karbamazepin, fenobarbiton i fenitoin.³⁶

Nadalje, neki AEL-i imaju veću mogućnost vezanja za proteine plazme (valproati, fenitoin, tiagabin) (tablica 3.) te pritom terapijski, ali i toksični učinci mogu nastati i pri nižim dozama lijeka (npr., neželjene pojave lamotrigina u kombinaciji s valproatom), stoga je potrebna niža doza lamotrigina u odnosu prema preporučenoj terapijskoj dozi. Toksični učinci fenitoina mogu nastati i bez primjene drugih AEL-a uz taj lijek, i to zbog prijelaza iz jednog tipa kinetike u drugi tip (tzv. 0. red u saturacijsku kinetiku I. reda) i pri nižim dozama fenitoina. S obzirom na farmakodinamske interakcije važno je držati na umu da će neurotoksični učinci biti vjerojatniji ako propisujemo zajedno više AEL-a s istim primarnim mehanizmom djelovanja.

Indikacije za određivanje koncentracije antiepileptičkih lijekova u serumu

Određivanje koncentracije AEL-a u serumu preporučujemo u ovim okolnostima: pri farmakokinetičkim osobitostima (npr., fenitoin); ako maksimalnom dopuštenom dozom lijeka nije postignuta očekivana kontrola napadaja; ako se napadaji ponovo javljaju nakon što je epilepsija dulje vrijeme bila dobro kontrolirana i cjelovito evaluirana; pri zamjeni jednog antiepileptičkog lijeka drugime (zbog neučinkovitosti ili neželjenih učinaka); ako je potrebna politerapija (interakcije!); pri pojavi neželjenih popratnih učinaka lijeka: omogućuje razlikovanje toksičnih učinaka (visoka razina) od idiosinkratičnih reakcija na lijek; kod sumnje na neodgovarajuće pridržavanje propisanoga terapijskog režima; u djece s hipoalbuminemijom, one s insuficijencijom bubrega odnosno jetre te tijekom trudnoće (adolescencije).^{33,34}

Neželjene popratne pojave antiepileptičkih lijekova koje rabimo za liječenje epilepsije u djece

Načela farmakoterapije epilepsija u djece iziskuju poznavanje mogućih neželjenih popratnih pojava AEL-a, pogotovo u kombinaciji više lijekova s višim dozama. Kada govorimo o učestalosti neželjenih popratnih pojava, obično ih izražavamo kao vrlo česte $\geq 1/10$, česte $\geq 1/100$ do $< 1/10$, manje česte $\geq 1/1000$ do $< 1/100$, rijetke $\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$ i nepoznate učestalosti (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Treba reći da je većina neželjenih popratnih pojava na AEL-e rijetka do iznimno rijetka i prema svojoj naravi blaga, ali ima neželjenih popratnih pojava koje mogu biti i vrlo teške pa ih je potrebno na vrijeme prepoznati. Svi AEL-i mogu uzrokovati osip i alergijsku reakciju, kao i toksičnost za SŽS. Pojedine neželjene popratne pojave mogu biti učestalije u djece nego što su u odrasloj populaciji.

Ovdje smo naveli česte do manje česte popratne pojave antiepileptičkih lijekova s obzirom na učestalost i znatnost, a od rijetkih popratnih pojava samo one koje su teške. Acetazolamid (ACZ) može uzrokovati crvenilo, letargiju, anoreksiju, parestezije, osip, nefrolitijazu, metaboličku acidozu, a znatne popratne pojave mogu biti, npr., druge idiosinkratične reakcije (aplastična anemija, Stevens-Johnsonov sindrom) i bubrežno zatajenje. U kombinaciji s CBZ-om i OXC-om povećuje rizik od hiponatremije. Treba izbjegavati uporabu s drugim inhibitorima karboanhidraze.^{40,41} Brivaraacetam (BRV) može uzrokovati pospanost, mučninu, vrtoglavicu, anksioznost, smetnje ponašanja, bronhospazam, a od znatnih popratnih pojava mogu se pojaviti psihotične smetnje.^{41,42} Etosuksimid (ETS) može uzrokovati mučninu, povraćanje, sedaciju (obično na serumskoj razini višoj od 100 mg/L). Rijetko se pri uzimanju etosuksimida javljaju glavobolja, ataksija i egzantem. Eslikarbazepin (ESL) može imati popratne pojave kao što su glavobolja, umor, vrtoglavica, tremor, dvoslike, ataksija, astenija, a od znatnijih možemo navesti ove: edemi, mentalni poremećaji, teškoće govora.⁴³ Everolimus (EVR) može imati popratne pojave poput gastrointestinalnih smetnja, osipa, pruritusa, stomatitisa, glavobolje, anoreksije, nesаницe, povišenih vrijednosti triglicerida i sklonosti infekcijama, a kao znatne navodimo ove: pleuralni izljev, amenoreja, hipertenzija, srčana insuficijencija, dijabetes, mijelosupresija, anafilaksija.⁴⁴ Felbamat (FBM) ograničen je brojnijim i težim nuspojavama te uskim terapijskim prozorom. Češće su: gubitak apetita, povraćanje, nesаницa, vrtoglavica, somnolencija, glavobolja, anoreksija, a znatne su: rizik od hematološke toksičnosti i hepatotoksičnosti, što nalaže monitoring, visoka incidencija aplastične anemije i zatajenje jetre.⁴⁵ Fenitoin (PHT) ima češće nuspojave: dvoslike, vrtoglavicu, nistagmus,

pospanost, sedaciju, ataksiju, hepatalno oštećenje. U kroničnoj primjeni javljaju se gingivalna hiperplazija, akne i hirzutizam. Vrlo se rijetko javljaju osteopenija, cerebelarna atrofija i periferna neuropatija. Fenitoin i fenobarbiton mogu osobito u novorođenčadi izazvati neuronalnu apoptozu.⁴⁶ U djece je tijekom dugotrajne primjene fenitoina i fenobarbitona opravdano primjenjivati vitamin D3 i folate. Idiosinkratične reakcije čine: promjene potkožnog tkiva, kožni osip, depresija hemopoeze, limfadenopatija. Znatne nuspojave jesu Stevens-Johnsonov sindrom i hepatotoksičnost. Fenobarbiton (PB) najčešće ima neželjene pojave poput sedacije, pospanosti, ataksije, slinjenja, i to obično pri koncentracijama višim od 30 mg/L. U većine se bolesnika nakon nekog vremena razvije tolerancija na sedativni i hipnotski učinak lijeka. U mlađih bolesnika mogu se javiti i smetnje ponašanja i agitacija, a u djece hiperaktivnost. Najčešća idiosinkratična reakcija pri upotrebi fenobarbitona očituje se u obliku osipa. Znatne su nuspojave: hepatotoksičnost, Stevens-Johnsonov sindrom, apneja pri brzjoj primjeni iv. (bolus). Gabapentin (GBP) ima rijetke neželjene pojave kao što su tremor, dvoslike i ataksija, a još se rjeđe javljaju akutna agresija i hiperaktivnost.⁴⁷ Karbamazepin (CBZ) može uzrokovati ataksiju, nistagmus, pospanost (kod serumskih razina viših od 10 ng/nL), blažu hepatalnu leziju (pratite transaminaze!), kožni osip, a rijetko leukopeniju. Opisani su i: okulogirne krize, nistagmus, dvoslike, ataksija, koreoatetoza, distonija, potpuna vanjska oftalmoplegija, tikovi, prolazna leukopenija, hiponatremija, debljanje, mučnina, vrtoglavica. Znatne popratne pojave jesu: Stevens-Johnsonov sindrom ili ireverzibilna trombocitopenija (1 : 100.000), agranulocitoza, aplastična anemija i hepatotoksičnost.⁴⁸ Zbog sedacije i razvoja tolerancije klobazam (CLB) se rabi uglavnom kao dodatni lijek te pri tvrdokornim epilepsijama. Češće popratne pojave primjene klobazama uključuju: nemir, uzbuđenje, razdražljivost, agresivnost, obmane, noćne more, ali mogu nastupiti i halucinacije i smetnje u ponašanju.⁴⁹ Klonazepam (CLZ) može izazvati jaku sedaciju, pojačanu salivaciju, psihomotornu usporenost, rjeđe ataksiju. Lakozamid (LCM) može imati nuspojave kao što su pospanost (inicijalno za vrijeme uvođenja lijeka), glavobolja i mučnina; rjeđe se spominju depresija, nesanica, smetnje ravnoteže, agresija, agitacija i agranulocitoza. Važna popratna pojava pri primjeni lakozamida jest reakcija na lijek uz eozinofiliju i sistavne simptome (engl. *Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms* – DRESS). Kontraindikacija za lakozamid jest postojanje atrioventrikularnog (AV) bloka drugog ili trećeg stupnja.⁵⁰ Lamotrigin (LTG) relativno često uzrokuje popratne kožne pojave u obliku osipa (3 – 5%). Moguće su glavobolja, diplopija, mučnina, ataksija i tremor, ali sve rjeđe nego u ostalih AEL-a. Oprez (kumulacija!) potreban je kod kombinacije s valproati-

ma.^{51,52,53} Znatne popratne pojave lamotrigina jesu Stevens-Johnsonov sindrom, rijetko hepatotoksičnost i DRESS. Levetiracetam (LEV) može imati ove popratne pojave: poremećaj ponašanja, razdražljivost, somnolenciju, umor, vrtoglavicu, anoreksiju, hiperaktivnost, rijetko rabdomiolizu i akutno zatajenje bubrega.⁵⁴ Ne uzrokuje neurotoksične učinke poput fenitoina i fenobarbitona. Okskarbazepin (OXC) može uzrokovati pospanost, glavobolju, vrtoglavicu, mučninu, hipertrihozu, gingivalnu hipertrofiju, hiponatremiju, a kožni osip uzrokuje znatno rjeđe od karbamazepina.⁵⁵ Perampanel (PER) može kao popratne pojave imati poremećaj pažnje ili ponašanja te umor.⁵⁶ Rufinamid (RFM) može uzrokovati povraćanje, somnolenciju, proljev i povišenje temperature.⁵⁷ Te se popratne pojave mogu izbjeći sporijim uvođenjem lijeka te nižim terapijskim dozama i koncentracijama. Uz terapiju valproatima preporučuju se niže doze rufinamida od uobičajenih i navedenih na našoj tablici, uz sporije povišenje doze. Rufinamid je kontraindiciran pri obiteljskom kratkom QT-intervalu. Stiripentol (STP) može uzrokovati hiperekscitabilnost, a opisuje se i agresija tijekom primjene lijeka.⁵⁸ Sultiam (STM) može imati ove popratne pojave: hiperpneju, dispneju, parestezije, otežanu koordinaciju, somnolenciju, vrlo rijetko psihoze.¹⁸ Tiagabin (TGB) može izazvati popratne pojave kao što su: umor, glavobolja, vrtoglavica, pospanost, tremor, poremećaj koncentracije i kognitivnih funkcija, depresiju, smetnje govora, precipitaciju apsansa i mioklonih napadaja. Važna popratna pojava tiagabina može biti precipitacija nekonvulzivnog epileptičkog statusa.⁵⁹ Topirammat (TPM) može izazvati popratne pojave u obliku glavobolja, omaglice, tremora, ataksije, parestezija, povišene temperature, hipohidroze, ali i mentalnu usporenost odnosno kognitivnu disfunkciju. Nuspojave su znatno rjeđe ako se topirammat uvodi vrlo postupno (povišenje doze za 25 mg na tjedan). Pri duljoj primjeni topirammat može dovesti do gubitka tjelesne težine, a u 1% bolesnika do pojave nefrolitijaze.⁶⁰ Važna popratna pojava može biti precipitacija glaukoma. Valproati (VPA) mogu izazvati: pretilost, alopeciju, tremor, mučninu, proljev, hiperkolesterolemiju, infiltraciju masti u jetri, hematuriju, menstrualne poremećaje, pojavu policističnih ovarija, porast tjelesne mase zbog stimulacije izlučivanja inzulina, hiperamonemiju, dismenoreju i sekundarnu enurezu. Znatne popratne pojave mogu biti trombocitopenija i oštećenje jetre (1 : 20.000). Valproati mogu uzrokovati sekundarnu hiperamonemiju udruženu s različitim stupnjevima poremećaja svijesti i povraćanjem, hepatotoksičnost i toksičnost pankreasa. Klinička slika Reyeova sindroma, odnosno slika akutne hepatalne encefalopatije može se razviti tijekom primjene valproata u bolesnika s nedostatkom ornitin-transkarnbamilaze. Terapija valproatom može uzrokovati i nedostatak karnitina.⁶¹ Vigabatrin (VGB) može imati

popratne pojave kao što su: umor, glavobolja, hiperaktivnost, ataksija, hiperkineza ekstrapiramidnog tipa. U 20% bolesnika tijekom primjene visokih doza vigabatrina u različitom se stupnju izraženosti javljaju retinalna degeneracija uz posljedično suženje vidnog polja te reverzibilne promjene perfuzije bazalnih ganglija, koje regrediraju uz dozu od 50 mg/kg/dan u djece mlađe od 2 godine s Westovim sindromom.^{60,61,62} Znatne popratne pojave vigabatrina mogu biti ireverzibilne promjene vidnog polja^{62,63,64} i retinopatija. Zonisamid (ZNS) može uzrokovati: somnolenciju, ataksiju, gubitak apetita, gastrointestinalne simptome, bubrežne kamence, hipotermiju, vidne halucinacije, leukopeniju ili porast jetrenih enzima, hipohidrozu, umor, psihomotoričku usporenost i povišenu temperaturu.^{65,66} Kontraindiciran je pri preosjetljivosti na sulfonamide. Preporučuje se kontrolirati koncentraciju lijeka ako se zonisamidu pridodaju fenobarbiton, fenitoin ili karbamazepin.

Zaključak

Sve terapijske odluke tijekom liječenja epilepsije u djece podrazumijevaju i određen rizik poput mogućih neželjenih popratnih pojava AEL-a ili komplikacija neurokirurškog liječenja te primjene vagusnog stimulatora. Međutim, i epileptički su napadaji znatan rizik za bolesnika, uključujući psihološke posljedice, socijalnu izolaciju, fizičke ozljede i iznenadnu smrt tijekom epileptičkog napadaja (SUDEP) pa su sniženje ili uklanjanje tih rizika temeljni razlozi liječenja epilepsije u djece.

U principu, farmakoterapijsko liječenje epilepsije simptomatska je terapija. Nema univerzalnog pravila o tome koje je razdoblje bez novih epileptičkih napadaja potrebno da bismo donijeli odluku o prestanku primjene farmakoterapije. U djece je to razdoblje kraće, dvije godine ili više, a u odraslih dulje – i do pet godina. Sljedeći je važan kriterij normalizacija interiktalnog elektroencefalografskog (EEG) nalaza. Vjerojatnost ponavljanja napadaja bitno je veća u žarišnih epilepsija (koje su najčešće i simptomatske) nego u primarno generaliziranih. Također, recidivni napadaji vjerojatniji su u djece kod koje je teže postignuta kontrola napadaja u početnoj fazi liječenja.

Prestanak primjene (ukidanje) antiepileptičkih lijekova provodi se vrlo postupno, tijekom nekoliko mjeseci ili godina pri izostanku epileptičkih napadaja i sukladno nalazima EEG-a (4 – 6 mjeseci, pa i dulje). Ako je bolesnik primao kombinaciju lijekova, prvo se ukida jedan lijek, a onda drugi. Premda se recidiv epileptičkog napadaja može javiti i godinama nakon prekida liječenja, u 90% djece ponovljeni se napadaji javljaju tijekom prve godine poslije prestanka liječenja.

Problematika prikladnoga terapijskog zbrinjavanja djece s epilepsijom povezana je i s jasnom definicijom

razina zbrinjavanja. Valja jasno definirati ulogu pedijatrijskih neurologa u pojedinim razinama zbrinjavanja te racionalizirati ne samo terapiju antiepileptičkim lijekovima nego i primjenu dijagnostičkih pretraga. Potrebno je dati odgovarajuće veće značenje zbrinjavanju na prvoj i drugoj razini radi rasterećenja i adekvatnog funkcioniranja treće i četvrte razine, a posebno u praćenju jednostavnih febrilnih napadaja ili benignih epilepsija i dobro kontroliranih idiopatskih generaliziranih epilepsija. Osnovni su preduvjeti definiranje kriterija za upućivanje bolesnika iz prve razine na drugu, odnosno treću i četvrtu razinu te primjena i uporaba normativa i standarda vremena potrebnog za neurološki pregled i pretrage radi produljenja dogovorenog vremena za pregled, pretrage i konzultacije u pedijatrijskoj neurologiji.

Zahvala

Zahvaljujemo ostalim članovima Odbora Hrvatskog društva za dječju neurologiju, kao i članovima Predsjedništva Hrvatske lige protiv epilepsije na suradnji i korisnim savjetima.

LITERATURA

1. van Dijkman SC, Alvarez-Jimenez R, Danhof M, Della Pasqua O. Pharmacotherapy in pediatric epilepsy: from trial and error to rational drug and dose selection – a long way to go. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016;12(10):1143–56.
2. HZZO. Objavljene liste lijekova. Dostupno na: <https://www.hzzo.hr/en/zdravstveni-sustav-rh/trazilica-za-lijekove-s-vazecih-lista/>. Datum pristupa: 15. 4. 2019.
3. Atif M, Azeem M, Rehan Sarwar M. Potential problems and recommendations regarding substitution of generic antiepileptic drugs: a systematic review of literature. *Springerplus* 2016;5:182.
4. Kesselheim AS, Stedman MR, Bublick EJ i sur. Seizure Outcomes Following Use of Generic vs. Brand-Name Antiepileptic Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs* 2010;70(5):605–21.
5. Prpić I, Kolić I, Jotanović Ž. Primjena antiepileptičkih lijekova u dječjoj dobi – generici ili originalni lijekovi. *Peadiatr Croat* 2017;61(Supl. 1):246–50.
6. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A i sur. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55(4):475–82.
7. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G i sur. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58(4):512–21.
8. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B i sur.; ILAE Subcommittee of AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013; 54(3):551–63.
9. Donner EJ. Sudden unexpected death in epilepsy: Who are the children at risk? *Paediatr Child Health* 2014;19(7):389.
10. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22(4):489–501.

11. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30(4):389–99.
12. Engel J Jr; *International League Against Epilepsy (ILAE)*. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;42(6):796–803.
13. Engel J Jr. Report of the ILAE Classification Core Group. *Epilepsia* 2006;47(9):1558–68.
14. Fisher RS, Cross JH, French JA i sur. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58(4):522–30.
15. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C i sur. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia* 2017;58(4):531–42.
16. Lee SK. Old versus New: Why Do We Need New Antiepileptic Drugs? *J Epilepsy Res* 2014;4(2):39–44.
17. French JA, Gazzola DM. New generation antiepileptic drugs: what do they offer in terms of improved tolerability and safety? *Ther Adv Drug Saf* 2011;2(4):141–58.
18. Barišić N i sur. *Pedijatrijska neurologija*. 1. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2009.
19. Gupta R, Appleton R. Corticosteroids in the management of the paediatric epilepsies. *Arch Dis Child* 2005;90:379–84.
20. Cai QY, Zhou ZJ, Luo R, Gan J, Li SP, Mu DZ, Wan CM. Safety and tolerability of the ketogenic diet used for the treatment of refractory childhood epilepsy: a systematic review of published prospective studies. *World J Pediatr* 2017;13(6):528–36.
21. Prpić I, Radić Nišević J, Obrovac Glišić M, Kolić I, Begić J, Margetić J. Modified Atkins diet (MAD) in children with refractory epilepsy – Our experience. *Eur J Pediatr Neurol* 2017;21(Supl. 1):e33.
22. Paučić-Krinčić E, Prpić I, Sasso A, Gazdik M, Modrušan-Mozetić Z, Vlahović-Palčevski V. Antiepileptički lijekovi u liječenju epilepsija i epileptičkih sindroma razvojne dobi. *Paediatr Croat* 2002;46(Supl. 1):187–92.
23. Dürriegl V. Epilepsy – a review of its development in the world and in Croatia. *Acta Med Croat* 2005;59(1):41–50.
24. Nidanapu RP, Tamijarassy B, Mahadevan S, Gitanjali B. Comparative Effect of Divided Doses of Adult Solid and Liquid Oral Formulations of Antiepileptic Drugs in the Management of Pediatric Epilepsy. *J Pharmacol Pharmacother* 2017;8(2):54–61.
25. Atkins D, Best D, Briss PA i sur.; *GRADE Working Group*. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328(7454):1490.
26. Edlund W, Gronseth G, So Y (ur.). *Clinical practice guideline process manual*. St Paul, MN: American Academy of Neurology; 2004.
27. Gronseth G, French J. Practice parameters and technology assessments: what they are, what they are not, and why you should care. *Neurology* 2008;71(20):1639–43.
28. Tomson T, Marson A, Boon P i sur. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia* 2015;56(7):1006–19.
29. *European Medicines Agency*. Assessment report. Procedure under Article 31 of Directive 2001/83/EC resulting from pharmacovigilance data. 2014. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Valproate_and_related_substances_31/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500177352.pdf. Datum pristupa: 11. 4. 2019.
30. *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*. The Epilepsies: The Diagnosis and Management of the Epilepsies in Adults and Children in Primary and Secondary Care: Pharmacological Update of Clinical Guideline 20. National Clinical Guideline Centre (UK). London: Royal College of Physicians (UK); 2012.
31. Kanner AM, Ashman E, Gloss D i sur. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new-onset epilepsy. Report of the American Epilepsy Society and the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Epilepsy Curr* 2018;18(4):260–8.
32. Miškov S, Gjergja Juraški R, Mikula I i sur. The Croatian model of integrative prospective management of epilepsy and pregnancy. *Acta Clin Croat* 2016;55(4):535–48.
33. Barišić N, Prpić I, Sabol Z i sur. Epileptički napadaji – dijagnostički i terapijski postupci i razine zbrinjavanja u pedijatriji. *Paediatr Croat* 2016;60(Supl. 3):52–66.
34. Barišić N. Epilepsije i epileptički napadaji. U Mardešić D, Barić I (ur.). *Pedijatrija*. 8. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016., str. 989–98.
35. Kim RB. Drugs as P-glycoprotein substrates, inhibitors, and inducers. *Drug Metab Rev* 2002;34(1–2):47–54.
36. Reimers A. New antiepileptic drugs and women. *Seizure* 2014;23(8):585–91.
37. Sauro KM, Wiebe S, Perucca E i sur. Developing clinical practice guidelines for epilepsy: A report from the ILAE Epilepsy Guidelines Working Group. *Epilepsia* 2015;56(12):1859–69.
38. Panayiotopoulos CP. *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment*. 2. izd. London; Springer Science & Business Media, 2010.
39. FDA. Drugs. Dostupno na: <https://www.fda.gov/Drugs/>. Datum pristupa: 13. 4. 2019.
40. Patsalos PN. *Antiepileptic Drug Interactions: A Clinical Guide*. Springer International Publishing AG; 2016.
41. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61(3):246–55.
42. Mumoli L, Palleria C, Gasparini S i sur. Brivaracetam: review of its pharmacology and potential use as adjunctive therapy in patients with partial onset seizures. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:5719–25.
43. Villanueva V, Serratosa JM, Guillamón E i sur. Long-term safety and efficacy of eslicarbazepine acetate in patients with focal seizures: results of the 1-year ESLIBASE retrospective study. *Epilepsy Res* 2014;108(7):1243–52.
44. Samuelli S, Abraham K, Dressler A i sur. Efficacy and safety of Everolimus in children with TSC - associated epilepsy – Pilot data from an open single-center prospective study. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11:145.
45. *The Felbamate Study Group in Lennox-Gastaut Syndrome*. Efficacy of felbamate in childhood epileptic encephalopathy (Lennox-Gastaut syndrome). *N Engl J Med* 1993;328:29–33.
46. Saito Y, Oguni H, Awaya Y, Hayashi K, Osawa M. Phenytoin-induced choreoathetosis in patients with severe myoclonic epilepsy in infancy. *Neuropediatrics* 2001;32(5):231–5.
47. Appleton RE, Fichtner K, LaMoreaux L i sur. Gabapentin as add-on therapy in children with refractory partial seizures: a 24-week, multicentre, open-label study. *Dev Med Child Neurol* 2001;43:269–73.

48. Ng YT, Conry J, Mitchell WG i sur. Clobazam is equally safe and efficacious for seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome across different age groups: Post hoc analyses of short- and long-term clinical trial results. *Epilepsy Behav* 2015;46:221–6.
49. Jung DE, Yu R, Yoon JR i sur. Neuropsychological effects of levetiracetam and carbamazepine in children with focal epilepsy. *Neurology* 2015;84(23):2312–9.
50. Ortiz de la Rosa JS, Ladino LD, Rodríguez PJ, Rueda MC, Polanía JP, Castañeda AC. Efficacy of lacosamide in children and adolescents with drug-resistant epilepsy and refractory status epilepticus: A systematic review. *Seizure* 2018;56:34–40.
51. Prpić I, Boban M, Vlašić-Cicvarić I, Korotaj Z. Effect of lamotrigine on cognition in children with epilepsy. *Neurology* 2007;68(10):797–8.
52. Coppola G, Auricchio G, Federico R, Carotenuto M, Pascotto A. Lamotrigine versus valproic acid as first-line monotherapy in newly diagnosed typical absence seizures: an open-label, randomized, parallel-group study. *Epilepsia* 2004;45(9):1049–53.
53. Guerrini R, Dravet C, Genton P, Belmonte A, Kaminska A, Dulac O. Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1998;39(5):508–12.
54. Tekgül H, Gencpinar P, Çavuşoğlu D, Dündar NO. The efficacy, tolerability and safety of levetiracetam therapy in a pediatric population. *Seizure* 2016;36:16–21.
55. Gelisse P, Genton P, Kuate C i sur. Worsening of seizures by oxcarbazepine in juvenile idiopathic epilepsies. *Epilepsia* 2004;45:1282–6.
56. Biró A, Stephani U, Tarallo T i sur. Effectiveness and tolerability of perampamil in children and adolescents with refractory epilepsies: first experiences. *Neuropediatrics* 2015;46(2):110–6.
57. Kothare S, Kluger G, Sachdeo R i sur. Dosing considerations for rufinamide in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Phase III trial results and real-world clinical data. *Seizure* 2017;47:25–33.
58. Chiron C, Marchand MC, Tran A i sur. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group. *Lancet* 2000;356(9242):1638–42.
59. Skardoutsou A, Voudris KA, Vagiakou EA. Non-convulsive status epilepticus associated with tiagabine therapy in children. *Seizure* 2003;12:599–601.
60. Mohamed K, Appleton RE, Rosenbloom L. Efficacy and tolerability of topiramate in childhood and adolescent epilepsy: a clinical experience. *Seizure* 2000;9:137–41.
61. Bielen I, Cvitanović-Šojat L, Matek P, Planjar-Prvan M. Increase of classical antiepileptic drug utilization in Croatia during the process of introducing the new generation of drugs. *Coll Antropol* 2003;27(2):617–21.
62. Cvitanović-Šojat L, Gjergja R, Sabol Z, Hajnzić TF, Šojat T. Treatment of West syndrome. *Acta Med Croat* 2005;59(1):19–29.
63. Schonstedt V, Stecher X, Venegas V, Silva C. Vigabatrin-induced MRI changes associated with extrapyramidal symptoms in a child with infantile spasms. *Neuroradiol J* 2015;28(5):515–8.
64. Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP i sur. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia* 2015;56(8):1185–97.
65. Baulac M. Introduction to zonisamide. *Epilepsy Res* 2006;68(Supl. 2):S3–9.
66. Zareba G. Zonisamide: review of its use in epilepsy therapy. *Drugs Today (Barc)* 2005;41(9):589–97.
67. Curatolo P, Nabbout R, Lagae L i sur. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex: Updated clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol* 2018;22(5):738–48.

