

ISKLUČIVANJE ANTIEPILEPTIKA KOD DJECE SA PARCIJALNIM EPILEPTIČKIM NAPADAJIMA

SMAIL ZUBČEVIĆ¹, SELMA TANOVIĆ¹, FERIHA ČATIBUŠIĆ¹, SAJRA UŽIČANIN¹, EMIRA GASAL-GVOZDENOVIĆ²

Isključivanje antiepileptičke terapije izazov je za liječnika i pacijenta. Brojni parametri imaju ulogu, a na liječniku je da procijeni odnos koristi i eventualne štete uzrokovane ovim činom. Konačnu odluku treba donijeti u suglasnosti s roditeljima i bolesnikom.

U studiji smo procijenili ulogu različitih faktora na stupanj vjerojatnosti ponavljanja epileptičkih napadaja nakon isključivanja terapije. Ispitana je skupina djece s parcijalnim epilepsijama. Terapija je isključena u razdoblju 2001.-2007.

Studijom je obuhvaćeno 93-je djece razdijeljenih u skupine prema dobi u vrijeme postavljanja dijagnoze i uvođenja antiepileptičke terapije, tipu napadaja, etiologiji, neurološkom i psihološkom statusu, rezultatima neuroslikovnih metoda, obiteljskoj anamnezi i postojanju febrilnih konvulzija, terapiji, EEG zapisu prije isključivanja terapije, brzini isključivanja terapije. Obavljena je multivarijabilna analiza, binarna logistička regresija. Faktori koji su pokazali statističku vjerojatnost bili su: dob pri postavljanju dijagnoze, trajanje aktivne epilepsije, neurološki i psihološki status, EEG zapis prije isključivanja terapije, dužina razdoblja bez napadaja prije isključivanja terapije i dužina isključivanja terapije.

Pri isključivanju antiepileptičke terapije kod pacijenata s parcijalnim napadajima potrebno je obratiti pozornost na faktore koji utječu na povećan rizik za ponovne pojave epileptičkih napadaja. O ovome treba razgovarati s roditeljima i pacijentom, te pronaći konsenzus. Liječnik i pacijent moraju biti svjesni da je rizik ponovne pojave epileptičkih napadaja visok.

Deskriptori: ANTIKONVULZIVI – terapija; EPILEPSIJE, PARCIJALNE – dijagnoza, terapija lijekovima, etiologija

UVOD

Isključivanje antiepileptičke terapije (AET) kod pacijenata koji su određeno vrijeme bez epileptičkih napadaja veliki je izazov za svakog epileptologa. Ovo se osobito odnosi na pacijente s epilepsijama koje se teško liječe, kad liječnik ne dvojiti samo o tome hoće li se nakon isključenja terapije napadaji ponovo javljati, već i o tome hoće li ponovno uvođenje antiepileptika polučiti isti uspjeh kao i prethodna

terapija. S druge strane, isključivanje AET-a ima brojne pozitivne učinke, u prvom redu na rizik neželjenih nuspojava kronične terapije. Tu bi u prvi plan u dječjoj populaciji trebalo staviti utjecaj AET-a na kognitivne funkcije (1).

U literaturi se mogu naći različite preporuke u pitanju isključivanja antiepileptičke terapije, od vremena koje je potrebno da protekne od posljednjeg epileptičkog napadaja, pa do tempa kojim se terapija treba isključivati (2). Također se navode različiti prognostički faktori koji utječu na mogućnost relapsa epileptičkih napadaja, kao što su dob pacijenta, obiteljska anamneza epilepsija, neurološki i psihološki nalaz, tip napadaja, epileptički sindromi, EEG zapis, prisutnost lezija na MRI-u, dužina remisije, terapija i drugi (3). Uz morbiditet važno je naglasiti i pitanje mortaliteta, povećanim rizikom nastanka epileptičkog statusa i rizikom iznenadne smrti (SUDEP) kod pacijenata s

nedovoljno dobro kontroliranim epilepsijama.

Odluka da se otpočne s postupnim smanjivanjem doze antiepileptika mora se učiniti individualno za svakog pacijenta, pazeći ne samo na rizik i benefit, nego i na stav djeteta i roditelja prema eventualnim posljedicama (4). Ovdje je bitno naglasiti ne samo neurološke posljedice, nego i ništa manje važne psihološke, emocionalne, socijalne i ekonomske posljedice koje se katkad zanemare, osobito kod školske djece.

Iako postoji uvriježeno mišljenje o povezanosti ranog isključivanja antiepileptičke terapije i povećanog rizika ponovne pojave napadaja, opravdanost dugotrajnog davanja antiepileptika kod ovih bolesnika nakon prestanka epileptičkih napadaja ostaje kontroverzna. Rizik da će se epileptički napadaji nekad u životu ovih pacijenata ponoviti, uvijek će ostati mnogostruko veći nego kod opće popula-

¹ Pedijatrijska klinika, Neuropedijatrijski odjel, Klinički centar Univerziteta u Sarajevu, Patriotske lige 81, 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina

² Kantonalna bolnica Zenica, Odjel za pedijatriju, Crkvice 67, 72000 Zenica, Bosna i Hercegovina

Adresa za dopisivanje:

Smail Zubčević, Pedijatrijska klinika, Neuropedijatrijski odjel, Klinički centar Univerziteta u Sarajevu, Patriotske lige 81, 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina, e-mail: szubcevic@lol.ba

cije, a razdoblja bez antiepileptičke terapije i njenih neželjenih učinaka, pogotovu na kognitivne funkcije djece u naponu stjecanja znanja i vještina, uvijek su dobrodošli.

Tablica 1. *Deskriptivna statistika skupine ispitanika*
Table 1. *Descriptive statistics of group of patients*

	N =	%
Ukupno ispitanika (n=)	93	
Total number of patients		
Muški	53	57%
Male		
Ženski	40	43%
Female		
Prevladavajuća vrsta napadaja		
Main type of seizures		
Parcijalni jednostavni	6	6,45%
Partial simple		
Parcijalni jednostavni sa sekundarnom generalizacijom	28	30,11%
Partial simple with secondary generalization		
Parcijalni kompleksni	15	16,13%
Partial complex		
Parcijalni kompleksni sa sekundarnom generalizacijom	44	47,31%
Partial complex with secondary generalization		
Neurološki i psihički status		
Neurological and psychological status		
Uredan	56	60,2%
Normal		
Promijenjen	37	39,8%
Disturbed		
Prethodna anamneza febrilnih konvulzija	22	23,66%
Previous history of febrile seizures		
Pozitivna obiteljska anamneza epilepsija	21	22,58%
Positive family history of epilepsies		
Monoterapija	52	55,91%
Monotherapy		
Politerapija	41	44,09%
Polytherapy		
Neuroslikovne metode		
Neuroimaging		
Uredan nalaz	49	52,69%
Normal		
Strukturalne promjene	44	37,31%
Structural changes		
EEG prije isključenja AET-a		
EEG prior to withdrawal of antiepileptic drugs		
Uredan	25	26,88%
Normal		
Graničan	35	37,63%
Borderline		
Nespecifične promjene	28	30,11%
Nonspecific changes		
Specifične promjene	5	5,38%
Specific changes		
Ponovna pojava epileptičkih napadaja	38	40,86%
Relapse of epileptic seizures		

ISPITANICI I METODE

U studiju je bila uključena skupina djece dijagnosticirane kao epilepsije s parcijalnim epileptičkim napadajima (sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje) kod kojih je redukcija i potpuno isključivanje terapije bilo obavljeno u razdoblju 2001.-2007. godine. Epileptički napadaji su klasificirani u skladu s International League Against Epilepsy Revised International Classification (5, 6). Svi ispitanici su imali detaljnu anamnezu bolesti, fizikalni i neurološki pregled, pregled psihologa, rutinske laboratorijske pretrage, standardne EEG-video zapise i prema potrebi posebne EEG zapise, neuroslikovne metode (MRI, neki pacijenti CT i ultrazvuk mozga). Isključivanje AET-a je obavljeno najmanje 2 godine nakon posljednjeg epileptičkog napadaja, te nakon pomnog razgovora s pacijentom i njegovim roditeljima o rizicima, koristi i modalitetima izvedbe. Kod većine pacijenata koji su imali specifično promijenjen EEG tijekom cjelokupnog praćenja postupno smanjivanje AET-a je najčešće počelo 5 godina nakon posljednjeg evidentiranog napadaja, jer roditelji nisu bili voljni da se postupak započne ranije. Prije započinjanja procesa isključivanja AET-a kod sve

djece je obavljen standardni EEG. Proces isključivanja terapije je trajao od 3 mjeseca do 18 mjeseci. Bolesnici su praćeni u razdoblju od 1-8 godina.

Pacijenti su bili razdjeljeni u dobne skupine, 0-3 godine, 4-7 godina i više od 7 godina. Daljnja podjela je bila na skupine s parcijalnim jednostavnim i parcijalnim kompleksnim napadajima te na skupine sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje. Formirane su skupine s urednim psihomotornim statusom i s promjenama psihomotornog statusa. Skupinu s kriptogenim parcijalnim epilepsijama sačinjavala su djeca bez promjena na neuroslikovnim metodama, dok su simptomatsku skupinu činila djeca s vidljivim morfološkim promjenama SŽS-a. Zatim su sastavljene skupine s prethodnom anamnezom febrilnih konvulzija te pozitivnom obiteljskom anamnezom epilepsija. Glede terapije formirana je skupina kod koje je dobar terapijski učinak postignut s prvim primijenjenim antiepileptikom, skupina kod koje je učinak postignut drugim antiepileptikom kao monoterapijom, te skupina koja je primala politerapiju. Prema rezultatima EEG-a prije početka isključivanja terapije formirane su skupine s urednim nalazom, nespecifičnim i graničnim nalazom, te skupina sa speci-

Tablica 2. *Srednje vrijednosti, standardna devijacija i 95% Confidence Interval za ispitivane parametre*
Table 2. *Average values, standard deviation and 95% Confidence Interval for assessed parameters*

	Srednja vrijednost (mjeseci) Average (months)	Standardna devijacija (mjeseci) Standard deviation (months)	95% Confidence Interval
Dob pri postavljanju dijagnoza epilepsije	69	47,6	59,212-78,853
Age at diagnosis of epilepsy			
Dob pri uključanju AET	71,2	47,7	61,384-81,046
Age at introduction of antiepileptic therapy			
Trajanje epilepsije (Period do posljednjeg registriranog napada)	34	35,79	26,597-41,338
Duration of epilepsy (Period to the last recorded seizure)			
Dob pri isključenju AET	142,4	40,0	132,453-152,257
Age at discontinuation of therapy			
Razdoblje između posljednjeg registriranog napadaja i isključenja AET-a	36,74	10,0	34,680-38,803
Period between last recorded seizure and discontinuation of therapy			
Razdoblje u kojem je isključivan AET	8,06	4,0	7,761-9,443
Tapering period			
Interval između isključenja AET-a i ponovne pojave napadaja	9,81	6,7	7,602-12,029
Interval between discontinuation of therapy and relapse of seizures			
Razdoblje praćenja ispitanika	42,3	25,05	37,109-47,428
Follow-up period			

Tablica 3. Faktori koji utječu na pojavu relapsa kod pacijenata s parcijalnim epileptičkim napadajima, kod kojih je isključena antiepileptička terapija; Multivariabilna analiza, binarna logistička regresija
Table 3. Factors influencing relapse after withdrawal of antiepileptic therapy in patients with partial epileptic seizures, Multivariable analysis, binary logistical regression

Negativan prognostički faktor Negative prognostic factor	Značajnost na razini p < Significance at p <
Age of patient < 3 years Age of patient < 3 godine	0,05
Trajanje aktivne epilepsije Duration of active epilepsy	0,01
Abnormalan neurološki i psihološki status Abnormal neurological and psychological status	0,01
Dužina trajanja perioda bez napada Duration of seizure free period	0,01
Specifično promijenjen EEG pred isključivanje AET Specific changes at EEG prior to discontinuation of antiepileptic therapy	0,05
Dužina isključivanja AET > 6 mjeseci Tapering period > 6 months	0,01

fično promijenjenim EEG-om. U odnosu na brzinu isključivanja terapije bila je skupina kod koje je to obavljeno u razdoblju od 3-6 mjeseci i skupina gdje je terapija isključena u razdoblju > 6 mjeseci.

U statističkoj obradi podataka primijenjen je program CIA i SPSS 13.0.

Istraživanje je objavljeno u skladu s etičkim standardima Helsinške deklaracije iz 1975. godine.

REZULTATI

U studiju je ukupno uključeno 93-je ispitanika. Deskriptivna statistika ispitanika prikazana je na tablicama 1 i 2.

Na tablici 3 su prikazani parametri kod kojih se multivariabilnom analizom, binarnom logističkom regresijom došlo do podataka koji znače negativan prognostički faktor, odnosno da su statistički značajno povezani s ponovnom pojavom epileptičkih napadaja nakon isključivanja antiepileptičke terapije.

Na tablici 4 su prikazani parametri kod kojih je multivariabilna analiza, binarnom logističkom regresijom, došla do podataka koji znače povoljan prognostički faktor, odnosno da su statistički značajno povezani s dobrim ishodom nakon isključivanja antiepileptičke terapije.

Kod pacijenata kod kojih je došlo do ponovne pojave epileptičkih napadaja (38-ero ispitanika) nakon ponovnog uvođenja terapije došlo je do ponovne uspješne kontrole napadaja u 35-ero ispitanika (92,1%).

RASPRAVA

Isključivanje antiepileptičke terapije predmet je studija već šezdeset godina.

Usprkos tome, i danas postoje kontroverze koje prate ovo pitanje. Odluka o isključivanju antiepileptičke terapije jedna je od prekretnica u životu pacijenata s epilepsijama. Posljedice te odluke su dalekosežne, kako na medicinskom tako i na socioekonomskom i emocionalnom planu. Ona mora biti bazirana na procjeni sveukupnog rizika od ponovne pojave napadaja, kao i faktora za koje postoji najveća vjerojatnost da će utjecati na rizik relapsa (7).

Terapija antiepilepticima za pacijente znači određenu sigurnost, a u dječjoj populaciji tu sigurnost znatno više doživljavaju djetetovi roditelji. Zbog svih ovih faktora nužno je ovom postupku prići s velikom pozornošću.

U trenutku kad pacijentu predloži isključivanje antiepileptičke terapije, liječnika obično najviše zanima kakva je vjerojatnost da će nakon prekidanja terapije doći do ponovne pojave napadaja. U literaturi se o ovom pitanju mogu naći vrlo različiti podatci. Ispitivači koji su analizirali ovaj problem izašli su s procjenom od 12% do 66% (8), što je veliki raspon. Ovako širok raspon je između ostalog i rezultat različitog dizajna tih studija. Istraživanja koja su se ograničavala na parcijalne epileptičke napadaje u pravilu su prikazivala više postotke. Naša studija nalazi da je oko 41% djece s parcijalnim epileptičkim napadajima nakon isključivanja terapije ponovo dobilo napadaje, i to uglavnom u prve 2 godine nakon isključivanja terapije. Ovo je u suglasnosti sa studijom Specchia i Beghija (9) koji su analizirali 28 studija na ukupno 4571 pacijenta (2758-ero djece, 1020-ero odraslih, uz kombiniranu skupinu od 793-je pacijenta). Kumulativna vje-

Tablica 4. Faktori koji ukazuju na dobar ishod kod pacijenata sa parcijalnim epileptičkim napadajima, kod kojih je isključena antiepileptička terapija; Multivariabilna analiza, binarna logistička regresija
Table 4. Factors influencing positive outcome after withdrawal of antiepileptic therapy in patients with partial epileptic seizures, Multivariable analysis, binary logistical regression

Pozitivni prognostički faktor Positive prognostic factor	Značajnost na razini p < Significance at p <
Kriptogene epilepsije Cryptogenic epilepsies	0,01
Uredan nalaz MRI-a mozga Normal MRI scan	0,01
Dobar odgovor na prvi promijenjeni AET Favourable response to the first antiepileptic drug	0,01

rojatnost da će pacijent ostati bez napadaja je iznosila 66-96% kod djece prvu godinu nakon isključivanja antiepileptičke terapije, odnosno 61-91% drugu godinu nakon isključivanja antiepileptičke terapije. Verrotti i sur. (10) navode rizik od relapsa nakon isključivanja terapije procijenjen na 10-70%. U studiji Bouma i sur. (11) gdje je dužina praćenja pacijenata nakon isključivanja bila 5,9 godina, relaps je zabilježen kod više od polovine pacijenata unutar 6 mjeseci od isključivanja terapije.

Naše ispitivanje je pokazalo da su faktori koji su statistički značajno bili povezani s ponovnom pojavom epileptičkih napadaja nakon isključivanja terapije bili dob pacijenta (napadaji su se češće javljali kod pacijenata kod kojih je epilepsija počela u mlađoj dobi), dužina trajanja aktivne epilepsije (razdoblje od postavljanja dijagnoze do posljednjeg zabilježenog epileptičkog napadaja), promijenjen neurološki i psihološki status pacijenta, trajanje razdoblja bez napadaja, odnosno vrijeme od posljednjeg zabilježenog napadaja do početka isključivanja terapije, specifično promijenjen EEG pred isključivanje antiepileptičke terapije, te trajanje isključivanja terapije duže od 6 mjeseci. Verrotti i sur. (10) nalaze da su glavni faktori povezani s rizikom od relapsa starosna dob pri početku epilepsije, etiologija, epileptički sindrom i više vrsta napadaja, uz napomenu da je sigurnije čekati dvije ili više godina bez napadaja prije odluke o isključivanju antiepileptičke terapije kod djece, osobito u slučaju abnormalnog EEG nalaza i parcijalnih napadaja. Specchio i Beghi (9) nalaze nešto drukčije faktore, prvenstveno u pitanju dobi kad je počela epilepsija. Oni

smatraji da povećan rizik relapsa imaju epilepsije s početkom u adolescenciji, parcijalni napadaji, prisutnost već postojećeg neurološkog poremećaja, kao i promijenjen EEG nalaz u trenutku isključivanja antiepileptičke terapije kod djece. Faktori koji su u ovoj analizi bili u vezi sa smanjenim rizikom bili su epilepsija s početkom u djetinjstvu, idiopatska generalizirana epilepsija i kod djece normalan EEG nalaz. *Bouma i sur.* (11) u svojoj su studiji našli da je dob pacijenata starija od 5 godina pri početku epilepsije, kombinirana s normalnom inteligencijom, pozitivan prognostički faktor izvrsnog ishoda; nasuprot tomu prisutnost neurološkog poremećaja, odnosno simptomatska epilepsija, imala je negativnu prognostičku vrijednost u vezi s lošim ishodom.

Dob pacijenta se u pregledanim studijama pokazala kao vrlo varijabilan faktor rizika za ponovnu pojavu napadaja. Pacijenti kod kojih je epilepsija počela u ranoj životnoj dobi, u našoj su studiji bili bolesnici s početkom epilepsije u prve 3 godine života, imali su statistički značajan rizik za ponovnu pojavu epileptičkih napadaja nakon isključivanja terapije. Ovo se vjerojatno može objasniti značajnim utjecajem encefalopatija koje se manifestiraju epileptičkim napadajima u ovom dobnom razdoblju, a povezane su sa značajnom lezijom središnjeg živčanog sustava. Dodatno je moglo utjecati i to da su ova djeca u prosjeku ipak bila praćena duže vrijeme, pa se na taj način povećala mogućnost ponovne pojave napadaja, iako opet naglašavamo da su se ponovljeni napadaji najčešće događali unutar prve dvije godine nakon isključenja antiepileptičke terapije. *Donati i sur.* (12) nalaze da su kod djece s relapsom značajno češći faktori bili mlađa dob pri započinjanju isključivanja antiepileptika, pozitivna anamneza na komplicirane febrilne konvulzije, abnormalan neurološki nalaz, usporen psihomotorni razvoj, fokalno usporenje i fokalna epileptiformna pražnjenja na posljednjem EEG zapisu prije isključivanja terapije. Od nabrojanih faktora mi nismo našli da su febrilne konvulzije loš prognostički čimbenik, pa o ovom pitanju i dalje postoje dvojbe.

Djeca sa simptomskim epilepsijama, kod koje postoji ispadaj u neurološkom ili psihološkom statusu, često su kandidati za skupinu medikamentozno rezistentnih epilepsija. Kada dođe do isključenja AET-a, često se nalaze na popisu onih

kod kojih dolazi do ponovne pojave napadaja. Nedavni pregled literature o ovom pitanju koji su obavili *Shih i Ochoa* (4) pokazao je da simptomatske epilepsije imaju znatno veći rizik remisije nakon isključenja terapije u odnosu na kriptogene, što su našli i drugi brojni autori (13-17), ali i da je veća stopa relapsa kod pacijenata kojima je epilepsija dijagnosticirana u adolescenciji. *Cardoso* (18) nalazi značajnu vezu promjena na MRI-u s relapsom, što je bio i nalaz naše studije.

Chadwickova studija (19) ispitala je da li terapija različitim antiepilepticima daje različit stupanj relapsa i nađeno je da je najvažniji faktor u određivanju ponovne pojave napadaja kontinuirana terapija barbituratima, fenitoinom i valproatom. Nije bilo značajne razlike kad su u pitanju bili bolesnici koji su primali karbamazepin, što se može objasniti niskom stopom ponovne pojave napadaja kod pacijenata kod kojih je terapija isključena. Naša studija ne nalazi da su vrsta lijeka, ili podatak da se pacijent nalazio na monoterapiji ili politerapiji, utjecali na eventualnu pojavu relapsa.

Dužina trajanja aktivne epilepsije, odnosno razdoblje između postavljene dijagnoze i posljednjeg zabilježenog napadaja, nije često ispitan kao faktor pojave relapsa. Naša studija nalazi značajnu povezanost između dugog trajanja aktivne epilepsije i ponovne pojave napadaja nakon isključenja antiepileptičke terapije. Ovo je u suglasnosti sa studijom *Atkinsona i sur.* (20) koji nalaze da rana dob u vrijeme početka epilepsije i dugo trajanje aktivne bolesti povećavaju rizik relapsa. *Sppechio i sur.* (7) nalaze da su trajanje aktivne bolesti i dužina remisije dok je pacijent na tretmanu povezane s ishodom, što je u skladu s našim rezultatima. Za razliku od ovoga, *Tennison i sur.* (21) ne nalaze da postoji razlika u stupnju pojave relapsa kod bolesnika koji su bili 2 ili 4 godine bez napadaja prije otpočinjanja redukcije terapije.

Brzina kojom se isključuje antiepileptička terapija još je jedna od dvojbi kliničara u praksi. Neki autori navode da ne postoji razlika u stupnju rizika relapsa kod brzog isključenja antiepileptika, u roku od dva mjeseca ili kraće (22), dok drugi smatraju da duže razdoblje postupnog isključivanja igra ulogu (23). Studija *Ranganathan i Ramaratnam* (24), u kojoj je obavljen sustavni pregled baza podataka o ovom pitanju, zbog lošeg dizajna studije nije mogla dati odgovor na

ovo pitanje. Mi smo našli da je duže isključivanje terapije bilo povezano s većim rizikom relapsa epileptičkih napadaja, što se možda čini paradoksalno. Mišlimo da bi na ovakav rezultat vjerojatno mogli utjecati faktori kao što je oprez kliničara u isključivanju antiepileptika kod bolesnika s dugotrajnom aktivnom epilepsijom, velikim brojem epileptičkih napadaja te specifično promijenjenim EEG-om pri otpočinjanju redukcije terapije.

Pacijenti kod kojih je došlo do relapsa su najčešće dobro reagirali na ponovo uvođenje terapije (u 92-je, 11% slučajeva). Ovo je donekle u suprotnosti sa studijom *Schmidta i Loschera* (8) koji u svom preglednom članku nalaze da kod 19% ispitanika ponovno uvođenje terapije nije dovelo do stupnja kontrole napadaja kakav je bio prije isključenja terapije. Suprotno ovome *Camfield i Camfield* nalaze da je postotak djece kod kojih se nije mogla postići ponovna kontrola napadaja samo 1% (25).

Imajući sve ovo na umu, smatramo da je uočeno poboljšanje kognitivnih funkcija u drugim studijama (26), a koje nije ispitivano u našoj, dovoljna preporuka da se kod pacijenata s parcijalnim epilepsijama pokuša isključiti AET uz pomno planiranje, uvijek misleći na faktore dobre i loše prognoze.

ZAKLJUČAK

U literaturi postoji relativno dobar konsenzus o pitanju nekih parametara koji nepovoljno utječu na ponovnu pojavu epileptičkih napadaja kod bolesnika nakon isključenja antiepileptičke terapije, ali neke dvojbe i dalje ostaju. Smatramo da je potrebno više dobro dizajniranih prospektivnih studija koje bi dale dodatna pojašnjenja uloge različitih parametara u isključivanju antiepileptičke terapije. O svemu ovome treba raspraviti s roditeljima i pacijentom te pronaći konsenzus. Liječnik i pacijent moraju biti svjesni da je rizik ponovne pojave epileptičkih napadaja visok.

LITERATURA

1. Hessen E, Lossius MI, Reinvang I, et al. Slight improvement in mood and irritability after antiepileptic drug withdrawal: a controlled study in patients on monotherapy. *Epilepsy Beh* 2007;10:449-55.
2. Berg AT, Shinnar S, Chadwick D. Discontinuing Antiepileptic Drugs. In: *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*, edited by TA Pedley and J Engel, Jr. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997. Pp 1275-1284.

3. Arts WF, Brouwer OF, Peters AC, et al. Course and prognosis of childhood epilepsy: 5-year follow-up of the Dutch study of epilepsy in childhood. *Brain* 2004;127:1774-84.
4. Shih J, Ochoa J. A systematic review of antiepileptic drug initiation and withdrawal. *The Neurologist* 2009;15:122-31.
5. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-99.
6. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J Jr. Epileptic seizures and epilepsy: definition proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46:470-2.
7. Specchio LM, Tramacere L, La Neve A, Beghi E. Discontinuing antiepileptic drugs in patients who are seizure free on monotherapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:22-5.
8. Schmidt D, Loscher W. Uncontrolled epilepsy following discontinuation of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a review of current clinical experience. *Acta Neurol Scand* 2005;111:291-300.
9. Specchio LM, Beghi E. Should antiepileptic drugs be withdrawn in seizure-free patients. *CNS Drugs* 2004;18:201-12.
10. Verrotti A, Trotta D, Salladini C, Morgese G, Chiarelli F. Risk factors for recurrence of epilepsy and withdrawal of antiepileptic therapy: a practical approach. *Ann Med* 2003;35:207-15.
11. Bouma PA, Peters AC, Brouwer OF. Long term course of childhood epilepsy following relapse after antiepileptic drug withdrawal. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:507-10.
12. Donati F, Hassink RI, Jung H, Vassella F. Factors predicting the risk of relapse after antiepileptic drug discontinuation in children with partial seizures. *Eur J Pediatr* 1995;154(9 Suppl 4):S44-7.
13. Silanpaa M, Schmidt D. Prognosis of seizure recurrence after stopping antiepileptic drugs in seizure-free patients: a long-term population-based study of childhood-onset epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006;8:713-9.
14. Peters ACB, Brouwer OF, Geerts AT, et al. Randomized prospective study of early discontinuation of antiepileptic drugs in children with epilepsy. *Neurology* 1998;50:724-30.
15. Tennison M, Greenwood R, Lewis D, et al. Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy. A comparison of a six-week and a nine-month taper period. *N Engl J Med* 1994;330:1407-10.
16. Geerts A, Niermeijer J, Peters A, et al. Four-year outcome after early withdrawal of antiepileptic drugs in childhood epilepsy. *Neurology* 2005;64:2136-8.
17. Sirven JI, Sperling M, Wingerchuk DM. Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;3.
18. Cardoso TAM. Hippocampal abnormalities and seizure recurrence after antiepileptic drug withdrawal. *Neurology* 2006;67:134-6.
19. Chadwick D. Does withdrawal of different antiepileptic drugs have different effects on seizure recurrence? Further results from the MRC Antiepileptic Drug Withdrawal Study. *Brain* 1999;122:441-8.
20. Aktekin B, Dogan EA, Oguz Y, et al. Withdrawal of antiepileptic drugs in adult patients free of seizures for 4 years: a prospective study. *Epilepsy Behav* 2006;8:616-9.
21. Tennison M, Greenwood R, Lewis D, et al. Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy. A comparison of a six-week and a nine-month taper period. *N Engl J Med* 1994;330:1407-10.
22. Verrotti A, Morresi S, Basciani F, Cutarella R, Morgese G, Chiarelli F. Discontinuation of anticonvulsant therapy in children with partial epilepsy. *Neurology* 2000;55:1393-5.
23. Mastropaolo C, Tondi M, Carboni F, Manca S, Zoroddu F. Prognosis after therapy discontinuation in children with epilepsy. *Eur Neurol* 1992;32:141-5.
24. Ranganathan LN and S Ramaratnam. Rapid versus slow withdrawal of antiepileptic drugs. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;19:CD005003.
25. Camfield P, Camfield C. The frequency of intractable seizures after stopping AEDs in seizure-free children with epilepsy. *Neurology* 2005;64:973-5.
26. Lossius MI, Hessen E, Mowinkel P, Stavem K, Erikssen J, Gulbrandsen P, Gjerstad L. Consequences of antiepileptic drug withdrawal: a randomized, double-blind study (Akershus Study). *Epilepsia* 2008;49:455-63.

S u m m a r y

WITHDRAWAL OF ANTIEPILEPTIC THERAPY IN CHILDREN WITH PARTIAL EPILEPTIC SEIZURES

S. Zubčević, S. Tanović, F. Čatibušić, S. Užičanin, E. Gasal-Gvozdenović

Discontinuation of antiepileptic therapy presents a challenge for physicians and patient. Many parameters play a role, and the doctor has to assess the relationship between benefits and any possible damages caused by this act. The final decision should be made with the parents and the patient.

In this study, we assessed the role of various factors on the possibility of relapse of epileptic seizures after discontinuation of antiepileptic therapy. We studied a cohort of children with partial epilepsy. Discontinuation was performed from 2001-2007.

The study included 93 children divided into groups according to age of diagnosis and the introduction of antiepileptic therapy, the type of seizures, etiology, neurological and psychological status, the results neuroimaging studies, family history, history of febrile seizures, antiepileptic therapy, EEG registration before discontinuation of the treatment, speed of tapering therapy. Multivariable analysis was made, binary logistic regression. Factors that showed statistical significance were: age at the diagnosis, duration of active epilepsy, neurological and psychological status, EEG registration before discontinuation of therapy, the length of the period without seizures before discontinuation of the therapy and length of tapering the therapy.

It is necessary to pay attention to the factors affecting increased risk of relapse of epileptic seizures when discontinuing the antiepileptic therapy in patients with partial epilepsies. This should be discussed with parents and patients, and consensus has to be reached. Doctor and patient must be aware that the risk of recurrence of epileptic seizures is high.

Descriptors: ANTICONVULSANTS – therapy; EPILEPSIES, PARTIAL – diagnosis, drug therapy, etiology

Primljeno/Received: 14. 9. 2009.

Prihvaćeno/Accepted: 7. 10. 2009.