

Epilepsija – terapijske smjernice

S. Hajnšek, I. Kovačević, Ž. Petelin

SAŽETAK - Epilepsija je najčešći neurološki poremećaj koji se u najvećeg broja bolesnika može zadovoljavajuće farmakološki tretirati. Pretpostavke za uspješno liječenje su: što bolje definirati klinički fenotip ili epileptički sindrom, što ranije uključiti pravilnu antiepileptičku terapiju u optimalnoj dozi (ili prema potrebi u obliku racionalne dualne terapije), voditi posebno računa o specifičnoj populaciji, koju predstavljaju žene u generativnoj dobi i bolesnici starije dobne skupine, s obzirom na fiziološke specifičnosti, komorbiditet kao i promijenjen mehanizam djelovanja antiepileptika (farmakokinetiku i farmakodinamiku) te dodatno primijenjenu terapiju i moguće interakcije s antiepilepticima. Bolesnici u kojih se dostupnom antiepileptičkom terapijom ne može postići zadovoljavajuća kontrola epileptičkih ataka, tzv. farmakorezistentni bolesnici postotak kojih se prema podacima u literaturi kreće od 25% do 40%, kandidati su za preoperativnu obradu i neurokirurško liječenje – klasično resektivno neurokirurško liječenje odnosno minimalno invazivno neurokirurško liječenje (implantaciju vagusnog stimulatora).

Ključne riječi: epilepsija, antiepileptici, neurokirurško liječenje, specifična populacija

UVOD

Prema nekim statističkim pokazateljima od epilepsije u svijetu boluje oko 50 milijuna stanovnika, što je svakako čini jednom od najčešćih kroničnih neuroloških bolesti. Epilepsiju karakteriziraju ponavljane epileptičke atake uzrokovane abnormalnom i ekscesivnom ekscitacijom populacije kortikalnih neurona što se klinički očituje različitim fenotipovima napadaja, praćenih epizodnim ili kroničnim psihičkim promjenama te čestim komorbiditetom. U najvećeg broja bolesnika epileptičke se atake uspjeva zadovoljavajuće kupirati dostupnom antiepileptičkom terapijom. Preduvjet terapijske uspješnosti je što bolje definirati klinički

fenotip ili epileptički sindrom, što ranije uključiti pravilnu antiepileptičku terapiju u optimalnoj dozi (ili prema potrebi racionalnu dualnu terapiju), te voditi posebno računa o specifičnoj populaciji, koju predstavljaju žene u generativnoj dobi i bolesnici starije dobne skupine. Bolesnici u kojih se dostupnom antiepileptičkom terapijom ne može postići zadovoljavajuća kontrola epileptičkih ataka, tzv. farmakorezistentni bolesnici postotak kojih se prema podacima u literaturi kreće od 25% do 40%,

Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za neurologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Referentni centar Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske za epilepsiju, Zagreb, Hrvatska

kandidati su za preoperativnu obradu i neurokirurško liječenje – klasično resektivno neurokirurško liječenje, odnosno minimalno invazivno neurokirurško liječenje (implantaciju vagusnog stimulatora).

MEDIKAMENTNA TERAPIJA EPILEPSIJA

POVIJESNI PREGLED I PODJELA

Antiepileptike možemo podijeliti u dvije osnovne skupine s obzirom na godinu početka uporabe. U skupinu „starih“ antiepileptika ubrajaju se: fenobarbiton koji se pojavio još 1912. godine i metilfenobarbiton koji je sintetiziran 1932. godine, zatim fenitoin 1938. g., te u razdoblju od 1950. do kraja sedamdesetih godina: acetazolamid, primidon, etosuksimid, sultiam, karbamazepin, valproati, klonazepam, klobazam i piracetam. Posljednjih 20-ak godina odobreno je više novih lijekova za liječenje epilepsije nego u bilo kojem drugom neurološkom području. U „novu“ generaciju antiepileptika ubrajaju se: vigabatrin, lamotrigin, gabapentin, felbamat, topiramam, tiagabin, fosfofenitoin, okskarbazepin, levetiracetam, pregabalina, zonisamid, rufinamid, stiripentol, lakozamid i eslikarbazepin acetat. Karakteristika većine „starih“ antiepileptika je da nemaju širok spektar djelovanja s obzirom na tip epilepsije, učinkovitost im

je dosta dobra, no uporaba im je u velikoj mjeri ograničena pojavom brojnih nuspojava i interakcija poglavito povećanjem doze lijeka, te većom incidencijom kongenitalnih malformacija. „Novi“ antiepileptici odlikuju se boljim farmakokinetičkim osobinama, imaju manje nuspojava, a kliničke studije ukazuju na manju učinkovitost kod novodijagnosticiranih parcijalnih epilepsija.

U tijeku su brojne kliničke studije u kojima se ispituju novi potencijalni antiepileptici s različitim mehanizmima djelovanja. Cilj je sintetiziranje lijeka sa što boljim metabolizmom, s manje nuspojava i interakcija, uz što bolju učinkovitost i ideju da inicijalna indikacija bude određeni klinički epileptički fenotip, a ne epilepsija kao simptom ili sindrom. U različitim fazama kliničkih ispitivanja su sljedeće supstancije: brivaracetam (BRV), 2-deoxy-D-glucose, ganaxolone, huperazin-A, ICA-105665, NAX 5055 (analog galanina), perampamel, retigabine, sodium 5,5-diphenylbarbiturate, valnoctamide, valpromide i YKP3089. U siječnju 2010. g. prekinuto je ispitivanje karisbamata zbog nedovoljne učinkovitosti. Klinička će se studija nastaviti, a glavna indikacija bit će neuropatska bol.

MEHANIZAM DJELOVANJA

S obzirom na glavni mehanizam djelovanja antiepileptike možemo podijeliti na one koji blokiraju odnosno modificiraju o voltaži ovisne ionske kana-

Tablica 1. *Povijesni pregled antiepileptika.*

„Stari“ antiepileptici		„Novi“ antiepileptici	
Fenobarbiton (PB)	1912.	Vigabatrin (VGB)	1989.
Metilfenobarbiton (MPB)	1932.	Lamotrigin (LTG)	1991.
Fenitoin (PHT)	1938.	Gabapentin (GBP)	1993.
Acetazolamid (ACT)	1950.	Felbamat (FBM)	1993.
Primidon (PRM)	1952.	Topiramam (TPM)	1995.
Etosuksimid (ETS, ESC)	1958.	Tiagabin (TGB)	1998.
Sultiam (SUL)	1960.	Fosfofenitoin (fPHT)	1999.
Karbamazepin (CBZ)	1962.	Okskarbazepin (OXC)	2000.
Valproati (VPA)	1963.	Levetiracetam (LEV)	2000.
Klonazepam (CNZ)	1974.	Pregabalina (PGB)	2004.
Klobazam (CLB)	1975.	Zonisamid (ZON)	2005.
Piracetam (PCT)	1978.	Rufinamid (RUF)	2007.
		Stiripentol (STP)	2007.
		Lakozamid (LCM)	2008.
		Eslikarbazepin acetat (ESL)	2009.

le (kalijske, natrijske, kalcijске), one koji utječu na porast aktivnost inhibitorne GABA-e, odnosno smanjenje aktivnosti ekscitatornog glutamata te one koji se vežu na protein sinaptičkih vezikula 2A (SV2A) te utječu na otpuštanje neurotransmitera što je novi mehanizam djelovanja. O voltaži ovisne Na⁺ kanale blokiraju: CBZ, OXC, PHT, LTG i ESL. Blokiranje T-tipa Ca²⁺ kanala uzrokuje ETS, a modificiranje Ca²⁺ kanala i promjenu otpuštanja neurotransmitera uzrokuju GBP i PGB. Multipli mehanizam djelovanja (blokiranje Na⁺ i Ca²⁺ kanala, porast GABA-e i pad glutamata) karakteristika je djelovanja PB, MPB, TMP i VPA. Vežanjem na SV2A djeluje LEV kao i BRV koji uz to još i blokira Na⁺ kanale. Inhibiciju GABA sustava uzrokuju benzodiazepinski antiepileptici (CLB, CNZ). Neki lijekovi koji su još u istraživanju imaju i sasvim nove mehanizme djelovanja kao utjecaj na sinaptičke vezikule i alteracija neuronalne genske ekspresije te modifikacija kromatina (2-deoxy-D-glucose), inhibicija NMDA receptora acetilkolinesteraze (huperazine A), inhibicija AMPA receptora (perampanel), ekscitacija receptora za galanin (NAX 5055) itd. (1).

KADA ZAPOČETI ANTIEPILEPTIČKOM TERAPIJOM?

Postoji niz multicentričnih studija s uglavnom sličnim rezultatima i preporukama koje ukazuju da rani početak tretmana povećava vjerojatnost postizanja dobre kontrole ataka s obzirom da aktivna epilepsija pokazuje prirodnu tendenciju pogoršanja. Studija koju su proveli Musicco i sur. na 419 bolesnika s prvom generaliziranom kloničko-toničkom atakom ukazala je da na vjerojatnost dugogodišnje remisije ne utječe tretman prve epileptičke atake te da je najbolja strategija čekati drugi epileptički napadaj, ali da uključanje antiepileptika nakon prve epileptičke atake smanjuje anksioznost. U navedenoj studiji ispitivani su samo konvencionalni antiepileptici (CBZ, PHT, PB, VPA), dok o antiepilepticima novije generacije gotovo da nema studija (2). U studiji Kima i sur. na 1487 bolesnika zaključeno je da odmah započeta antiepileptička terapija nakon prve epileptičke atake odgađa ponovljenu ataku kao i pojavu druge generalizirane toničko-kloničke atake, povećava izgled za dvogodišnju remisiju, ali nema razlike u incidenciji epileptičkih ataka u petogodišnjem razdoblju (pacijenti tretirani sa CBZ i VPA), što pokazuje da liječenje ne utječe na proces dugogodišnje epileptogeneze. Mali je doprinos ranog liječenja u bolesnika s niskim rizikom ponovne pojave epileptičkih ataka, dok je kod onih sa sred-

njim ili visokim rizikom korist liječenja značajna (3). Iz navedenog razloga potrebno je napraviti model nisko, srednje i visokorizične skupine uz, razumije se, prethodno isključenje neepileptičkih ataka. Vjerojatnost ponavljanja epileptičke atake je 35%, a vjerojatnost pojave epileptičke atake nakon drugog napadaja je 80-90%. Naše su preporuke da antiepileptičku terapiju treba započeti u slučaju: pozitivnog herediteta, pozitivne anamneze (febrilne konvulzije, *pavor nocturnus*, kraniocerebralna trauma, trajni neurološki deficit, psihomotorna retardacija, infekcija središnjeg živčanog sustava (SŽS), kronični metabolički poremećaj i drugi ozbiljni komorbiditeti koji predstavljaju visokorizičnu skupinu sa 80-90% vjerojatnosti pojave druge atake), zatim neurološki ili kognitivni poremećaji koji upućuju na neurodegenerativnu bolest, patološki EEG i pozitivna neuroradiološka obrada, poremećaj ciklusa spavanje-budnost, prisutnost provokativnih faktora (fotoosjetljivost, deprivacija spavanja, intoksikacija) i, razumije se, kliničke karakteristike epileptičkih ataka (dva ili više klinička fenotipa).

Kada započinjemo antiepileptičkom terapijom monoterapija ima prednost u odnosu na politerapiju. Većina antiepileptika ima relativno uzak „terapijski prozor“. Cilj je postići potpunu kontrolu napadaja najnižom učinkovitom dozom koja se dobro tolerira. Monoterapijom se uspijeva postići dobra kontrola epileptičkih ataka u 70% bolesnika. S dva ili tri lijeka se uspijeva postići prihvatljiva kontrola napadaja u još 15% bolesnika. Ostaje čak 15% bolesnika čija se epilepsija nezadovoljavajuće medikamentno kontrolira. Kirurškim se liječenjem uspijeva staviti pod kontrolu još 5% pacijenata, dok je 10% refraktorno na bilo kakvo liječenje (postoci u literaturi variraju ovisno o autoru). Antiepileptici IV. generacije imaju bolje farmakokinetičke osobine, bolju podnošljivost, i kao monoterapija i kao adjuvantna terapija, ali pitanje je njihove učinkovitosti u komparaciji s konvencionalnim antiepilepticima. Koji antiepileptik ćemo primijeniti kao prvi terapijski odabir ovisi o tipu epileptičkih ataka koje bolesnik afirmira. U slučaju otežanog razlučivanja radi li se o parcijalnoj ili generaliziranoj epilepsiji preporučuju se antiepileptici širokog spektra djelovanja kao LEV, VPA, LTG, TPM i ZON (4). Kod uvođenja lijeka uvijek treba imati na umu odnos dobrobiti bolesnika i terapijskog rizika. Uspijemo li uspostaviti dobru kontrolu napadaja, a bolesnik ima ozbiljne nuspojave i narušenu kvalitetu života, treba razmišljati o korekciji terapije. Osobito osjetljive skupine za pojavu određenih nuspojava su djeca, stariji bolesnici i žene u generativnoj dobi.

LIJEČENJE GENERALIZIRANIH EPILEPSIJA

Kod svih vrsta generaliziranih ataka indicirani su VPA u ukupnoj dnevnoj dozi od 500 do 3000 mg. MPB je indiciran kod simptomatskih generaliziranih toničko-kloničkih epilepsija u dozi od 200 do 600 mg/dan, uz po potrebi dodatak LTG, CBZ ili TPM. Kod idiopatskih toničko-kloničkih generaliziranih ataka na prvom se mjestu preporučuju VPA, zatim LEV (1000 do 3000 mg/dan), uz eventualno dodatak PRM i TPM. Kod idiopatskih toničko-kloničkih ataka s benignim tijekom kao monoterapiju se može koristiti LTG (50 do 300 mg/dan), uz dodatak MPB i PRM. Drugi izbor kod generaliziranih toničko-kloničkih ataka su TPM, CNZ, CBZ, OXC, PHT, MPB, PRM i LTG. Kod atoničkih ataka lijek izbora su VPA, LEV ili RUF (400 do 3200 mg/dan), a kao dodatna terapija se koriste LTG, TPM i PRM. ETS u dozi 500 mg do 1000 mg/dan je alternativa prvom izboru (VPA 300 do 1500 mg/dan) kod liječenja *absence*-a, zatim sljedeći koji se preporučuje je LEV, a kao dodatna terapija dolaze u obzir LTG i TPM. Kod mioklonih ataka lijek izbora su VPA, zatim dolazi u obzir CNZ (1 do 6 mg dnevno) i PRM (100 do 300 mg/dan), dok LTG treba izbjegavati. CBZ, OXC, PHT, MPB, PRM se ne preporučuju kod *absence*-a i mioklonih ataka, jer ih mogu dodatno agravirati. Ako bolesnik ima istodobno *absence* i generalizirane toničko-kloničke atake u obzir dolazi dodati MPB. TPM je druga linija ili alternativa prvoj liniji liječenja kod svih vrsta generaliziranih ataka u ukupnoj dnevnoj dozi od 100 do 400 mg.

Prema preporukama Tudur Smith prvi lijek izbora kod primarno generaliziranih toničko-kloničkih ataka su VPA, s napomenom da ne smijemo zaboraviti na potencijalnu teratogenost i potreban je oprez kod primjene u mlađih žena koje planiraju trudnoću ili su u prvom trimestru trudnoće, a lijek prvog izbora bio bi LEV (5).

LIJEČENJE PARCIJALNIH EPILEPSIJA

Prvi izbor u liječenju parcijalnih epilepsija (jednostavnih i kompleksnih) su CBZ (400 do 1200 mg/dan), CBZ s postupnim otpuštanjem u istoj dozi, OXC (600 do 1800 mg/dan), PHT (200 do 400 mg/dan), zatim SUL (200 do 600 mg/dan), CLB (20 do 40 mg/dan) i LCM (100 do 400 mg/dan). Drugi izbor kao monoterapija ili adjuvantna terapija su LTG (100 do 300 mg/dan), TPM (200 do 400 mg/dan), VPA (750 do 3000 mg/dan), PB (50 do 200 mg/dan) i PRM (100 do 300 mg/dan). Kao dodatni lijekovi u liječenju parcijalnih epilepsija mogu se

koristiti GBP (1800 do 2400 mg/dan), PGB (150 do 600 mg/dan), TGB (12 do 48 mg/dan), ZON (200 do 600 mg/d) i LEV (1000 do 3000 mg/dan).

Po preporukama Tudur Smith za pacijente s parcijalnim epilepsijama prvi lijek izbora su CBZ, OXC ili LTG kojima je primarni mehanizam djelovanja blokada o voltaži ovisnih Na⁺ ionskih kanala.

POLITERAPIJA

Kod farmakorezistentnih oblika epilepsija često je nužna politerapija, odnosno jedan osnovni i jedan dodatni antiepileptik ili čak trojna terapija. Kombinacije pojedinih lijekova smatraju se poželjnima ako imaju sinergističko djelovanje zbog različitog mehanizma djelovanja, a nemaju značajnih interakcija. Poželjnim se smatraju koadministracija VPA sa ETS, CBZ, LTG, TPM ili GBP, zatim kombinacija CBZ s VPA, LTG, MPB ili GBP. U politerapiji LTG je najučinkovitiji u kombinaciji s VPA s obzirom da VPA inhibira metabolizam LTG što utječe na porast terapijske učinkovitosti istog te je stoga učinkovit i u manjoj dozi. Preporučuje se izbjegavanje klinički nepoželjne kombinacije antiepileptika kojima se reducira terapijska učinkovitost, a potencira veća incidencija nuspojava. PHT i CBZ su blokatori natrijskih ionskih kanala te njihova kombinacija dovodi do samo 15% veće učinkovitosti, nego kada se primjenjuju svaki zasebno. VPA pojačavaju nuspojave TPM, a istodobno primijenjena oba lijeka mogu značajno povisiti koncentraciju amonijaka. VPA uz dodatak MPB mogu inducirati stupor. Potreban je oprez kad se kombiniraju LTG i CBZ s obzirom da LTG može potencirati simptome neurotoksičnosti CBZ kao kao što su glavobolja, dvoslike i ataksija. Visok teratogeni potencijal (42%) imaju kombinacija VPA i MPB, te VPA i LTG, ako je dio trojne terapije CBZ tada teratogeni potencijal raste na čak 50%. Pojedini antiepileptici mogu potencirati selektivnu agravaciju napada. Barbiturati mogu agravirati *absence* i toničke atake, CBZ i OXC *absence*, mioklone, toničke i atoničke atake, PHT, VGB, TGB i GBP mioklone atake, dok LTG može agravirati više tipova ataka, prvenstveno mioklone.

LIJEČENJE EPILEPTIČKOG STATUSA

Terapija toničko-kloničkog epileptičkog statusa (ES) ovisi o fazi statusa u kojoj se bolesnik nalazi. U tzv. premonitornoj fazi (izvan bolnice) preporučuju se diazepam ili midazolam. Diazepam se primjenjuje u obliku rektalnih mikroklimi u dozi

od 5 mg (djeca težine 10-15 kg), odnosno u dozi od 10 mg (ako je težina veća od 15 kg). Midazolam ima nešto bolju učinkovitost, bez klinički je značajnih kardiorespiratornih nuspojava i jednostavnije se primjenjuje, u obliku je solucije i daje se bukalno u dozi od 10 mg/1 mL (6). U ranoj fazi ES (0-30 minuta) daju se benzodiazepini, diazepam 10 mg i.v. u bolusu, postupno 2 mg u minuti (0,25-0,5 mg/kg djeca) ili lorazepam 4-8 mg i.v. u bolusu (0,1 mg/kg djeca), a ako se status ne uspije zaustaviti može se dati još PHT 18 mg/kg. Ako nakon 10 minuta status i dalje traje preporučuje se ponoviti diazepam 10 mg i.v. ili lorazepam 4 mg i.v. (7). Potreban je oprez jer postoji opasnost od kumulacije benzodiazepina (brza distribucija, duga eliminacija) što može izazvati respiratornu depresiju, izrazitu hipotenziju i kardiovaskularni kolaps. Antidot je flumazenil i.v. 0,3 mg koje se po potrebi može ponoviti nakon 60 sekundi. U terapiji razvijenog ES (30-60 minuta) preporučuju se valproati 25 mg/kg i.v. infuzija 3-6 mg/kg/min., levetiracetam 20-40 mg/kg tijekom 5 minuta (maksimalna ukupna doza do 2000 mg) – u literaturi nema preporučene doze, kliničke studije još u tijeku, fenobarbiton 10 mg/kg i.v. infuzija 100 mg/min., fenitoin 15 mg/kg i.v. infuzija 50 mg/min., fosfopenitoin 15 mg/kg i.v. infuzija 100 mg/min. Ako je otežano postavljanje venskog puta, alternativa je primjena antiepileptika putem nazogastrične sonde. Benzodiazepine se ne preporučuje davati u fazi razvijenog statusa jer postoji opasnost od njihove kumulacije, a i dokazana je smanjena senzitivnost GABA_A receptora piramidnih stanica hipokampusa na benzodiazepine (8). Ako je došlo do razvoja refraktornog ES (više od 60 minuta), preporučuje se uvođenje bolesnika u opću anesteziju apliciranjem propofola i.v. 2 mg/kg (infuzija 5-10 mg/kg/h), zatim midazolama i.v. 0,1-0,3 mg/kg (infuzija 0,05-0,4 mg/kg/h), a dolaze u obzir i tiopental i.v. 100-250 mg, svake 2-3 min. bolus 50 mg (infuzija 3-5 mg/kg/h) i pentobarbital i.v. 10-20 mg/kg (infuzija 0,5-1 mg/kg/h). Postepenu redukciju anestetika može se započeti ako EEG ne registrira znakove epileptičke aktivnosti, ako je bolesnik bez napadaja 12 do 24 sata te je u plazmi adekvatna koncentracija antiepileptika (aplikacija putem nazogastrične sonde). Ranija primjena terapije (*compliance*) znači veći uspjeh prekidanja ES te manju vjerojatnost trajnog oštećenja mozgovine (*“time is brain”*). Kod parcijalnog epileptičkog statusa prva linija odabira su benzodiazepini aplicirani intravenski (diazepam, lorazepam), a u obzir dolaze PHT, VPA i LEV i.v. Može se pokušati i peroralnom terapijom benzodiazepinima (lorazepam, CLB). Problem kod kompleksnih parcijalnih statusa je polagan i djelomični oporavak te recidiviranje napadaja. Anestezija se ne

preporučuje. Pacijente koji su imali ES potrebno je još 24 sata promatrati u jedinici intenzivnog liječenja te učiniti reviziju dotadašnje antiepileptičke terapije, odnosno uvesti antiepileptik ako se radilo o prvoj epileptičkoj ataci.

KONVENCIONALNA ANTIEPILEPTIČKA TERAPIJA I ANTIEPILEPTICI TZV. „NOVE“ GENERACIJE

Acetazolamid (ACT)

- Mehanizam djelovanja: inhibira enzim karboanhidrazu što dovodi do povećanja intracelularnog CO₂ i pada pH te posljedične depresije neuronalne aktivnosti.
- Kliničke indikacije: ograničena uporaba kao dodatna terapija kod različitih vrsta ataka. Glavna indikacija su: *absence*-i, mioklonizmi, generalizirane toničko-kloničke atake te u manjoj mjeri i parcijalne atake. Preporučuje se kao intermitentna terapija kod katamenijalnih epilepsija.
- Doziranje i titracija: početna doza je 250 mg/dan uz postupno povećavanje do 500-750 mg u 2 ili 3 dnevne doze.
- Interakcije: reducira koncentraciju CBZ. U kombinaciji s CBZ i OXC povećava rizik hiponatremije. Izbjegavati uporabu s drugim inhibitorima karboanhidraze (TPM, SUL, ZON).
- Nuspojave: crvenilo, letargija, anoreksija, parestezije, pojačana diureza, idiosinkratske reakcije (osip, aplastična anemija, Stevens-Johnsonov sindrom), metabolička acidoza, nefrolitijaza, bubrežno zatajenje.

Eslikarbazepin acetat (ESL)

- Mehanizam djelovanja: održava inaktivno stanje o voltaži ovisnih natrijevih ionskih kanala.
- Kliničke indikacije: dodatna terapija parcijalnih epilepsija sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje.
- Doziranje i titracija: početna doza je 400 mg/dan, za 1-2 tjedna se može povećati na 800 mg, te zatim na 1200 mg u obliku jedokratne dnevne primjene.
- Interakcije: smanjuje koncentraciju CBZ, PHT, LTG, TPM u plazmi.
- Nuspojave: vrtoglavica, somnolencija, mučnina, dvoslike, ataksija, glavobolja, povraćanje.

Etosuksimid (ETS, ESC)

- Mehanizam djelovanja: blokira o voltaži ovisne kalcijске ionske kanale u talamusu.
- Kliničke indikacije: vrlo je učinkovit u liječenju tipičnog *absence*-a (monoterapija u liječenju *absence*-a dječje dobi). Kod adolescenata prvi lijek izbora su VPA, budući da ETS slabo kontrolira generalizirane toničko kloničke atake (može ih čak agravirati).
- Doziranje i titracija: početna doza je 250 mg/dan, svakih 4-7 dana se povećava za 250 mg do doze 750-1000 mg u jednoj, dvije ili tri dnevne doze.
- Interakcije: većinom nisu klinički značajne. Može povisiti koncentraciju PHT u plazmi.
- Nuspojave: gastrointestinalne smetnje (anoreksija, mučnina, povraćanje, proljev, bol u abdomenu), nesаница, vrtoglavica, umor, ataksija, štućanje, poremećaj ponašanja, glavobolja, idiosinkratske reakcije (osip, aplastićna anemija, Stevens-Johnsonov sindrom), lezija jetre, sistemski eritematozni lupus.

Felbamat (FBM)

- Mehanizam djelovanja: nije sasvim poznat. Veže se na GABA receptore, vjerojatno djeluje kao agonist NMDA receptora.
- Kliničke indikacije: teški slučajevi Lennox-Gastautovog sindroma, uglavnom s atonićkim atakama, dodatna terapija u parcijalnim epilepsijama (uporaba ogranićena brojnim i teškim nuspojavama te uskim terapijskim prozorom)
- Doziranje i titracija: 1200 mg/dan u tri ili četiri dnevne doze.
- Interakcije: mijenja metabolizam CBZ, PHT i VPA.
- Nuspojave: gubitak apetita, povraćanje, nesаница, vrtoglavica, somnolencija, glavobolja, visoka incidencija aplastićne anemije i zatajenja jetre.

Fenitoin (PHT)

- Mehanizam djelovanja: inhibira o voltaži ovisne natrijske ionske kanale.
- Kliničke indikacije: lijek drugog izbora u parcijalnim epilepsijama sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje, manje je učinkovit u primarno generaliziranim toničko-klonićkim atakama,

lijek je izbora kod razvijenog parcijalnog ili toničko-klonićkog epileptiћkog statusa u obliku fosfofenitoina za i.v. ili i.m. primjenu.

- Doziranje i titracija: početna doza je 100 mg navećer, svakih sljedećih dva dana se povećava za 100 mg do doze ukupne doze 200-400 mg/dan podijeljeno u dva ili tri dnevna uzimanja lijeka.
- Interakcije: smanjuje koncentraciju CLN, CBZ, LTG, TGB, TPM, VPA, ZON, OXC u plazmi, a povećava koncentraciju PB i MPB.
- Nuspojave: umor, ataksija, letargija, sedacija, encefalopatija, gingivalna hiperplazija s krvarenjem iz desni, hirzuitizam, dismorfizam, Stevens-Johnsonov sindrom, AHS, lezija jetre, leukopenija, anemija, trombocitopenija, periferna neuropatija, cerebelarna atrofija, sistemski eritematozni lupus, rijetko *Lichen ruber planus* (opisan i kao komplikacija terapije CBZ, ETS).

Fenobarbiton (PB) i metilfenobarbiton (MPB)

- Mehanizam djelovanja: multipli, primarni učinak se postiže vezivanjem za GABA_A receptore. Blokira o voltaži ovisne natrijske i kalijске kanale, reducira presinaptićki unos kalcija te inhibira glutamat.
- Kliničke indikacije: široki spektar djelovanja s dobrom učinkovitošću, no primjena je ogranićena nuspojavama. Preporučuje se kao dodatna terapija za parcijalne i generalizirane atake rezistentne na „nove“ lijekove čija ih je učinkovitost stavila u kategoriju odabira prve linije. Lijek je izbora u neonatalnim i febrilnim konvulzijama te kod razvijenog epileptiћkog statusa. Ne preporučuje se kod *absence*-a.
- Doziranje i titracija: MPB - početna doza je 50 mg navećer, svakih dva dana doza se povećava za 50 mg, do preporučene doze 100-400 mg/dan u jednoj ili dvije doze na dan. PB - početna doza je 25 mg, svaka dva dana se povećava za 25 mg do preporučene doze 50-200 mg jednom ili dva puta na dan.
- Interakcije: smanjuje koncentraciju CBZ, CLN, LTG, PHT (može ga i povisiti), TGB, VPA i ZNS u plazmi. Koncentracija PB/MPB u plazmi se smanjuje istodobnom primjenom induktora enzima.
- Nuspojave: umor, sedacija, depresija, agresija, poremećaj ponašanja, poremećaj koncentracije i kognitivnih funkcija, hiperaktivnost (kod

djece), lezija jetre, kolestaza, trombocitopenija, agranulocitoza, osip, Stevens-Johnsonov sindrom, AHS.

Gabapentin (GBP)

- Mehanizam djelovanja: veže se za alfa-2-delta proteinsku podjedinicu o voltaži ovisnih ionskih kalcijevih kanala te tako utječe na otpuštanje neurotransmitera.
- Kliničke indikacije: parcijalne epilepsije (najniže je učinkovitosti u odnosu na druge novije antiepileptike). Kontraindiciran je kod generaliziranih epilepsija jer može agravirati *absence*, mioklonizme i generalizirane toničko-kloničke atake.
- Doziranje i titracija: početna doza je 300 mg/dan, koja se dnevno dodatno može povećavati za 300 mg do doze 900-1800 mg/dan (maksimalno 2400 mg) raspodijeljeno u tri dnevne doze.
- Interakcije: većinom su tranzitorne i nisu klinički značajne.
- Nuspojave rijetke; porast apetita i tjelesne težine, vrtoglavica, ataksija, nistagmus, glavobolja, tremor, umor, dvoslike, rinitis, mučnina, poremećaj ponašanja.

Karbamazepin (CBZ)

- Mehanizam djelovanja: blokira o voltaži ovisne ionske natrijske kanale i na taj način inhibira izbijanje kortikalnih neurona.
- Kliničke indikacije: lijek je prvog izbora u liječenju parcijalnih epilepsija (idiopatskih ili simptomatskih, sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje). Učinkovit je i u primarno generaliziranim toničko-kloničkim atakama, ali slabo je učinkovit, a često i kontraindiciran u idiopatskim generaliziranim epilepsijama i epileptičkim encefalopatijama. Može agravirati mioklonizme, *absence* i atoničke atake.
- Doziranje i titracija: početna doza je 200 mg/dan, svakih tjedan dana se povećava za 200 mg do doze 800-1200 mg/dan (maksimalno 1800 mg) u obliku dvije doze na dan.
- Interakcije: induktori enzima kao PB, MPB, PHT, PRM reduciraju koncentraciju CBZ u plazmi. VPA uzrokuju porast karbamazepin 10,11 epoksida (razgradnih produkata CBZ koji imaju antiepileptičku, ali i moguću toksičnu

aktivnost). U kombinaciji s LTG može doći do neurotoksičnih simptoma poput glavobolje, mučnine, dvoslika i ataksije.

- Nuspojave: sedacija, glavobolja, dvoslike, zamagljen vid, osip, gastrointestinalne smetnje, ataksija, tremor, impotencija, hiponatremija, lezija jetre, neutropenija (rijetko aplastična anemija ili agranulocitoza, zbog čega se preporučuje nakon uvođenja kontrola krvne slike svakih 6-8 tjedna prvih 6 mjeseci), idiosinkratske reakcije - osip (10-15%), Stevens-Johnsonov sindrom, antiepileptički hipersenzitivni sindrom (AHS), poremećaj srčanog ritma (rijetko).

Klobazam (CLB)

- Mehanizam djelovanja: agonist GABA_A-receptora.
- Kliničke indikacije: dodatna terapija u svim oblicima farmakorezistentnih epilepsija, poglavito je učinkovit u parcijalnim epilepsijama, dok je slabo učinkovit kod mioklonizama i *absence*-a. Preporučuje se kao intermitentna terapija kod katamenijalnih epilepsija.
- Doziranje i titracija: početna doza je 5-10 mg navečer, svakih tjedan dana se povećava za 5 mg do maksimalne doze 40 mg podijeljeno u dvije dnevne doze.
- Interakcije: većinom nisu klinički značajne. Može potencirati depresorni učinak barbiturata na SŽS.
- Nuspojave: sedacija, umor, vrtoglavica, suha usta, mučnina, glavobolja, depresija, poremećaj ponašanja, razvoj tolerancije, sindrom ustezanja.

Klonazepam (CLN)

- Mehanizam djelovanja: agonist GABA_A-receptora.
- Kliničke indikacije: najučinkovitiji je antiepileptik u terapiji mioklonizama (uglavnom kao dodatna terapija, ali može i kao monoterapija kada su mioklonizmi jedini ili vodeći klinički fenotip). Često se daje u epileptičkim encefalopatijama. Učinkovit je kod *absence*-a (manje od VPA i ETS), a djelomično i kod generaliziranih toničko-kloničkih ataka i parcijalnih epilepsija.
- Doziranje i titracija: početna doza je 0,25 mg navečer, a preporuka je tjedno povećanje doze

za 0,25 mg do doze 0,5-4 mg/dan uglavnom podijeljenih u dvije dnevne doze.

- Interakcije: većinom nisu klinički značajne. Može potencirati depresorni učinak barbiturata na SŽS.
- Nuspojave: sedacija (izraženija nego kod CLB), umor, poremećaj koncentracije, hipotonija, poremećaj koordinacije, hipersalivacija, hiperaktivnost, sindrom ustezanja.

Lakozamid (LCM)

- Mehanizam djelovanja: selektivno se veže za sporo inaktivirajuće o voltaži ovisne ionske natrijske kanale.
- Kliničke indikacije: dodatna terapija kod parcijalnih epilepsija odraslih.
- Doziranje i titracija: početna doza je 100 mg/dan, svakih tjedan dana se povećava za 100 mg do doze 200-400 mg u dvije dnevne doze.
- Interakcije: induktori enzima (CBZ, PHT, PB i MPB) smanjuju koncentraciju LCM u plazmi.
- Nuspojave: vrtoglavica, glavobolja, mučnina, dvoslike.

Lamotrigin (LTG)

- Mehanizam djelovanja: inhibira o voltaži ovisne ionske natrijske kanale.
- Kliničke indikacije: široki spektar djelovanja, preporučuje se kod parcijalnih i generaliziranih epilepsija, idiopatskih ili simptomatskih, te epileptičkih encefalopatija. Iznimka su jedino mioklonizmi koje može agravirati. U monoterapiji kod parcijalnih i primarno generaliziranih toničko-kloničkih ataka manje je učinkovit od CBZ, ali bolje se podnosi. U politerapiji je najučinkovitiji u kombinaciji s VPA (porast terapijske učinkovitosti).
- Doziranje i titracija: početna doza je 25 mg/dan, za 2 tjedna se poveća na 50 mg/dan, zatim se svakih 1-2 tjedna povećava za 50 mg do doze 100-200 mg podijeljeno u dvije dnevne doze.
- Interakcije: VPA inhibira metabolizam LTG produžujući njegov poluživot čime povećava koncentraciju LTG u plazmi. Induktori enzima kao CBZ, PHT, PB, MPB ubrzavaju njegovu eliminaciju. Ako se LTG doda u terapiju uz CBZ ili se oba uključuju istodobno bez poštivanja preporuke o sporij titraciji, mogu se potencirati

simptomi neurotoksičnosti CBZ ili javiti ozbiljne nuspojave kao i idiosinkratske reakcije.

- Nuspojave: osip (10%), glavobolja, mučnina, povraćanje, dvoslike, vrtoglavica, ataksija, tremor, astenija, anksioznost, idiosinkratske reakcije (Stevens-Johnsonov sindrom, AHS), srčane aritmije.

Levetiracetam (LEV)

- Mehanizam djelovanja: veže se na protein sinaptičkih vezikula 2A (SV2A) te utječe na otpuštanje neurotransmitera.
- Kliničke indikacije: visoko je učinkovit i širokog je spektra te se može koristiti u terapiji svih parcijalnih ili generaliziranih epilepsija, idiopatskih ili simptomatskih epileptičkih sindroma kod odraslih i djece. Glavni je kandidat da zauzme mjesto lijeka prvog izbora u generaliziranim (umjesto VPA) te parcijalnim epilepsijama (umjesto CBZ).
- Doziranje i titracija: početna doza je 500 mg/dan, svakih tjedan dana se povećava za 500 mg do doze 3000 mg, a moguće ga je primijeniti u samo dvije dnevne doze.
- Interakcije: većinom nisu klinički značajne. Induktori enzima mogu smanjiti koncentraciju LEV u plazmi za 20-30%.
- Nuspojave: antiepileptik s vjerojatno najmanje nuspojava, najčešće su somnolencija, astenija, vrtoglavica (ovisne o dozi i reverzibilne), zatim glavobolja, respiratorne infekcije, anoreksija, poremećaji ponašanja (agitacija, anksioznost), oprez kod osoba koje su sklone psihotičnim reakcijama.

Okskarbazepin (OXC)

- Mehanizam djelovanja: inhibira o voltaži ovisne natrijske ionske kanale putem aktivnog metabolita (*10-monohydroxy derivate* – MHD).
- Kliničke indikacije: monoterapija ili dodatna terapija za sve vrste parcijalnih epilepsija sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje. Ne preporučuje se kod idiopatskih generaliziranih epilepsija (agravacija *absence*-a i mioklonizama).
- Doziranje i titracija: početna doza je 150 mg/dan, svakih dva dana se povećava za 150 mg do ukupne doze 900-1200 mg/dan (maksimalno 2400 mg) primijenjeno u dvije ili tri dnevne doze.

- Interakcije: smanjuje koncentraciju LTG, a povećava koncentraciju PHT u plazmi. Induktori enzima kao CBZ i PHT snižavaju koncentraciju metabolita OXC (koji ima epileptogenu aktivnost).
- Nuspojave: glavobolja, vrtoglavica, umor, mučnina, somnolencija, ataksija, diplopije, osip (5%), Stevens-Johnsonov sindrom, AHS, hiponatrijemija, srčane aritmije.

Piracetam (PCT)

- Mehanizam djelovanja: nepoznat.
- Kliničke indikacije: jedina indikacija su mioklonizmi, osobito progresivne mioklone epilepsije.
- Doziranje i titracija: početna doza je 4,8-8 g/dan, svakih tjedan dana može se povisiti za 1,6 g do doze 18-24 g/dan podijeljeno u dvije ili tri dnevne doze.
- Interakcije: nema interakcija s drugim lijekovima.
- Nuspojave: rijetke - vrtoglavica, nesanica, mučnina, gastrointestinalne smetnje, hiperkineze, porast tjelesne mase, agitacija, drhtanje, umor, osip.

Pregabalin (PGB)

- Mehanizam djelovanja: veže se na alfa-2-delta proteinsku podjedinicu o voltaži ovisnih ionskih kalcijevih kanala te tako utječe na otpuštanje neurotransmitera.
- Kliničke indikacije: dodatna terapija kod parcijalnih epilepsija. Ne preporučuje se kod generaliziranih epilepsija jer može agravirati mioklonizme.
- Doziranje i titracija: početna doza je 150 mg/dan, svakih tjedan dana se može povećavati za 150 mg do preporučene doze 150-600 mg/dan, apliciranih u dvije ili tri dnevne doze.
- Interakcije: nisu klinički značajne.
- Nuspojave: somnolencija, vrtoglavica, ataksija, porast apetita i tjelesne mase, zamagljen vid, dvoslike, tremor.

Primidon (PRM)

- Mehanizam djelovanja: putem aktivnog metabolita fenobarbitala (PB) primarno vezivanjem za GABA_A receptore te blokiranjem o voltaži ovisnih natrijskih kanala.

- Kliničke indikacije: kao dodatna terapija kod parcijalnih i generaliziranih epilepsija.
- Doziranje i titracija: početna doza je 125 mg/dan, svakih dva tjedna se povećava do doze 250-1000 mg/dan, a prema kliničkoj slici moguće ga je aplicirati jednokratno ili podijeljeno u dvije ili tri dnevne doze.
- Interakcije: može sniziti koncentraciju CBZ u plazmi. PHT i CBZ povećavaju koncentraciju metabolita PRM u plazmi, VPA imaju nepredvidljiv utjecaj na konverziju PRM u PB.
- Nuspojave: vrtoglavica, mučnina, sedacija, ataksija, smetnje vida, nistagmus, glavobolja, Dupuytrenova kontraktura.

Rufinamid (RUF)

- Mehanizam djelovanja: prolongira inaktivno stanje neuronalnih natrijskih ionskih kanala.
- Kliničke indikacije: dodatna terapija Lennox-Gastautovog sindroma (poglavito učinkovit na atoničke atake) i farmakorezistentnih parcijalnih epilepsija.
- Doziranje i titracija: početna doza je 400 mg/dan, svakih dva dana se povećava za 400 mg do doze 1800-2400 mg (maksimalno 3200 mg >70 kg) podijeljeno u dvije dnevne doze.
- Interakcije: može povećati koncentraciju PHT u plazmi. Koncentraciju RUF u plazmi mogu smanjiti CBZ, PB, MPB, PRM, PHT, VGB, a povećati VPA.
- Nuspojave: glavobolja, vrtoglavica, umor, somnolencija, ataksija, epileptički status, lezija jetre, osip, AHS, hematurija.

Stiripentol (STP)

- Mehanizam djelovanja: djeluje kao direktni alosterički modulator GABA_A receptora.
- Kliničke indikacije: dodatna terapija kod teških mioklonih epilepsija djece (Dravetov sindrom), refraktorne epilepsije u djece.
- Doziranje i titracija: početna doza je 50 mg/dan, doza se može svakodnevno dizati za 100 mg do maksimalne doze 4 g/dan podijeljeno u dvije ili tri dnevne doze.
- Interakcije: može povećati koncentraciju CBZ, PHT, PB, MPB, PRM, CLB i diazepama.
- Nuspojave: mučnina, povraćanje.

Sultiam (SUL)

- Mehanizam djelovanja: multipli - inhibira enzim karboanhidrazu što dovodi do povećanja intracelularnog CO₂ i pada pH što uzrokuje depresiju neuronalne aktivnosti, inhibira voltažno ovisne natrijske kanale, reducira koncentraciju ekscitatornih neurotransmitera.
- Kliničke indikacije: dodatna terapija kod parcijalnih epilepsija, benigne dječje epilepsije i epileptičke encefalopatije, može biti koristan u nekim mioklonim epilepsijama.
- Doziranje i titracija: početna doza je 200 mg/dan, preporučena dnevna doza je 200-600 mg ordinirano u dvije ili tri dnevne doze.
- Interakcije: značajno povećava koncentraciju PHT, PB, MPB, PRM u plazmi.
- Nuspojave: nemir, omaglica, mučnina, parestezije, hiperventilacija, gubitak apetita i tjelesne težine, osip, metabolička acidoza, nefrolitijaza, idiosinkratske reakcije (osip, aplastična anemija, Stevens-Johnsonov sindrom).

Tiagabin (TGB)

- Mehanizam djelovanja: inhibira ponovni unos GABA-e u neurone i glijalne stanice.
- Kliničke indikacije: dodatna terapija kod parcijalnih epilepsija, može biti učinkovit kod infantilnih spazama u epileptičkim encefalopatijama. Ne preporučuje se kod idiopatskih generaliziranih epilepsija jer agravira *absence* napadaje.
- Doziranje i titracija: početna doza je 5 mg/dan, svakog se tjedna povećava za 5 mg do doze 30-45 mg podijeljeno u dvije dnevne doze.
- Interakcije: induktori enzima CBZ, PHT, PB i MPB značajno smanjuju koncentraciju TGB u plazmi, VPA se veže na proteinska vezna mjesta od TGB.
- Nuspojave: umor, glavobolja, vrtoglavica, tremor, poremećaj koncentracije i kognitivnih funkcija, depresija, smetnje govora.

Topiramamat (TPM)

- Mehanizam djelovanja: multipli, blokira voltažno ovisne natrijske ionske kanale, pojačava inhibitornu aktivnost GABA-e, a smanjuje ekscitatornu aktivnost glutamata, inhibira enzim karboanhidrazu.
- Kliničke indikacije: široki spektar djelovanja, ali primjena je ograničena nuspojavama. Prepo-

ručuje se kao dodatna terapija kod parcijalnih i generaliziranih epilepsija, idiopatskih ili simptomatskih, koje su rezistentne na druge bolje tolerabilne antiepileptike, u usporedbi s ostalim novijim antiepilepticima nešto je učinkovitiji kod parcijalnih epilepsija, može se davati i kod epileptičkih encefalopatija.

- Doziranje i titracija: početna doza je 25 mg/dan, svakih tjedan dana se povećava za 25 mg do doze 200-400 mg podijeljeno u dvije dnevne doze.
- Interakcije: može povećati koncentraciju PHT u plazmi, treba izbjegavati primjenu s drugim inhibitorima karboanhidraze. CBZ može značajno smanjiti koncentraciju TPM u plazmi.
- Nuspojave: somnolencija, anoreksija, umor, nervoza, mentalno usporenje i smetnje govora (31% >100 mg), ozbiljni poremećaj koncentracije, pažnje i pamćenja uz psihomotornu usporenost, poremećaj ponašanja, gubitak težine, parestezije, bol u abdomenu, metabolička acidoza, nefrolitijaza, akutna miopija sa sekundarnim glaukomom zatvorenog kuta, oligohidroza, hipertermija.

Valproati (VPA)

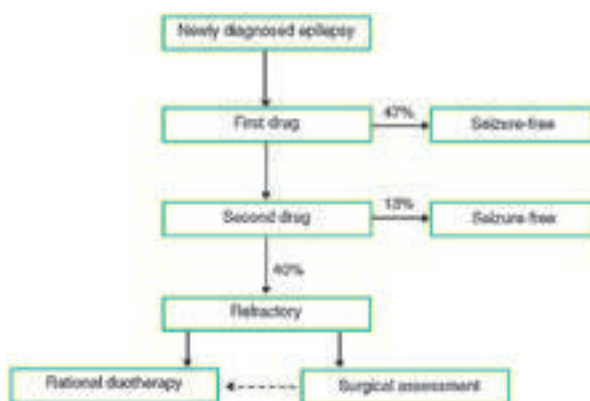
- Mehanizam djelovanja: multipli, inhibicija o voltaži ovisnih ionskih natrijskih i kalcijevih kanala, pojačava inhibitornu aktivnost GABA-e, a smanjuje ekscitatornu aktivnost glutamata.
- Kliničke indikacije: široki spektar djelovanja kod svih vrsta epilepsija. Lijek je prvog izbora kod idiopatskih ili simptomatskih generaliziranih epilepsija kao i kod fotosenzitivnih epilepsija. Znatno je učinkovitiji kod generaliziranih epilepsija u usporedbi sa svim antiepilepticima (osim LEV). Kod parcijalnih epilepsija se može koristiti kao dodatna terapija (inferioran u usporedbi s CBZ, OXC).
- Doziranje i titracija: početna doza je 250 mg/dan, svaka 3 dana se povećava za 250 mg do doze 1000-1500 mg/dan (maksimalno 3000 mg) u jednoj, dvije ili tri dnevne doze ovisno o formulaciji (s postupnim otpuštanjem). Brža se titracija dobro tolerira.
- Interakcije: povećava koncentraciju LTG u plazmi za 2-3 puta, povećava koncentraciju ETS, PB i MPB u plazmi, induktori enzima (CBZ, PHT, PB i MPB) mogu smanjiti koncentraciju VPA u plazmi za 30-50%
- Nuspojave: mučnina, povraćanje, porast amonijaka, encefalopatija, hormonski poremećaji,

Zonisamid (ZON)

- Mehanizam djelovanja: multipli, blokira o voltaži ovisne ionske natrijske i kalcijске kanale, u manjoj mjeri inhibira enzim karboanhidrazu i smanjuje ekscitatornu aktivnost glutamata.
- Kliničke indikacije: široki spektar djelovanja, dodatna terapija kod parcijalnih epilepsija sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje, može se koristiti i kod generaliziranih epilepsija, epileptičkih encefalopatija i progresivnih mioklonih epilepsija.
- Doziranje i titracija: početna doza je 100 mg/dan s tjednim povećanjem doze do 200 mg/dan, a zatim svakih 1-3 tjedna se doza prema potrebi dalje povećava za 100 mg do ukupne doze 400-600 mg aplicirano dva puta na dan.
- Interakcije: povećava koncentraciju CBZ u plazmi. CBZ, PHT, PB i MPB smanjuju koncentraciju ZON u plazmi. Ne preporučuje se primjena s inhibitorima karboanhidraze (ACT, TPM) zbog potenciranja metaboličke acidoze i nefrolitijaze.
- Nuspojave: sedacija, somnolencija, opća slabost, vrtoglavica, agitacija, iritabilnost, anoreksija, gubitak tjelesne težine, mučnina, proljev, dispneja, suhoća usta, mentalno usporenje, depresija, psihoza, ataksija, vidne halucinacije, fotosenzitivnost, tremor, nefrolitijaza, anhidroza, hipertermija, osip, Stevens-Johnsonov sindrom - toksična epidermalna nekroliza (1,9,10).

NEUROKIRURŠKO LIJEČENJE EPILEPSIJA

Prema studiji Brodieja čak do 40% epilepsija je refraktorno na medikamentno liječenje (većina auto-



Sl. 2. Terapijski algoritam kod novodijagnosticirane epilepsije [modificirano prema Brodie MJ, Schachter SC, 2001. (12)].

ra navodi brojku od 25%) pa je u tom slučaju indicirano neurokirurško (NRK) liječenje.

Neurokirurške metode su: 1. resektivna neurokirurgija (temporalna i frontalna leziotomija, odnosno leziotomija „plus“), 2. diskonekcijska kalozotomija, 3. hemisferektomija, 4. multiple subpijalne transekcije, 5. „gamma knife“ radiokirurgija, 6. topektomija, 7. vagusna stimulacija.

VAGUSNA STIMULACIJA

Vagusna stimulacija (*Vagus Nerve Stimulation* – VNS) spada u minimalno invazivne NRK metode liječenja epilepsija. Implantacijom sustava *Neuro-Cybernetic Prosthesis* (NCP) kontinuirano se stimulira lijevi vagusni živac. NCP sustav se sastoji od pulsog generatora, bipolarne VNS elektrode, programatora s pripadajućim programom za IBM kompatibilne kompjutere, vodilice i magnetne pločice za samoregulaciju. NCP se postavlja na lijevi vagusni živac (srednji cervikalni dio).

Stimulacija se obavlja intermitentno 24 sata/dan po predviđenom protokolu: 30 sekundi „on“ i 5 minuta „off“ razdoblju. Stimulaciju započinjemo 7 dana nakon implantacije sa 0,25 mA. Prema protokolu stimulacija se sljedećih nekoliko dana povećava na 0,50 mA i to je finalna stimulacija s kojom bolesnik biva otpušten iz bolnice deseti postoperacijski dan. Tijekom idućih nekoliko mjeseci, a prema potrebi, postizemo i povisujemo jačinu stimulacije do 1,5-2,0 mA uz manje individualne varijacije. Mehanizmi djelovanja VNS: 1) putem direktnih aferentnih projekcija pri čemu dolazi do povećanje praga podražljivosti preko veza s nukleusom traktus solitarii i struktura s kojima je ona povezana, poglavito preko direktnih konekcija s limbičkim strukturama s kojima je ona povezana, hipotalamusom i talamičkim jezgrama uz medijalnu liniju; 2) neurotransmitterska modulacija u smislu kronične stimulacije vagusnog živca kojom se povećava učinkovitost inhibitornih neurotransmitera (GABA, glicin) i smanjuje učinkovitost ekscitatornih neurotransmitera i neuropeptida; 3) neuralna „network“ regulacija, odnosno kronična stimulacija vagusnog živca normalizira moždane valove (EEG) i prevenira inicijaciju epileptičkih ataka; 4) inhibicija aktivnosti makrofaga preko acetilkolinških receptora stišavanjem prevelike protuupalne aktivnosti makrofaga (13). Nuspojave su većinom prolazne te su posljedica stimulacije gornjeg i rekurentnog laringealnog živca. Najčešća je promuklost, zatim alteracija glasa, kašalj, faringitis, bol u vratu, dok je spazam laringealnih mišića i opstrukcija gornjih dišnih putova iznimno rijet-

Sl. 3. Implantacija NCP sustava na lijevi nervus vagus (13).

ka. Lijevi vagusni živac ima znatno manje srčanih eferentnih ogranaka od desnog što značajno smanjuje potencijalni aritmogeni učinak prilikom stimulacije, moguća je eventualno pojava reverzibilne bradiaritmijske. U razdoblju od 1997. do 2001. g. u Klinici za neurologiju i neurokirurgiju KBC-a Zagreb implantiran je VNS u 11 bolesnika s farmakorezistentnom epilepsijom (trajanje bolesti 7 do 11 godina). Kod ukupno 3 pacijenta s Lennox-Gastautovim sindromom (LGS) redukcija napadaja bila je 50%. Kod ukupno 6 pacijenata koji su imali kompleksne parcijalne atake i generalizirane toničko-kloničke atake redukcija napadaja bila je 50% do 75% u 4 bolesnika, 100% u 1 bolesnika i 25% u 1 bolesnika. U 2 bolesnika s primarno generaliziranom epilepsijom postiglo se 75%-tnu redukciju napadaja. U bolesnika koji su imali 50% do 75% redukciju napadaja antiepileptička terapija se nije reducirala, odnosno učinila se eventualno njena minimalna redukcija. U bolesnika koji su imali redukciju napadaja više od 75% bila je dopuštena redukcija antiepileptičke terapije 25-30% u odnosu na početnu. Nakon 5 godina 50% bolesnika je i dalje klinički stabilno (2 pacijenta s LGS su bez ataka), 25% bolesnika je bolje nego prije implantacije VNS i 25% bolesnika s prethodnom učestalosti napadaja. U razdoblju od svibnja 2007. do prosinca 2009. g. učinjena je implantacija VNS sustava u 17 bolesnika s farmakorezistentnom epilepsijom (od toga su analizirani rezultati u 11 bolesnika). MR mozga je u navedenih pacijenata bio pozitivan (ukazivao na postojanje patomorfološkog substrata), koji je s obzirom na lokalizaciju bio velik rizik za klasičnu resektivnu neurokirurgiju. Najveći broj pacijenata imao je kortikalnu displaziju (6), zatim polimikrogiriju (2), subependimalnu nodularnu heterotopiju i hamartom (1), gangliogliom (1) i porencefalične šupljine kao stanje iza cerebrovaskularnog perinatalnog incidenta (1). Nakon kontinuiranog dvogodišnjeg praćenja 11 MR pozitivnih bolesnika učestalost napada je smanjena za 61,9% dok je nakon kontinuiranog praćenja 11 MR negativnih bolesnika tijekom 5 godina nakon ugradnje NCP sustava učestalosti napada reduci-



rana za 73.37%. Naša iskustva pokazuju da su najbolje indikacije za postavljanje VNS: kriptogene kompleksne parcijalne epilepsije, primarno generalizirane epilepsije, farmakorezistentni bolesnici s urednim nalažom magnetske rezonancije (MR 3 Tesla) i na kraju pacijenti s Lennox-Gastautovim sindromom. Sve je veći broj farmakorezistentnih inoperabilnih MR pozitivnih pacijenata kojima se implantira sustav NCP. Uzimajući u obzir navedeno, učinkovitost je vrlo dobra, nuspojave su blage i prolazne, a u određenog broja pacijenata dolazi u obzir oprezna redukcija doze i broja antiepileptika.

RESEKTIVNA NEUROKIRURGIJA KOD EPILEPSIJA MEDIJALNOG TEMPORALNOG REŽNJA

Uglavnom se rade suptotalne temporalne resekcije u pacijenata koji imaju mezijalnu temporalnu sklerozu (unilateralna atrofija i/ili hiperintenzitet u hipokampusu vidljiv u T2 mjernim slikama). PET kod navedenih pacijenata ukazuje na hipometabolizam, a kontinuiranim video-EEG monitoriranjem verificira se iktalni početak epileptogeneze u navedenoj regiji. Suptotalna temporalna resekcija podrazumijeva resekciju hipokampusa, parahipokampusa i amigdale, a poštedu lateralnog temporalnog neokorteksa. Postoji 4 načina resekcije: 1) anteriorna medijalna temporalna resekcija (AMTR); 2) trans-Sylviana amigdalohipokampektomija; 3) subtemporalna amigdalohipokampektomija; 4) otvorena stereotaksijska selektivna amigdalohipokampektomija. AMTR se odnosi na resekciju temporalnog pola (resekcija medijalnih struktura), a komplikacije su kontralateralna gornja kvadrantanopsija. Trans-Sylviana amigdalohipokampektomija uključuje selektivnu resekciju amigdale, unkusa i hipokampusa posteriorno do gornjih kolikula. Tom se metodom poštedi lateralni temporalni korteks, ali pristup je tehnički zahtjevan. Komplikacije su lezija Sylvianih vena, ogranaka srednje cerebralne arterije, prednje koriodalne arterije, ogranka stražnje cerebralne arterije te vazospazam koji može rezultirati hemiparezom ili hemianopsijom. Subtemporalna amigdalohipokampektomija zahtijeva tehnički kompleksan pristup te pretpostavlja odstranjenje zigomatičnog

nastavka da bi se prikazao donji dio srednje lubanjske jame. Otvorena stereotaksijska selektivna amigdalohipokampektomija je metoda koja minimizira neokortikalnu resekciju, ali njezin nedostatak je izostanak podatka o patohistološkom nalazu. Indikacija su neoplastičke lezije, a prednost je izbjegavanje funkcijskog korteksa i važnih vaskularnih elemenata.

Uspješnost operativnog zahvata ovisi o kirurškim tehnikama, ali i o centrima gdje se provodi neurokirurško liječenje epilepsija, stoga ne postoje uniformni kriteriji uspjeha. Kod AMTR je nakon godinu dana 78% kompletno kupiranih epileptičkih manifestacija. Kod epilepsija temporalnog režnja koje su bile posljedica tumora u čak 85% pacijenata dolazi do potpunog kupiranja epileptičkih ataka. Neuspjeh metode može biti vezan za patoetiologiju. Uglavnom se relaps epileptičkih ataka javlja nakon godinu dana poslije operacije, a raste praćenjem tijekom sljedećih godina. Pacijenti bez ataka godinu dana nakon operacije su dobar prediktor za kontinuirani "seizure free outcome"; 79% pacijenata koji su bez ataka 1 godinu, bez ataka su i nakon 5 godina, a nakon 10 godina je još bez ataka 63% pacijenata.

Razlozi neuspjeha su sljedeći: teorijski epileptogena gliozna nakon resekcije, vjerojatno genetska ili akvirirana predispozicija epileptogenosti u tih bolesnika, razvoj epileptogeneze u kontralateralnoj medijalnoj temporalnoj regiji, lokalizacijska greška i na kraju loša selekcija pacijenata što je vjerojatnije nego neuspjeh same metode. Sigurni neuspjeh metode je posljedica prepoštedne ekscizije epileptogenog tkiva ili okoline. Neuspjeh amigdalohipokampektomije zahtijeva AMTR reoperaciju. Wieser izvještava o 5% reoperacija u seriji amigdalohipokampektomija (14). Komplikacije su rijetke, a uključuju postoperacijsku hemoragiju, infekciju, perioperacijske sekvele, tranzitorne neurološke deficite u smislu poremećaja pamćenja, smanjeni spontani govor, anomije, tranzitorne diplopije, ptoze te pupilarne dilatacije kao posljedice manipulacije III. i IV. kranijalnog živca ispod arahnoidne perimezencefaličkih cisterni i ruba tentorija. Mogući perzistentni deficit je kontralateralna gornja kvadrantanopsija.

NEOKORTIKALNE RESEKCIJE

Glavna indikacija su razvojne abnormalnosti kao razvojni tumori (gangliogliomi, disembrioplastični neuroepitelijalni tumor - DNET), zatim glioze kao posljedica kranocerebralne traume, infarkta mozga,

arterio-venske malformacije ili infekcije. Tehnika kortikalne resekcije uključuje ograničenu epileptogenu zonu odnosno fokalnu kortikalnu resekciju. U slučaju široke iktalne regije preporučuje se lobektomija. S obzirom da je najčešća indikacija resekcija frontalnog režnja potrebno je točno odrediti jedan od pet elektrokliničkih sindroma (frontoparni, orbitofrontalni, dorzolateralni, SMA i cingularni). Indikacije su neoplazme, vaskularni, gliotički i razvojni supstrati. Tehnika je striktna leziotomija, leziotomija „plus“, koja je određena nalazom na MR-u mozga, elektrokoritografijom (ECoG), patohistološkom dijagnozom (PHD), direktnom operacijskom vizualizacijom ili kombinacijom tehnika. Prednost je manje recidiva i relapsa epilepsije.

RESEKTIVNO LIJEČENJE – ISKUSTVA KLINIKE ZA NEUROLOGIJU I NEUROKIRURGIJU KBC-A ZAGREB

Učinjena je analiza 15 operiranih bolesnika od kojih je većina imala kompleksne parcijalne atake sa sekundarnom generalizacijom. Najveći broj bolesnika MR-om je imao verificiranu hipokampalnu sklerozu (6), zatim ekspanzivni proces hipokampalne regije (3), mezijalnu temporalnu sklerozu (2), ekspanzivni proces temporalne regije (2), kortikalnu displaziju (1) i zonu malacije temporalnog režnja uz manji volumen hipokampalne regije (1). Nalaz PHD-a u 7 bolesnika ukazivao je na hipokampalnu sklerozu, mezijalnu temporalnu sklerozu (2), DNET (2), gangliogliom (2), fokalnu kortikalnu displaziju (1), sekundarne gliotične promjene (1). U 9 je pacijenata učinjena standardna operacija – amigdalohipokampektomija ili selektivna hipokampektomija. Iz navedene skupine 55% bolesnika je bez ataka, dok 45% imaju znatnu redukciju ataka. AMTR je učinjena u 6 bolesnika koji su svi bez ataka. Razdoblje praćenja bilo je od nekoliko mjeseci do 10 godina.

EPILEPSIJA U ŽENA

UZROCI KATAMENIJALNE EPILEPSIJE

Ovarijski steroidni hormoni (17 beta estradiol i progesteron) reguliraju reproduktivni sustav, ali imaju i direktni utjecaj na SŽS: estradiol ima aktivirajući učinak – prokonvulziv, dok progesteron ima depresorni učinak – antikonvulziv. Estradiol je povišen u drugoj polovici folikularne faze, a maksimalna koncentracija je u sredini ciklusa, dok je progesteron primarno povišen u luteinskoj fazi i

pada prije početka menstruacije. S obzirom da njihova razina fluktuiraju tijekom menstrualnog ciklusa u određenom broju žena dolazi do promjene u incidenciji i intenzitetu epileptičkih ataka. Katamenijalna epilepsija se definira kao porast frekvencije epileptičkih ataka nekoliko dana prije ili tijekom menstruacije. Opisuju se tri različita uzorka katamenijalne epilepsije: perimenstrualni (C1) i periovulatorni (C2), oba tijekom normalnog ciklusa i lutealni (C3) tijekom cijele druge polovice ciklusa dok traje neadekvatna lutealna faza (15). Katamenijalnu epilepsiju ima oko jedne trećine žena s epilepsijom (16). Varijacije u koncentraciji antiepileptika drugi su uzrok katamenijalnog tipa epilepsije. Gonadalni steroidi se aktivno metaboliziraju u jetri preko sustava P citokrom 450 koji je uključen u metabolizam mnogih antiepileptika zbog čega lijekovi koji stimuliraju hepatski metabolizam mogu direktno utjecati na serumsku koncentraciju endogenih steroida i obrnuto. Žene s katamenijalnim atakama koje uzimaju PHT, PB, MPB imaju nižu koncentraciju navedenih antiepileptika, iako ih uzimaju u višim dozama. Ekscesivna ingestija vode i sekrecija antidiuretskog hormona vazopresina provocira atake u bolesnica s epilepsijom što ukazuje da je permeabilnost stanične membrane neurona promijenjena i da poremećaj ravnoteže vode može također biti uzrok katamenijalne

epilepsije. Neki entiteti kao juvenilna mioklona epilepsija počinju za vrijeme puberteta i pojave menarhe, dok kod nekih od ranije egzistirajuća epilepsija egzacerbira odnosno dolazi do promjene incidencije ataka ili kliničkog fenotipa. Djevojke koje su dobile epilepsiju u tom razdoblju pokazuju kasnije izrazitu sklonost pojavnosti katamenijalne epilepsije.

TERAPIJSKE SUGESTIJE

U terapiji katamenijalne epilepsije preporučuju se acetazolamid, klobazam ili hormonska terapija. Acetazolamid je nesupstituirani sulfonamid i potentni inhibitor karboanhidraze. Terapijski učinak se tumači produkcijom metaboličke acidoze kao posljedice inhibicije karboanhidraze. U animalnim modelima acetazolamid inducira akumulaciju CO_2 u mozgu koji prevenira atake, a ima i diuretski učinak. Inicijalna doza je 4 mg/kg u 1 do 4 dnevne doze, a daje se 5 do 7 dana prije menstruacije (maksimalno 1 gram/dan). Potrebno je provoditi supstituciju kalija, a između menstruacija se preporučuje diskontinuacija acetazolamida da bi se spriječio „rebound“ učinak. Klobazam se preporučuje u dozi od 20-30 mg/dan u 2 doze tijekom 10 dana počevši 2. do 4. dana prije menstruacije. U slučaju redovitih ciklusa učinkovit je u 78% pacijenata. Zbog intermitentnog uzimanja lijeka ne dolazi do razvoja tolerancije (18). Od hormonske terapije preporučuju se oralni kontraceptivi (kombinirane tablete sa 50 do 100 mg estrogena), derivat progesterona - medroksiprogesteron acetat (MPA), sintetski progesteron ili prirodni progesteron. MPA postoji u oralnom i parenteralnom obliku. Depo preparat MPA za intramuskularnu primjenu u dozi 120-150 mg svakih 6 do 12 tjedana je najpouzdanija kontracepcija u bolesnica s *non-compliance*-om ili kognitivno subnormalnih. Nuspojave su promjene na dojčkama, iregularno menstrualno krvarenje, porast indeksa tjelesne mase, depresija i amenoreja kod dugotrajnije administracije (19). Progesteron se uzima od 14. do 25. dana (100-200 mg 3 puta/dan), zatim od 26. do 27. dana (50-100 mg 3 puta dnevno) i 28. dan (50 mg 3 puta/dan). Prirodni progesteron se uzima u dozi 100-400 mg/dan. Tri mjeseca nakon uzimanja hormonske terapije dolazi do redukcije ataka u 54-56% pacijenata, a nakon 3 godine u 62-74% pacijenata. Drugi hormonski pripravci koji se mogu primijeniti su antiestrogen klomifen citrat, sintetski androgen danazol, sintetski gonadotropinski agonist triptorelin i goserelin. Mogu se davati i neurosteroidi: neuroaktivni steroid koji modulira GABA_A receptorski kompleks (ganaksolon). Sintetski je analog alopregnanolona,

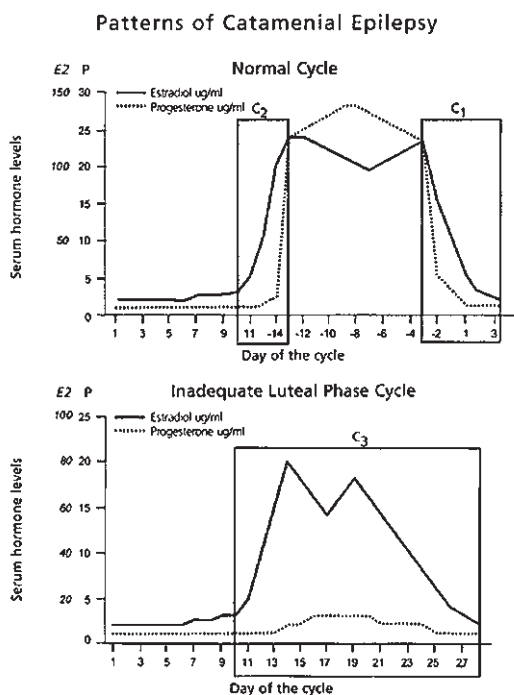


Fig. 1. Three patterns of catamenial epilepsy: perimenstrual (C₁) and periovulatory (C₂) exacerbations during normal ovulatory cycles, and entire second half of the cycle (C₃) exacerbation during anovulatory or inadequate luteal phase cycles. Day 1 is the first day of menstrual flow. Day -14 is the usual day of ovulation, i.e., 14 days before the onset of the menses.

Sl. 4. Tri uzorka katamenijalne epilepsije [modificirano prema Herzog i sur., 1997. (18)].

metabolita progesterona te ima antikonvulzivno, sedativno i anksiolitičko djelovanje. Primjenjuje se u dozi 300 mg 2 puta/dan od 21. dana ciklusa do 3. dana menzesa. Preporučuje se provjeriti i razinu antiepileptika (slobodne i vezane frakcije) u doba relapsa, ako je indicirano, potrebno je dati bolus ciljanih antiepileptika u C1 ili C2 razdoblju. Ako bolesnica po sumnjom na moguću koncepciju uzme „*morning after pill*“ preporučuje se da ako je na terapiji antiepileptikom koji je induktor enzima, uzme dvostruku dozu.

PREMENOPAUZA I MENOPAUZA

Još 1978. g. Rościszewska sugerira vezu menopauze i uzorka epileptičkih ataka; 41% perimenopauzalnih i menopauzalnih žena s epilepsijom doživljava povećanu incidenciju epileptičkih ataka. Većina navedenih žena su ranije imale katamenijalni uzorak epilepsije. Tijekom perimenopauze dolazi do postupnog pada estrogena i progesterona te elevacije omjera estrogen/progesteron, dok u menopauzi incidencija ataka pada. Na vrijeme pojave menopauze i perimenopauze može utjecati sama bolest odnosno epilepsija bilo kojeg kliničkog fenotipa. Početak menopauze je 3 do 5 godina raniji u odnosu na opću populaciju u žena koje su imale mjesečno učestalije atake (20). Između broja antiepileptika i početka bolesti, odnosno dužine liječenja nije bilo korelacije. Žene s epilepsijom koje u menopauzi uzimaju hormonsku nadomjesnu terapiju trebaju se češće javljati na kontrole uz češće monitoriranje koncentracije antiepileptika te eventualnu promjenu lijeka. S obzirom da antiepileptici mogu utjecati na metabolizam kalcija i vitamina D preporučuje se njihova supstitucija.

REPRODUKTIVNI POREMEĆAJI

Na pojavu reproduktivnih poremećaja može utjecati: promijenjeno oslobađanje hipotalamičkih i pituitarnih hormona zbog epileptičkih ataka, utjecaj antiepileptika na koncentraciju seksualnih steroidnih hormona, neredoviti i često anovulatorni menstrualni ciklusi, seksualna disfunkcija i ostali psihosocijalni čimbenici vezani uz samu bolest.

Epileptičke atake mijenjaju oslobađanje hipotalamičkih i pituitarnih hormona. Ovisno o lokalizaciji epileptičkog neurona hipotalamus može biti stimuliran ili inhibiran. Interiktalno ili iktalno oslobađanje neurotransmitera (GABA ili glutamata) utječe na oslobađanje hipotalamičkih i hipofizarnih hormona. Lokalizacija iktalnih izbijanja ima specifični utjecaj na hipotalamus. Žene s epilepsi-

jom koje ne uzimaju antiepileptike imaju značajan porast u bazalnoj sekreciji gonadotropina. Oslobađanje LH ovisi o epileptičkom sindromu i lokalizaciji fokusa (žene s epilepsijom temporalnog ishodišta pod terapijom imaju smanjeno oslobađanje LH, a žene s drugim epileptičkim fenotipovima bez terapije povećano). Prolaktin je iktalno dva puta veći tijekom generaliziranih toničko-kloničkih ataka, uglavnom je povišen kod kompleksnih parcijalnih ataka, manje kod elementarnih odnosno samo ako su angažirane limbičke strukture. Preporučuje se mjerenje prolaktina koji poraste unutar 5 minuta nakon epileptičke atake, maksimalne vrijednosti postignu se nakon 15 minuta, a povišena vrijednost perzistira tijekom jednog sata.

Antiepileptici mijenjaju koncentraciju seksualnih steroidnih hormona (produciranih od ovarija i adrenalne žlijezde). Antiepileptici koji induciraju hepatički mikrosomalni enzimski sustav P citokrom 450 povećavaju metabolizam gonadalnih i adrenalnih steroidnih hormona indukcijom sinteze *sex hormon-binding globulin*-a (SHGB), a njegovo povećanje smanjuje slobodnu biološki aktivnu frakciju hormona što znači da bolesnici koji uzimaju antiepileptike koji induciraju taj sustav imaju nižu razinu spolnih steroidnih hormona (21). Npr., VPA koji ne induciraju jetrene citokromne enzime imaju više gonadalne i adrenalne razine androgena što utječe na endokrinološki poremećaj i ovulatornu disfunkciju. VPA značajno reducira serumsku koncentraciju estradiola, testosterona, dihidroepiandrosterona, a povećava koncentraciju SHGB-a. Žene s epilepsijom imaju veću incidenciju sindroma policističnih ovarija (PCOS) odnosno poremećaja menstrualnog ciklusa, uključujući i anovulatorne cikluse. Na infertilnost najviše utječu VPA koja je prisutna čak u 55% bolesnica koje ih uzimaju, a anovulatorne cikluse mogu inducirati i CBZ, GPT, LTG, PB, MPB, PHT (22). U normalnoj populaciji rizik za PCOS iznosi 7%, dok je u bolesnica koje uzimaju VPA rizik čak 40% uz često pridruženu i povećanu tjelesnu težinu. Nakon ukidanja VPA promjene su uglavom reverzibilne. Rezultat svega može biti smanjena fertilitnost koja je reducirana za jednu trećinu, a po nekim studijama čak za dvije trećine. Žene s primarno generaliziranom epilepsijom imaju češće anovulatorne menstrualne cikluse nego žene s parcijalnom epilepsijom.

U bolesnika s epilepsijom neovisno o spolu postoji veća incidencija seksualnih disfunkcija: smanjen libido, potencija, anorgazmija, erektilna disfunkcija, dispareunija, vaginizam, nedostatak vaginalne lubrikacije uz normalnu želju i iskustvo. Takve

smetnje zabilježene su u 30% do 66% muškaraca i 14% do 50% žena, predominantno kod bolesnika s epilepsijom temporalnog ishodišta. Uzrok je multifaktorski: promijenjen socijalni razvoj, smanjeno samopouzdanje, klinički fenotip gdje seksualne senzacije prethode ataci, precipitiraju je ili su dio postiktalne faze, alteracije u hipofizarnim i gonadnim hormonima (povišen prolaktin, snižen estrogen, progesteron i testosteron u žena i u impotentnih muškaraca, visoka razina estradiola), komorditet u smislu kroničnog stresa, depresije i drugi psihički poremećaji.

RIZICI I KOMPLIKACIJE TRUDNOĆE I PORODA

Zbog postojanja određenih rizika prilikom trudnoće i poroda posebnu je pozornost potrebno obratiti ženama s epilepsijom u generativnoj dobi što uključuje planiranje trudnoće, pravilno vođenje trudnoće uz češće kontrole te na kraju oprezno dovršen porođaj. U više od 90% žena s epilepsijom koje uzimaju antiepileptike trudnoća prođe uredno uz rođenje zdravog djeteta (23). Međutim, potrebno je naglasiti da trudnice s epilepsijom imaju povećan rizik od egzacerbacija ataka, generalizirane toničko-kloničke atake povećavaju rizik od hipoksije, acidoze i traume fetusa, dok ekspozicija antiepilepticima može imati sljedeće posljedice: veća incidencija spontanih abortusa, mrtvorodenog čeda, perinatalne smrti čeda, neonatalne hemoragije, kongenitalnih anomalija i malformacija, smanjena porođajna težina, usporeni psihomotorni razvoja i rane epilepsije novorođenog; 1/4 do 1/3 žena s epilepsijom ima veću incidenciju napadaja tijekom trudnoće (u prvom trimestru), neovisno o kliničkom fenotipu. Uzrok navedenog je pad koncentracije antiepileptika (vezanog i slobodnog) u plazmi usprkos povećanju doze lijeka. Većina žena s učestalijim epileptičkim atakama ima subterapijske koncentracije antiepileptika što se objašnjava reduciranim vezivanjem lijeka za proteine plazme, smanjenom koncentracijom albumina, povećanim klirensom lijeka, promijenjenom farmakokinetikom antiepileptika, *non-compliance*-om, trudničkom hiperemEZom, anemijom i povećanim indeksom tjelesne mase. Komplikacije poroda su sljedeće: inducirani porod, vaginalna krvarenja, prematurno pucanje vodenjaka, carski rez te porođajne atake (serija ataka, epileptički status). Jedan do dva posto žena s epilepsijom ima atake tijekom poroda ili se javlja gestacijska epilepsija. Kao i kod terapije bilo kojeg epileptičkog statusa potreban je oprez zbog fatalne bradikardije fetusa zbog čega je potrebno kontinuirano monitoriranje

fetusa (kardiotokografija - CTG) te monitoriranje ženinih vitalnih parametara. Komplikacije tijekom puerperija su: postnatalna epilepsija 6. do 12. tjedna nakon poroda te povećana incidencija ataka zbog deprivacije spavanja, *non-compliance*-a, hormonskih promjena te emocionalnih čimbenika.

KONGENITALNE MALFORMACIJE I ANOMALIJE

Postotak malformacija u normalnoj populaciji je 2% do 3%, dok je u žena s epilepsijom 1,25% do 11,5%. Major defekti su kardijalne malformacije, malformacije gastrointestinalnog sustava, urotrakta, SŽS-a, dok se *minor* defekti odnose na malformacije usnice, nepca, ždrijela te dismorfizme. Najčešće prijavljene malformacije SŽS-a su spina bifida aperta (SBA), mijelomeningokela i anencefalija. Češće su u majki s dijabetesom, trudnica s visokom tjelesnom težinom (iznad 80,9 kg) i vezano uz deficit glutationa, folata, vitamina C, riboflavina, cinka, cijanokobalamina, selen, ali i ekscesivne ekspozicije vitaminu A. Rizik za defekte neuralne cijevi odnosno SBA postoji u 1% do 2% trudnica koje su na terapiji VPA u dozama iznad 1000 mg/dan i u 0,5% trudnica koje uzimaju CBZ. Deficit folne kiseline je potencijalni mehanizam teratogenosti antiepileptika. Folat je koenzim potreban za razvoj bijelih i crvenih krvnih stanica i normalnu funkciju SŽS-a. U trudnoći postoji povećan katabolizam folata. Zbog navedenih razloga preporuča se supstitucija folatima 4-6 mg/dan tijekom trudnoće. Prekonceptijska suplementacija folatima nema protektivni učinak. Drugi mogući mehanizmi teratogenosti antiepileptika su: metaboliti aren oksida (PHT ili drugi antiepileptici), genetski defekt epoksid hidrolaze (enzim koji detoksicira aren okside) i citotoksični slobodni radikali koji nastaju razgradnjom antiepileptika. Veliki se broj antiepileptika i drugih medikamenata konvertira u epokside, a ti su procesi katalizirani mikrosomalnim monooksigenaznim sustavom. Epoksid hidrolaza se nalazi u humanim i fetalnim hepatocitima, ali je signifikantno njena aktivnost u fetusa manja s obzirom da 1/3 do 1/2 fetalne cirkulacije zaobilazi jetru dovodeći do veće ekspozicije ekstrahepatičkih fetalnih organa u odnosu na potencijalno toksične metabolite. Neki antiepileptici se metaboliziraju ili bioaktiviraju kooksidacijom za vrijeme sinteze prostaglandina. Ti lijekovi služe kao donori elektrona peroksidazama što dovodi do nastanka elektron deficijentne molekule lijeka – što se zove slobodni radikal. Slobodni su radikali vežući se za makromolekule (uključujući RNA i DNA, proteine, staničnu membranu, lipoproteine)

citotoksični. Sindromi kongenitalnih anomalija su: 1. fetalni trimetadionski sindrom, 2. fetalni hidantoini sindrom, 3. primidonska embriopatija, 4. fetalni valproatni sindrom, 5. fetalni karbamazepinski sindrom. Posljedice su dismorfizmi, rjeđe kombinacija s malformacijama, usporenim razvojem čeda, autizmom i hiperaktivnošću. Hipertelorizam i digitalna hipoplazija izravno su povezani s ekspozicijom PHT. Epikantus je povezan s maternalnom epilepsijom, a ne utjecajem antiepileptika. VPA kao monoterapija ili kao dio politerapije udružen je s povećanim rizikom od *major* kongenitalnih malformacija te rizikom nižeg kvocijenta verbalne inteligencije u djece (oko 10 bodova niže u odnosu na kontrolnu populaciju). Apsolutni rizik za pojavu malformacija kada su u terapiji VPA je 6,2%, PHT 3,7%, a za žene s epilepsijom koje ne uzimaju terapiju 3,5%, koje uzimaju LTG 3,2%, te CBZ 2,2% (1,4%-3,4%) (24). CBZ ne utječe na kognitivne funkcije djeteta, ali za PHT, MPB i PB postoje dokazi da mogu biti povezani s rizikom usporenog psihomotornog razvoja. Politerapija u odnosu na monoterapiju uvijek predstavlja veći rizik i za pojavu kongenitalnih malformacija i kognitivnog poremećaja. Veći postotak mentalne retardacije (2-7 puta) uglavnom imaju djeca čije su majke uzimale politerapiju koja je uključivala i barbiturate. Za mnoge novije antiepileptike još su uvijek nedostupne informacije o njihovom teratogenom efektu. U animalnim studijama FBM, GBP, LTG, OXC, TPM, TGB i VGB mogu uzrokovati intrauterinu retardaciju rasta. FBM, GBP, LTG i TPM uzrokuju skeletne malformacije, dok samo visoke doze TPM mogu uzrokovati agenezu udova. TPM kao monoterapija se za sada pokazao kao lijek umjerenog rizika za *major* kongenitalne malformacije (4,8%), no kada je u politerapiji postotci su značajno veći (11,2%) (26). U registru trudnica Velike Britanije analizirano je 117 trudnica koje su uzimale LEV (39 monoterapija i 78 politerapija), te su samo 3 novorođenčeta (u trudnica koje su bile na politerapiji) imala *major* kongenitalne malformacije (2,7%). GBP je u kombinaciji s VPA uzrokovao 4,5% *major* malformacija. LTG u kombinaciji s VPA je uzrokovao čak 10% *major* malformacija, dok u politerapiji bez VPA 4,3% (26).

NEONATALNA HEMORAGIJA

Neonatalna hemoragija je posljedica deficita vitamina K, odnosno faktora koagulacije ovisnih o njemu (faktor II, VII, IX i X) unutar prvih 24 h života. Koagulogram majke je pritom uredan, dok je u fetusa produženo protrombinsko i parcijalno tromboplastinsko vrijeme. Prekursor protrombina

– *Protein Induced by Vitamin K Absence* (PIVKA) je pronađen u serumu majki koje uzimaju antikonvulzive i serumu fetusa te se njegova nazočnost povezuje s neonatalnom hemoragijom. PIVKA se češće nalazi u prematurusa. Antiepileptici mogu djelovati kao varfarin, tj. inhibirati transport vitamina K kroz placentu. Zbog svega navedenog preporuča se suplementacija majke sa 10 mg (dražeje) ili 1 mL otopine vitamina K jednom dnevno zadnjih mjesec dana graviditeta. Odmah po rođenju neonatusu je potrebno aplicirati 1 mg (0,1 mL) vitamina K i.m., alternativa je 2 mg (0,2 mL) oralno.

ALGORITAM MJERA OPREZA

Posteriorna neuropora se zatvara 27. dana gestacije, a palatalna 47. dana te je većina bolesnica već trudna kada se jave liječniku pa savjetovanje treba provoditi već na samom početku generativne dobi. Ako je moguće, preporučuje se monoterapija, a antiepileptike je potrebno smanjiti na minimalno potrebnu, a učinkovitu dozu, osobito ako su u pitanju VPA. Korekcija terapije preporučuje se bar 6 mjeseci prije začeća. Kod parcijalnih epilepsija lijek izbora je CBZ. Kod generaliziranih epilepsija izbor najsigurnijeg i najučinkovitijeg lijeka je nešto teži. VPA i MPB imaju veći rizik *major* kongenitalnih malformacija. LTG je relativno siguran, ali zbog njegove farmakokinetike u trudnoći postoji rizik recidiva ataka. LEV se za sada pokazao sigurnim, a zbog dobre farmakokinetike lijek je prvog izbora. Kao dodatnu terapiju može se koristiti CLB. Trudnicama je bitno naglasiti koji su rizici ukidanja terapije i koliko je bitan *compliance*. Preporučuje se supstitucija folatima (4-6 mg na dan) tijekom cijele trudnoće i vitamin K (10 mg ili 1 mL na dan) zadnjih mjesec dana trudnoće. Od laboratorijske obrade preporuča se svima učiniti karcinoembrijski antigen (CEA), alfa-fetoprotein (AFP) nakon 16. tjedna gestacije, acetilkolinesterazu te *double* i *triple* test u citogenetskom laboratoriju. U slučaju da su u terapiji valproati ili karbamazepin, te ako postoje neki drugi rizični faktori preporučuje se amniocenteza u 16. tjednu trudnoće. Ginekološki ultrazvuk potrebno je učiniti u razdoblju od 11. do 13. tjedna te ponoviti u 16. tjednu trudnoće. U pacijentica koje su stabilne potrebno je nadzirati koncentraciju antiepileptika u serumu prije začeća, na početku svakog trimestra i u zadnjem mjesecu trudnoće. Koncentraciju je potrebno izmjeriti i ako je nakon dužeg klinički stabilnog razdoblja došlo do relapsa ataka ili ako je upitan *compliance*. Dojenje se preporuča zbog pozitivnih učinaka imunoglobulina majke. Potreban je oprez odnosno češće monitoriranje dojenčeta ako su u

terapiji barbiturati ili benzodiazepini s obzirom da oni mogu uzrokovati sedaciju, letargiju odnosno iritabilnost čeda. Ukupna količina lijeka koja doprije u majčino mlijeko je obično puno manja nego količina lijeka koja prođe placentnu barijeru tijekom trudnoće (27). U nešto većoj koncentraciji u majčinom mlijeku se mogu naći lijekovi kao LTG, LEV, GBP, ETS, OXC i ZON, dok se lijekovi kao VPA, MPB, PHT i CBZ ne izlučuju u majčino mlijeko u klinički značajnoj količini. LTG se kod dojenčadi eliminira sporo i koncentracije u serumu mogu doseći farmakološki značajnu razinu, ali nijedna studija do sada nije zabilježila klinički relevantne nuspojave u dojenčadi izazvane laktacijom (28).

SPECIFIČNOSTI TERAPIJE EPILEPSIJE U BOLESNIKA STARIJE ŽIVOTNE DOBI

Epilepsija je treća najčešća neurološka bolest u starijoj životnoj dobi, nakon demencije i moždanog udara. S obzirom na neospornu činjenicu da se udio osoba starije životne dobi (pogotovo onih starijih od 75 godina) u posljednje vrijeme povećava, epilepsiju u starijoj životnoj dobi treba shvatiti kao važan javnozdravstveni i klinički problem te joj u tom smislu treba obratiti veliku pozornost.

Epilepsija je vrlo česta i općenito nedovoljno prepoznata bolest u starijoj životnoj dobi. Osobe starije životne dobi imaju najveću incidenciju pojave novih slučajeva epilepsije (30% novih slučajeva epilepsije dijagnosticira se u osoba starijih od 65 godina života), što se pripisuje produljenom životnom vijeku i pravodobnom postavljanju dijagnoze. Godišnja stopa incidencije u dobnim skupinama 65-69 godina je 87/100,000 stanovnika, 147/100,000 stanovnika u osoba u dobi od 70 godina, te 159/100,000 stanovnika u osoba u dobi od 80 godina. Stopa prevalencije osoba liječenih zbog epilepsije starijih od 70 godina gotovo je dvostruko veća od one u djece. U posljednje vrijeme 0,7% starije populacije liječi se zbog epilepsije. Budući da su stariji bolesnici u nas 15,62% općeg pučanstva te kako je broj starijih od 65 godina u zadnjih 15 godina porastao za 34%, kao i s obzirom na to da je broj starijih od 85 godina 34 puta veći nego što je to bio 1990. godine i da je očekivana duljina života osobe sada u dobi od 65 godina 17,9 godina, jasno je koliko je veliki problem pojava epilepsije u toj životnoj dobi, ne samo zbog incidencije epilepsije nego i zbog posebnosti liječenja. To je značajno zbog ostalih popratnih bolesnih stanja, ali i složene diferencijalne dijagnoze i posebnosti djelovanja

uobičajenog antiepileptičkog liječenja kao i interakcija antiepileptika s drugom istodobno primijenjenom terapijom (30).

Najučestaliji uzroci epilepsije u starijoj dobi su cerebrovaskularne bolesti (cerebralni infarkti, intracerebralna i subarahnoidna krvarenja, simptomatske ili asimptomatske arteriovenske malformacije), koje su odgovorne za 37% novih slučajeva epilepsije. Nešto su češće simptomatske epilepsije u hemoragijskom infarktu. Arterijska hipertenzija i hiperlipidemija te hipertrofija lijeve srčane klijetke dodatno povećavaju rizik od pojave epileptičkih napadaja. Prve epileptičke manifestacije se uglavnom javljaju unutar pet godina u navedenih bolestima. Najčešći epileptički fenotipovi u cerebrovaskularnih bolesti su parcijalni napadaji, napose s elementarnom simptomatologijom (do 80%), sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje. Značajno rjeđe se javljaju primarno generalizirani napadaji kliničkog tipa grand mal te kompleksni parcijalni napadaji, predominantno temporalnog, rjeđe ekstratemporalnog ishodišta.

U podmakloj fazi Alzheimerove bolesti česti su epileptički, uglavnom generalizirani napadaji, dok su kompleksne parcijalne epileptičke atake rjeđe i često iziskuju provjeru gornje dijagnoze. Incidencija tih napadaja prema nekim autorima iznosi i do 20%. Ako se radi o bolesnicima s blažim kognitivnim poremećajem (MCI – engl. *Mild Cognitive Impairment*), važno je odabrati antiepileptik niskog rizika za razvoj poremećaja kognitivnih funkcija: valproat, lamotrigin, gabapentin, levetiracetam, tiagabin, okskarbazepin.

Tumori su manje česti uzroci epileptičkih napadaja (10-15%), a obično se radi o metastazama ili agresivnim gliomima, te meningeomima.

Metabolički i toksični uzroci, kao i cerebralna hipoksija koja nastaje zbog sinkope (u podlozi koje su kardiovaskularni poremećaji, napose poremećaji ritma rada srca – bradikardija, asistolija, ili infarkt miokarda), su 10% svih uzroka epileptičkih napadaja u starijoj životnoj dobi. Metaboličke promjene nastaju zbog hipoglikemije, zatajivanja jetre, bubrega, tireotoksikoze, te značajnijih elektrolitskih disbalansa. U potonjim slučajevima potrebno je posebno dozirati antiepileptičke lijekove, jer su ovdje slabije učinkoviti. Značajnije je liječenje samog osnovnog poremećaja. Klinička ekspresija epilepsije su uglavnom generalizirane toničko-kloničke atake, rjeđe fokalni ili miokloni napadaji (hiperosmolarna stanja), ponekad *epilepsia partialis continua* Kosewnikow, ali je uvijek potrebna EEG procjena zbog specifičnih grafoelemenata koji su

patognomonični za neke metaboličke poremećaje. Prema nekim podacima do 30% bolesnika koji boluju od uremičke encefalopatije zadobiju epileptičke generalizirane toničko-kloničke atake, u nešto manjem postotku mioklonizme, asteriksisa ili koreoatetotska ispoljavanja, ali u zadnjem slučaju treba revidirati dijagnozu epilepsije. Toksični uzroci su povezani s primjenom citostatske i imunosupresivne terapije, pretjeranim uzimanjem psihofarmaka, benzodiazepina, alkohola, i dr. Alkoholizam, koji je danas sve veći problem i kod starije populacije, nazočan je prema nekim pokazateljima u više od 10% bolesnika starijih od 65 godina. Osim same ovisnosti o alkoholnim pićima, prestanak njegova uzimanja kao i sustezanje od benzodiazepina, barbiturata ili psihotropnih lijekova, čest je uzrok epileptičkih napadaja koji se uglavnom ispoljavaju kao kompleksni parcijalni epileptički napadaji.

Drugi uzroci epilepsija, poput infekcija i trauma glave, rjeđi su u starijoj životnoj dobi (2,2%). U starijih bolesnika s psihičkim poremećajima, poglavito anksiozno-depresivnim, disocijativnim poremećajima, djelomično zbog same bolesti, ali vjerojatnije zbog neadekvatnog odabira antidepresiva, također može doći do pojave epilepsije. U literaturi su objavljeni i rijetki slučajevi idiopatske generalizirane epilepsije (IGE) s početkom nakon 60. godine života (30,31).

Nedavna studija pokazala je da pojava epileptičkih napadaja u starijoj životnoj dobi značajno povećava rizik pojave moždanog udara. Stoga, ako nije pronađen uzrok prvog epileptičkog napadaja u osobe starije životne dobi, predlaže se „screening“ i liječenje vaskularnih faktora rizika (32).

TIPOVI EPILEPTIČKIH NAPADAJA I KLASIFIKACIJA EPILEPTIČKIH SINDROMA

Kliničke manifestacije epilepsije u starijoj životnoj dobi bitno se razlikuju u odnosu na mlađu dobnu skupinu (tablica 2). Parcijalni napadaji događaju se puno češće u starijoj životnoj dobi u odnosu na mlađu. EEG ima veliku dijagnostičku ulogu kod sumnje na fokalni početak u bolesnika u kojih je sekundarna generalizacija jedina klinička manifestacija.

Epileptički sindromi koji su najčešće zastupljeni u bolesnika starije životne dobi su:

1. Simptomatski epileptički napadaji, u podlozi kojih je preboljeli moždani udar ili cerebrovaskularna bolest. Ti se napadaji mogu dobro terapijski kontrolirati;

Tablica 2. Karakteristike epilepsije u starijoj u odnosu na mlađu životnu dob

	Mlađi bolesnici	Stariji bolesnici
Tip ataka	primarno generalizirane	parcijalne (elementarne i kompleksne)
Frekvencija	visoka	niža
Postiktalno razdoblje	kraći	duži
AEL – učinak	različit	uglavnom dobar
Tolerabilnost	dobra	slabija
Doze AEL	više	niže
Titracija AEL	brža	sporija

(AEL – antiepileptički lijekovi)

2. Akutni simptomatski epileptički napadaji, uzrok kojih je akutni cerebrovaskularni incident, te provocirani epileptički napadaji, u podlozi kojih su toksični, metabolički ili infektivni čimbenici;
3. Progresivni simptomatski epileptički napadaji, uzrokovani tumorom ili nevascularnom demencijom (iako je potonji uzrok sporan);
4. Kriptogene epilepsije u kojih se uzrok ne može identificirati, ali za koje se pretpostavlja da su simptomatske (uzrokovane okultnom cerebrovaskularnom bolešću);
5. Idiopatski generalizirani napadaji kasnog početka relativno su rijetki u starijoj životnoj dobi. Potonji napadaji se uglavnom mogu zadovoljavajuće terapijski kontrolirati.

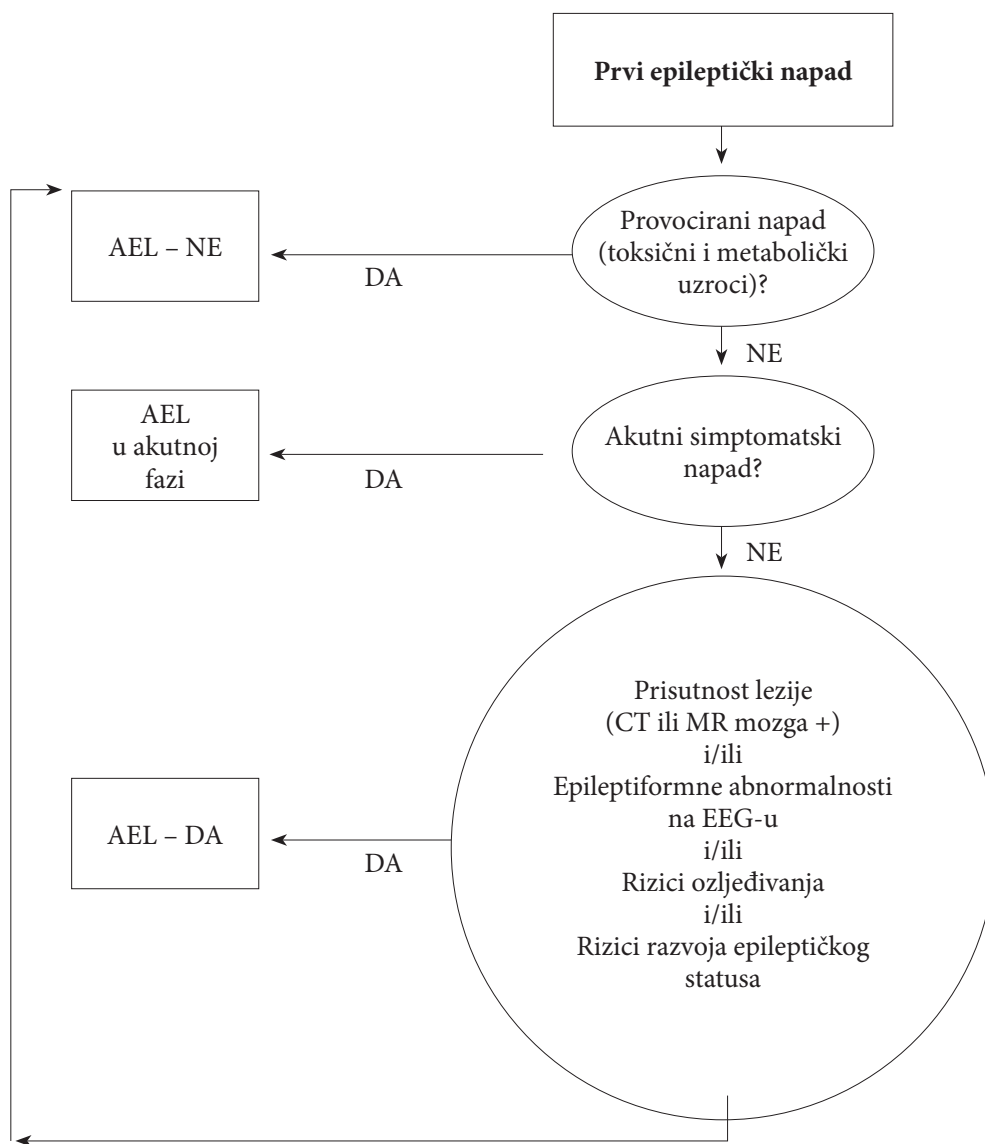
Dijagnosticiranje epileptičkih napadaja teže je u bolesnika starije životne dobi zbog velike incidencije komorbiditeta te bolesti i stanja koja „oponašaju“ epileptičke napadaje, kao što su sinkope, epizodički vertigo i nespecifične epizode vrtoglavice, hipoglikemija, metabolički poremećaji, tranzitorne ishemičke atake, smetena stanja, tranzitorne globalne amnezije, ili psihijatrijski poremećaji. S druge strane parcijalni napadaji mogu ostati nedovoljno prepoznati, a smetena stanja, halucinacije ili automatizmi često se pripisuju neurodegenerativnim ili psihijatrijskim poremećajima. Uporne glavobolje ili smetenost nakon epizode gubitka svijesti mogu nam ukazati da se radilo o epileptičkom napadaju. Srčane aritmije često se prezentiraju epileptičkim napadajima u starijoj dobi, a s druge strane kompleksne parcijalne atake temporalnog ishodišta mogu se klinički prezentirati autonomnom simptomatologijom (visceromotornom) - srčanom aritmijom.

EEG, uz neuroradiološku obradu (CT i/ili MR mozga) ima važnu ulogu u postavljanju dijagnoze, kao i u bolesnika mlađih dobnih skupina. Vrlo specifično i važno indikacijsko područje uporabe EEG-a, čak i u hitnim slučajevima, je sumnja na nekonvulzivni epileptički status.

Načela liječenja epileptičkih napadaja u starijoj dobi u suštini su jednaka kao i u mlađih odraslih osoba. Postoje, međutim, neke razlike u vremenu početka liječenja, izboru antiepileptika, izboru prikladne doze lijeka, i slično. Ispravna dijagnoza vrste epileptičkog napadaja nužan je preduvjet terapijske uspješnosti. Uobičajeno je da se u starijoj dobi započne s terapijom već nakon prvog epileptičkog napadaja, kako bi se preveniralo veću opasnost težih ozljeda u slučaju ponovljenog epileptičkog napadaja, te opasnost mogućeg pro-

duženog postiktalnog stanja. Tome u prilog govore i rezultati nedavno objavljenih studija koje su pokazale da je stopa ponovljenog napadaja nakon prvog epileptičkog napadaja u neliječenih osoba starije životne dobi veća od 90% (34). S druge strane, potreban je stanoviti oprez zbog neželjenih djelovanja antiepileptičkih lijekova, ako se uzimaju u kombinaciji s drugim lijekovima, što je česta pojava u starijih osoba. Na sl. 5 prikazan je algoritam koji nam može pomoći u odluci da li i kada liječiti prvi epileptički napadaj u bolesnika starije životne dobi.

Antiepileptici načelno djeluju ili selektivnom blokadom visoko frekventnih akcijskih potencijala ili jačanjem inhibicijskog učinka neurotransmitera GABA-e, odnosno kombinacijom obih mehanizama.



Sl. 5. Algoritam za donošenje odluke da li i kada liječiti prvi epileptički napadaj u bolesnika starije životne dobi [modificirano prema Ossemann i sur., 2006. (32)]

FARMAKOKINETIKA

Farmakokinetika konvencionalnih antiepileptika kao i onih druge generacije bitno je drugačija u bolesnika starije životne dobi. Smanjena je koncentracija albumina što za posljedicu ima povećanje slobodnih frakcija antiepileptika, poglavito valproata i fenitoina. Zbog produljenog vremena poluživota liposolubilnih lijekova može doći do povećanja njihove koncentracije u plazmi i do toksičnih doza, stoga je neophodno njihovo redovito monitoriranje. Smanjen je metabolizam antiepileptika u jetri (oksidacija) kao i klirens lijekova koji se eliminiraju putem bubrega (vigabatrin, gabapentin, levetiracetam). Primijećene su znatno češće interakcije s drugim koadministriranim lijekovima u odnosu na mlađe bolesnike (povećana je osjetljivost i incidencija nuspojava), ali u usporedbi s njima, stariji bolesnici pokazuju bolji odgovor već na manje doze antiepileptika.

FARMAKODINAMIKA

Postoje određene farmakodinamske razlike između osoba starije životne dobi i mlađih odraslih osoba. Rezultati kontroliranih studija ukazuju da su osobe starije životne dobi osjetljivije na neurološke nus-

pojave lijekova, te da su niže doze lijekova dovoljne da se postigne kontrola napadaja u starijih u usporedbi s mlađim odraslim osobama. Nuspojave lijekova mogu poprimiti neuobičajene kliničke manifestacije – konfuzija, promjene raspoloženja, nekarakteristične motoričke smetnje ili smetnje ponašanja. Stoga „terapijski prozor“ definiran u mlađim dobnim skupinama ne mora nužno biti odgovarajući u starijih osoba, i općenito gornja granica terapijske doze lijekova treba biti niža.

DOZIRANJE LIJEKOVA

Iz svih gore navedenih razloga, liječenje treba općenito započeti nižim dozama nego u mlađim odraslih osoba. Prije početka liječenja treba izmjeriti bubrežnu i jetrenu funkcije te koncentraciju proteina u plazmi. Koncentracije antiepileptičkih lijekova u krvi trebaju biti praćene u pravilnim intervalima, pogotovo u početku liječenja. U većine bolesnika treba nastojati provesti monoterapiju. Lijek izbora treba se postupno primjenjivati do postizanja terapijskog učinka. Ako je kontrola napadaja nepotpuna uz najvišu dopuštenu dozu, treba promijeniti antiepileptik. Drugi se lijek primjenjuje postupno, a kada se postigne željena plazmatska razina lijeka, prvi se izostavlja tijekom dva tjedna

Tablica 3. *Odgovorni čimbenici za preosjetljivost na AEL u bolesnika starije životne dobi*

	Farmakodinamska hipersenzitivnost	↓ Stopa glomerularne filtracije	↓ Metabolički klirens	↓ Serumski albumin (povećanje slobodne frakcije)	Interakcije AEL
CBZ	+	-	+	-	↓ LTG, OXC, PB PHT, TPM, VPA
GBP	+	+	-	-	-
LEV	+	+	-	-	-
LTG	+	-	+	-	(↑ CBZ)
OXC	+	-	+	-	↓ CBZ, (↑ PB), ↑ PHT
PB	+	+	-	-	↓ LTG, CBZ, OXC, PHT, TPM, VPA
PHT	+	-	+	+	↓ LTG, CBZ, OXC, PB TPM, VPA
PGB	+	+	-	-	-
TPM	+	+	-	-	↑ PHT
VPA	+	-	+	+	↑ LTG, ↑ PB (↑ CBZ, ↑ PHT)

Kratice: CBZ – karbamazepin; GBP – gabapentin; LTG – lamotrigin; OXC – okskarbazepin; PB – fenobarbiton; PHT – fenitoin; PGB – pregabalin; TGB – tiagabin; TPM – topiramet; VPA – valproat [modificirano prema Ossemann i sur., 2006. (35)].

postupnim smanjivanjem doze. Zbog mogućnosti pojave epileptičkih napadaja, pa i epileptičkog statusa, izostavljanje ne treba biti naglo, a to posebno vrijedi za barbiturate. Usprkos konsenzusu o monoterapiji mnogi bolesnici trebaju i drugi anti-epileptik.

Pojava nistagmusa, ataksije ili poteškoća dinamo-statike često upozoravaju na predstojeće toksične simptome, te ukazuju na potrebu relativne redukcije sljedećeg povećanja doze. Važna je iznimka fenitoin, gdje nistagmus obično nastupa dosta prije ostalih kliničkih znakova intoksikacije.

U tablici 3 prikazani su odgovorni čimbenici za preosjetljivost na antiepileptike u bolesnika starije životne dobi.

ANTIEPILEPTICI

Karbamazepin (CBZ) je korisna prva linija terapije u bolesnika s parcijalnom epilepsijom. Kemijski je sličan tricikličkim antidepresivima, dobro se resorbira u gastrointestinalnom traktu, a metabolizira u jetri i induktor je jetrenih enzima. Bitno je napomenuti da je u starijoj životnoj dobi klirens CBZ niži pa su potrebne manje doze lijeka. Sedativni učinak lijeka može umanjiti njegovu tolerabilnost, te zbog toga terapiju treba započeti vrlo niskom dozom lijeka (100 mg/dan) i postupno titrirati (povećavanje doze za 100 mg svaka četiri dana) sve do ukupno 400 mg/dan (podijeljeno u dvije dnevne doze). Potonja doza se u slučaju kliničke indikacije može povećati. Pozornost treba obratiti interakcijama antibiotika te nekih drugih lijekova i karbamazepina koje se odvijaju preko CYP3A4, npr. eritromicina, fluoksetina, imipramina, ketokonazola, kodeina. Verapamil i diltiazem mogu povisiti koncentraciju CBZ u plazmi, dok sam CBZ može pogoršati kardijalne aritmije (AV blok III. stupnja), a u kombinaciji s diureticima može dovesti do hiponatremije. Od ostalih nuspojava zabilježene su osteoporoza, diplopija, zamagljen vid, ataksija i parestezije, a u početku liječenja česte su prolazne blage leukopenije.

Fenitoin (PHT) se često i potpuno neopravdano prepisuje u bolesnika starije životne dobi kao prva linija terapije parcijalnih epileptičkih napadaja. Savjetuje se početi s relativno niskom dozom lijeka - 100 mg/dan, uz postupno povišenje za 50 mg ovisno o kliničkom odgovoru. Maksimalna preporučena doza je 300 mg/dan (podijeljena u tri dnevne doze), ako bolesnik nema manje od 50 kg ili oštećenu jetrenu funkciju. Bitno je napomenuti da hipoalbuminemija, pogotovo u akutnim bole-

stima, dovodi do porasta slobodnog fenitoina, stoga su potrebne niže doze navedenog lijeka. Fenitoin može pogoršati već dokazanu perifernu neuropatiju. Postoji i visoka opasnost interakcija s drugim lijekovima. Tako npr. amiodaron povisuje koncentraciju PHT te može dovesti do usporenja atrioventrikulskog provođenja podražaja pa i do atrioventrikulskog bloka. Naprotiv, blokatori kalcijevih kanala mogu povisiti koncentraciju PHT. Sam PHT može sniziti koncentraciju teofilina, može smanjiti učinkovitost fursevida i digoksina te uzrokovati deficit folne kiseline. Od ostalih nuspojava opisane su ataksija, nistagmus, disartrijska, česta konfuzna stanja i blaže kognitivne smetnje, dok je gingivalna hiperplazija rijetka u starijoj dobi.

Valproati (VPA), sami ili u kombinaciji kao natrijev valproat, naširoko se upotrebljavaju u osoba starije životne dobi kao prva linija terapije generaliziranih napadaja, ali mogu se primjenjivati i kod parcijalnih napada. Snažno se vežu za proteine plazme pa su potrebne niže doze u starijih bolesnika, jer je zbog hipoproteinemije i produžene eliminacije lijeka povećano biološko poluvrijeme valproata. VPA općenito imaju manje interakcija u jetri te ne induciraju jetrene enzime. Stoga imaju prednost pred konvencionalnim antiepilepticima (PHT, CBZ) u starijih bolesnika koji obično uzimaju mnoštvo drugih lijekova. VPA se ne bi trebali upotrebljavati ako postoji dokaz o jetrenoj leziji. Preporučena početna doza je manja od one u mlađih odraslih osoba (200 mg/dan) i može se postupno povećavati do doze održavanja od 600 mg/dan (podijeljena u dvije dnevne doze ili kao jedna večernja doza ako se primjenjuje kao „chrono“ preparat), koja se i dalje može postupno povećavati ovisno o kliničkom odgovoru. Od nuspojava zabilježeni su sedacija, kognitivne smetnje, tremor (poseban oprez je potreban u bolesnika s Parkinsonovom bolesti i esencijalnim tremorom) te gastrointestinalne smetnje. Hiperamonijemija je obično bubrežnog, a ne jetrenog podrijetla.

Primidon (PRM) se razgrađuje na dva aktivna metabolita, fenobarbiton i feniletilmalonamid (PEMA). Učinkovit je u monoterapijskoj primjeni kod generaliziranih napadaja, ali je njegova uporaba često kompromitirana kliničkom toksičnošću unutar uobičajeno prihvaćenih granica terapijskog učinka. Bolje se podnosi ako se počne s dozom od 50 mg uvečer, koja se postupno može povisivati do doze od 500 mg/dan. Kako je vrijeme poluživota oko 7 sati, neki bolesnici trebaju tri dnevne doze. U neželjena djelovanja spadaju konfuzna stanja, vertigo, ataksija, mučnina i povraćanje, te ponekad i kožne eflorescencije.

Fenobarbiton (PB) je prije desetak godina bio široko upotrebljavan lijek u osoba starije dobi, poglavito za liječenje generaliziranih napadaja, ali u posljednje se vrijeme njegova primjena smanjuje zbog prepoznatih neuroloških i psihijatrijskih nuspojava. Približno 50-60% serumskog fenobarbitona vezano je za albumine i druge proteine plazme, a razgrađuju se i izlučuju jetrom i bubrezima. Početne su doze 30-60 mg (večernja doza), a postupno se povećavaju do kliničkog učinka (maksimalna preporučena doza 180 mg/dan). Od nuspojava zabilježene su sedacija, konfuzna stanja, jetrena lezija, depresija, disartrija i ataksija.

Benzodiazepini – diazepam i lorazepam primjenjuju se intravenski u akutnoj terapiji epileptičkog statusa ili serije epileptičkih napadaja. Diazepam se u visokom postotku veže za proteine plazme (>99%) i podliježe oksidativnom metabolizmu kako bi se formirao aktivni metabolit, desmetildiazepam. Dokazana je pojačana osjetljivost bolesnika starije životne dobi na benzodiazepine, koja prema rezultatima komparativnih studija ne ovisi o koncentraciji lijeka. Navedeno treba imati u vidu zbog potencijalnog razvoja depresije disanja, pogotovo u parenteralnoj primjeni benzodiazepina.

Komparativne studije s *antiepilepticima* „nove“ generacije (*topiramatom*, *gabapentin*, *okskarbazepin*, *levetiracetam*, *lamotrigin* i dr.) pokazale su da ih stariji bolesnici bolje podnose, značajno su rjeđe i blaže izražene interakcije s drugim lijekovima. Većina njih se ne metabolizira u jetri, ali budući da se izlučuju putem bubrega, potrebno je podešavanje njihovih doza u slučajevima bubrežne insuficijencije.

Studije s *topiramatom (TPM)* u bolesnika starije životne dobi su ograničene, ali se smatra da je lijek učinkovit i siguran u bolesnika s parcijalnim i generaliziranim napadajima. Od nuspojava su zabilježeni negativni učinci na kognitivne funkcije, gubitak tjelesne težine, nefrolitijaza. Zbog potonjeg razloga pacijentima koji započinju terapiju TPM preporuča se povećan unos tekućine. Početna preporučena doza je 25 mg/dan, postupno se povećava do doze održavanja između 50-150 mg/dan u monoterapiji (dvije dnevne doze).

Gabapentin (GBP) se ne metabolizira u jetri, ali izlučuje putem bubrega, tako da je u starijih osoba s bubrežnom insuficijencijom potrebno smanjivanje doza. GBP pokazuje blage učinke na kognitivne funkcije, nema dokazanih interakcija s drugim lijekovima. Primjenjuje se u bolesnika s parcijalnim epileptičkim napadajima. Početna doza od 300 mg/dan se u naredna tri dana povećava do 900

mg/dan (podijeljeno u tri dnevne doze). U daljnjem se razdoblju ovisno o kliničkom odgovoru doza može povećati do 1800 mg/dan (također podijeljeno u tri dnevne doze).

Okskarbazepin (OXC), strukturni derivat karbamazepina čija primjena ne dovodi do nastanka epoksidnih metabolita odgovornih za većinu nuspojava karbamazepina, pokazao se sigurnim lijekom za uporabu u starijih bolesnika s parcijalnim epileptičkim napadajima (preporučena doza 600 mg/dan podijeljena u dvije dnevne doze, može se povećati u slučaju kliničke indikacije). Od nuspojava zabilježen je viši rizik hiponatremije s istodobnom uporabom diuretika, kožni osip, mučnina, vrtoglavica, te povraćanje.

Levetiracetam (LEV) karakterizira jednostavna farmakokinetika i blage interakcije s drugim lijekovima, no ograničena su iskustva s primjenom ovog lijeka u bolesnika starije životne dobi u kontroliranim kliničkim studijama. Smanjena bubrežna funkcija u starijih utječe na klirens lijeka tako da doze trebaju biti sukladno tome reducirane. Preporuča se inicijalna doza od 125 mg/dan, s postupnim povećanjem do doze održavanja 750-1500 mg/dan. Indikacijsko područje su parcijalni i generalizirani epileptički napadaji.

Lamotrigin (LTG) se veže za proteine plazme i metabolizira u jetri glukuronidacijom, ali ne inducira jetrene enzime. Međutim, kao nuspojava mogu se javiti idiosinkratične kožne reakcije (viši je rizik u osoba starije životne dobi), insomnija i tremor. Preporuča se započeti liječenje nižim dozama (25 mg/dan) uz postupno povećavanje, dok su doze održavanja 100 mg/dan u monoterapiji (podijeljeno u dvije dnevne doze), a 50-100 mg/dan u bolesnika koji istodobno uzimaju VPA (VPA povisuje koncentraciju LTG u plazmi). U bolesnika koji istodobno uzimaju AEL koji su induktori jetrenih enzima, preporučene doze LTG su 200 mg/dan. Indikacijsko područje su parcijalni i generalizirani epileptički napadaji.

INTERAKCIJE ANTIEPILEPTIKA S DRUGIM LIJEKOVIMA

Posebna teškoća u liječenju ataka starije životne dobi je komorbiditet koji iziskuje istodobnu primjenu antiepileptika i drugih lijekova koji ponekad djeluju prokonvulzivno. Poznato je da se u gotovo 11% odraslih osoba istodobno propisuje najmanje 2 do 3 prokonvulzivna lijeka od kojih su najčešći triciklički antidepresivi, fenotiazini, teofilin etilen diamin te pojedine skupine antimikrobnih lijeko-

va. Opisani su u literaturi slučajevi epileptičkog statusa u bolesnika starije životne dobi (11%) koji su bili izazvani teofilinom, bez korelacije s njegovom serumskom koncentracijom. Antibiotici su druga po redu najčešća vrsta lijekova propisivanih u starijoj životnoj dobi, a kako uglavnom prolaze hematolikovsku barijeru, mogu dovesti do nuspojava unutar SŽS-a, uključujući i epileptičke napadaje. Poznate su interakcije prokonvulzivnih antibiotika i antiepileptika od kojih su najteže one uzrokovane polusintetskim penicilinskim pripravcima, karbapenemima (imipenemom, meropenemom), cefalosporinima (cefazolinom, ceftazolinom), kinolonskom skupinom antibiotika te izoniazidom. Eritromicin, kao snažan inhibitor CYP3A4 enzima, povisuje koncentraciju karbamazepina za 2-4 puta i opisan je srčani arrest kao posljedica eritromicinom uzrokovane intoksikacije karbamazepinom. Epileptičke atake mogu biti posljedica interakcije antiepileptika i antibiotika tijekom kojih dolazi do smanjenja koncentracije antiepileptika u slučajevima istodobne primjene valproata i karbapenema, te rifampicina u kombinaciji s difetoinom, karbamazepinom, valproatima i lamotriginom. Suprotno tome, neki antibiotici povisuju koncentraciju nekih antiepileptika i povećavaju rizik intoksikacije. U tom smislu poznate su interakcije flukonazola i fenitoina odnosno karbamazepina, karbamazepina i ketokonazola, izoniazida i fenitoina, valproata i karbamazepina, te konačno karbamazepina i makrolida.

Vrlo česta komplikacija u starijih bolesnica s epilepsijom su koštane bolesti. Prema nekim podacima oko 40% žena i oko 12% muškaraca starijih od 65 godina boluje od osteoporoze. U žena s epilepsijom osteopenija i osteoporoza su značajno učestalije u odnosu na zdravu populaciju, što se može ocijeniti smanjenjem gustoće minerala kostiju (BMD – engl. *Bone Mineral Density*), napose glave femura, rebra i kralješaka, a u manjoj mjeri je smanjen i densitet cijelog skeleta. Posljedica toga je povećana incidencija fraktura, napose fraktura dugih kostiju (kukova, ali i zdjelice), što dovodi do opasnosti prijeloma kuka koja je dvostruko veća u žena koje uzimaju antiepileptike. Dugotrajna primjena antiepileptika dovodi do smanjenja BMD indeksa. Provedene su mnoge multicentričke studije koje potkrepljuju navedene navode u mladih žena u premenopauzi koje nisu imale znakove bolesti, a koje su uzimale monoterapiju najmanje tijekom 6 mjeseci. Uspoređeni su nalazi u bolesnica koje su uzimale AEL koji su induktori citokrom P-450 enzimskog sustava (karbamazepin, difetoin), inhibitori (valproati) i one koji ne utječu na navedeni sustav (lamotrigin). Antiepileptici inducirajućeg

djelovanja dovodili su do smanjenja koncentracije kalcija i fosfata kao i koncentracije 25 (OH) D vitamina, a povećavali su razinu alkalne fosfataze te biljega osteoblastične i osteoklastične aktivnosti. Antiepileptici inhibitornog djelovanja samo su smanjivali koncentraciju kalcija te su se mogli opaziti nezreli biljezi osteoblastične aktivnosti, dok lamotrigin nije utjecao niti na jedan od navedenih parametara odnosno pretkazivača. Kliničke posljedice koštanih bolesti u žena s epilepsijom u izravnoj su povezanosti s opasnostima frakture glave bedrene kosti zbog osteopenije, napose osteoporoze. Nadalje, podaci su ukazivali na činjenicu da 20% žena umire godinu dana nakon frakture kuka, a da je smrtnost bolesnica iznad 75 godina bila 3,57 puta viša u prvoj godini nakon frakture. Stoga je obavezan izbor pravilnog antiepileptika u starijih bolesnika, a napose u bolesnica s epilepsijom, redovito praćenje - denzitometrija te supstitucijsko liječenje: profilaksa Ca (1000 mg/dan) uz dodatak D-vitamina (500 IU/dan), bifosfonati, hormonsko nadomjesno liječenje uz sve poznate mjere opreza, kalcitonin.

Od ostalih mjera opreza u starijih bolesnica na antiepileptičkoj terapiji potrebno je zbog povećanja tjelesne mase (BMI- engl. *Body Mass Index*) odrediti lipidogram svaka tri mjeseca, a ako je on viši od 25, povećana je opasnost od dijabetesa, bolesti srca te nekih oblika malignoma. Posebna pozornost je potrebna u bolesnika koji dobivaju kontinuirano valproate, jer se događaju metaboličke promjene koje prethode porastu tjelesne mase, povećavaju apetit i postprandijalni inzulin kao i proinzulin, što može dovesti do inzulinske rezistencije. Osim toga poremećena je mijena karboanhidraze te su dokazane promjene u koncentraciji lipida (snižene vrijednosti HDL-kolesterola, a povišene vrijednosti triglicerida).

Lijekovi stabilizatori stanične membrane (fenitoin, karbamazepin, lamotrigin) imaju rizik pojave srčane aritmije i hipotenzije, koji je povećan u osoba starije životne dobi. Karbamazepin ima antikolinergički učinak koji može precipitirati urinarnu retenciju.

Zaključno se može reći da bez obzira na to koji se lijek primjenjuje u bolesnika starije životne dobi, početne doze trebaju biti niske, a titracija polagana i oprezna. Bolesnike treba kontinuirano pratiti zbog eventualnih nuspojava, a posebnu pozornost treba obratiti nespecifičnim nuspojavama antiepileptičke terapije – padove, konfuzna stanja, smetnje koordinacije, itd. U kroničnom liječenju bolesnika starije životne dobi s epilepsijom optimalne su niske doze valproata, levetiracetama, lamotrigina ili okskarbazepina u monoterapiji.

LITERATURA

1. Bialer M, Johannessen SI, Levy RH *et al.* Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the Ninth Eilat Conference. *Epilepsy Res* 2009; 83: 8.
2. Musicco M, Beghi E, Solari A, Viani F. Treatment of first tonic-clonic seizure does not improve the prognosis of epilepsy. First Seizure Trial Group (FIRST Group). *Neurology*. 1997; 49: 991-8.
3. Kim LG, Johnson TL, Marson AG, Chadwick DW; MRC MESS Study group. Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: further results from the MESS trial. *Lancet Neurol* 2006; 5: 317-22.
4. Panayiotopoulos CP. *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment*. London: Springer, 2007; 159.
5. Tudur Smith C, Marson AG, Chadwick DW, Williamson PR. Multiple treatment comparisons in epilepsy monotherapy trials. *Trials* 2007; 8: 34.
6. Scott RC, Besag FM, Neville BG. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 623-6.
7. Meierkord H, Boon P, Engelsens B *et al.* EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol* 2010; 17: 348-55.
8. Shorvon S. *Handbook of Epilepsy Treatment*. Oxford: Blackwell Publishing, 2005; 218-21.
9. Panayiotopoulos CP. *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment*. London: Springer, 2007; 508-40.
10. Shorvon S. *Handbook of Epilepsy Treatment*. Oxford: Blackwell Publishing Ltd, 2005; 114-210.
11. Hajnšek S. Prvi epileptički napadaj: kada početi s terapijom/kada terapiju ukinuti. "Prvi hrvatski kongres dilema u neurologiji s međunarodnim sudjelovanjem", Opatija, 08.-12.10.2008. *Neurol Croat* 2008; 57 (Suppl. 5): 11.
12. Brodie MJ, Schachter SC. *Fast facts: epilepsy*. Oxford, UK: Health Press, 2001.
13. Vonck K, De Herdt V, Boon P. Vagal nerve stimulation--a 15-year survey of an established treatment modality in epilepsy surgery. *Adv Tech Stand Neurosurg* 2009;34: 111-46.
14. Wieser HG. Mesial temporal lobe epilepsy versus amygdalar epilepsy: late seizure recurrence after initially successful amygdalotomy and regained seizure control following hippocampectomy. *Epileptic Disord* 2000; 2: 141-52.
15. Herzog AG. Catamenial epilepsy: definition, prevalence pathophysiology and treatment. *Seizure* 2008; 17: 151-9.
16. Foldvary-Schaefer N, Falcone T. Catamenial epilepsy: pathophysiology, diagnosis, and management. *Neurology* 2003; 61(6 Suppl 2): 2-15.
17. Herzog AG, Klein P, Ransil BJ. Three patterns of catamenial epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38: 1082-8.
18. Montenegro MA, Guerreiro CA. Role of clobazam in the treatment of epilepsies. *Exp Rev Neurother* 2003; 3: 829-34.
19. Mattson RH, Cramer JA, Caldwell BV, Siconolfi BC. Treatment of seizures with medroxyprogesterone acetate: preliminary report. *Neurology* 1984; 34: 1255-8.
20. Erel CT, Brincat M, Gambacciani M *et al.* EMAS position statement: Managing the menopause in women with epilepsy. *Maturitas* 2010; 65: 327-8.
21. Morrell MJ. Reproductive and metabolic disorders in women with epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44 (Suppl 4): 11-20.
22. Verrotti A, D'Egidio C, Coppola G, Parisi P, Chiarelli F. Epilepsy, sex hormones and antiepileptic drugs in female patients. *Exp Rev Neurother* 2009; 9: 1803-14.
23. Taubøll E, Gjerstad L, Henriksen T, Husby H. Pregnancy and birth in women with epilepsy. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2003; 123: 1695-7.
24. Harden CL. Antiepileptic drug teratogenesis: what are the risks for congenital malformations and adverse cognitive outcomes? *Int Rev Neurobiol* 2008; 83: 205-13.
25. Martínez-Frías ML. Topiramate in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology* 2009; 72: 2054-5; author reply 2055.
26. Panayiotopoulos CP. *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment*. London: Springer, 2007; 508-40.
27. Crawford PM. Managing epilepsy in women of childbearing age. *Drug Saf* 2009; 32: 293-307.
28. Harden CL, Pennell PB, Koppel BS *et al.* Management issues for women with epilepsy – focus on pregnancy (an evidence-based review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American

- Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2009; 50: 1247-55.
29. Banerjee PN, Filippi D, Allen Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy-A review. *Epilepsy Res* 2009; 85: 31-45.
30. Hiyoshi T, Yagi K. Epilepsy in the elderly. *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl 9): 31-5.
31. Loiseau J, Crespel A, Picot MC, Duche B, Ayrvivie N *et al.* Idiopathic generalized epilepsy of late onset. *Seizure* 1998; 7: 485-7.
32. Cleary P, Shorvon S, Tallis R. Late-onset seizures as a predictor of subsequent stroke. *Lancet* 2004; 363 : 1184-6.
33. Ramsay RE, Rowan AJ, Pryor FM. Special considerations in treating the elderly patient with epilepsy. *Neurology* 2004; 62: 24-9.
34. Ossemann M, Bruls E, de Borchgrave V *et al.* Guidelines for the management of epilepsy in the elderly. *Acta Neurol Belg* 2006; 106: 111-6.

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Sanja Hajnšek, dr. med., Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za neurologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Referentni centar Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske za epilepsiju, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb, Hrvatska, e-pošta: centar-za-epilepsiju@net.hr