



Republika e Kosovës
Republika Kosova – Republic of Kosovo
Qeveria – Vlada – Government
Ministria e Shëndetësisë – Ministarstvo Zdravstva – Ministry of Health

DIAGNOZA DHE MENAXHIMI I EPILEPSISË

UDHËRRËFYES KLINIK

DIAGNOZA DHE MENAXHIMI I EPILEPSISË

Këshilli Kosovar për udhërrëfyes dhe protokole klinike:

1. Prof. Ass. Dr. Valdet Hashani – Kryesues
2. Prof. Dr. Salih Ahmeti – Anëtar
3. Prof. Ass. Dr. Shemsedin Sadiku – Anëtar
4. Prof. Dr. Lul Raka – Anëtar
5. Dr. Albana Morina – Anëtar
6. Dr. Teuta Qilerxhiu – Anëtar
7. Z. Mentor Sadiku – Anëtar
8. Mr. Ph. Furtuna Thaqi – Anëtar
9. Dr. Nora Krasniqi – Anëtar
10. Dr. Faik Shatri – Anëtar
11. Z. Ylli Hoti – Anëtar

Komisioni për vlerësimin e metodologjisë së hartimit të udhërrëfyesve dhe protokoleve klinike:

1. Prof. Asoc. Dr. Merita Berisha – Kryesuese
2. Prof. Ass. Dr. Shaip Krasniqi – Anëtar
3. Dr. Merita Vuthaj – Anëtar
4. Prof. Ass. Dr. Valbona Zhjeqi – Anëtar
5. Prof. Ass. Dr. Labinot Shahini – Anëtar

Grupi punues:

1. Ass. Dr. Valbona Govori, PhD – Kryesues
2. Prof. Ass. Dr. Naim Zeka, PhD – Anëtar
3. Ass. Dr. Arben Kutlloci, PhD – Anëtar
4. Dr. Edmond Komoni, PhD – Anëtar
5. Dr. Dren Boshnjaku – Anëtar

Përmbajtja

DIAGNOZA DHE MENAXHIMI I EPILEPSISË	8
1. Hyrje	8
2. Qëllimi dhe fokusi.....	9
2.1 Epidemiologjia	9
2.2 Popullata e caktuar	9
2.3 Dedikimi i udhërrëfyesit	10
2.4 Pyetjet	10
3. Metodologjia	12
3.1 Kriteret e auditueshme për zbatimin e udhërrëfyesit klinik	13
3.2 Burime	13
4. Rekomandimet.....	15
4.1 Diagnoza	15
4.2 Trajtimi.....	15
4.2.1 Barnat antiepileptike duhet të jepen tek kriza e parë toniko-kloike, nëse:	15
4.2.2 Menaxhimi i krizave të zgjatura duke përfshirë edhe statusit epileptik	15
4.2.3 Shëndeti i Femrave dhe Epilepsia	16
4.2.4 Komorbiditeti psikiatrik	16
4.2.5 Vdekshmëria	16
4.2.6 Tipet e kujdesit	17
4.2.7 Si diagnostikohet Epilepsia?	17
4.2.8 Cili është përkufizimi i epilepsisë	17
Së paku dy kriza të paprovokuara (apo reflektive*), që paraqiten në distancë kohore më të madhe se 24 orë nga njëri-tjetri;.....	17
4.2.9 Sistemi i përditësuar organizativ për krizat dhe epilepsinë (ILAE 2010 dhe 2017)	18
4.2.10 Relevanca e klasifikimit në praktikën klinike	19
4.2.11 Faktorët klinikë dhe diagnoza	20
4.2.12 Cila është diagnoza diferenciale e epilepsisë	20
4.2.13 Cila është rëndësia e EEG-së në diagnozën dhe klasifikimin e epilepsisë	21
4.2.14 Video icizimi amator	23
4.2.15 Imazheria e trurit	23
4.2.16 Elektrokardiografia	24
4.2.17 Testimi gjenetik	24
4.3 Si trajtohet Epilepsia	25
4.3.1 Kur duhet të fillojë trajtimi me terapi antiepileptike.....	25

4.3.2 Moniterapia me antiepileptik	26
4.3.3 Si të menaxhohen epilepsitë refraktare	27
4.3.4 Epilepsia fokale refraktare	28
4.3.5 Epilepsia refraktare e gjeneralizuar ose idiopatike	28
4.3.6 Niveli i medikamenteve antiepileptike në serum	29
4.3.7 Menaxhimi i krizave të provokuara	29
4.3.8 Efektet anësore të terapisë antiepileptike	30
4.3.9 Efektet anësore të shkaktuara nga doza	30
4.3.10 Efektet anësore idiosinkratike	30
4.4 Menaxhimi i epilepsies te personat e moshuar	31
4.4.1 Faktorët e rrezikut	31
4.4.2 Prezantimi	31
4.4.3 Trajtimi me barna antiepileptike	32
4.5 Menaxhimi i pacientëve me nevoja të veçanta	33
4.6	33
4.6.1 Kontracepsioni	33
4.7 Këshillimi para shtatzënisë	37
4.7.1 Natrium Valproati	37
4.7.2 Acidi Folik	38
4.8 Rreziku për të trashëguar epilepsinë	38
4.8.1 Avancimet e fundit gjenetike	39
4.8.2 Kontrollimi i krizave gjatë shtatzënisë	40
4.8.3 Vdekshmëria dhe sëmundjet maternale	40
4.8.4 Dozimi dhe monitorimi i nivelit të barnave antiepileptike në gjak tek shtatzënat	40
4.8.5 Komplikimet e shtatzënisë	41
4.9 Procesi i lindjes dhe lindja	42
4.9.1 Krizat gjatë periudhës së lindjes	42
4.9.2 Indukimi i lindjes	42
4.9.3 Prerja cezariane	43
4.9.4 Hemoragjitë obstetrike	43
4.9.5 Prognoza e fetusit dhe neonatusit	43
4.9.6 Rreziqet për fetusin nga barnat antiepileptike	43
4.9.7 Rreziqet për fetusin nga monoterapia me antiepileptik	44
4.9.8 Rreziku për fetusin nga përdorimi i politerapisë me barna antiepileptike	46
4.9.9 Rreziku i rishfaqjes së malformacioneve kongjenitale	46
4.9.10 Pasojat perinatale	47

4.9.11 Pasojat në fëmijëri.....	47
4.9.12 Këshillat për nënat pas lindjes	48
4.9.13 Kontracepsioni pas lindjes.....	49
4.9.14 Këshilla rreth gjdhënjes.....	49
4.9.15 Menopauza dhe epilepsia	50
4.10 Komorbiditetet psikiatrike	50
4.11 Vdekshmëria	52
4.11.1 SUDEP	52
4.12 Nivelet organizative shëndetësore dhe epilepsia	53
4.13 Si të informohet pacienti dhe familja mbi epilepsinë	53
4.13.1 Këshillat dhe informacionet për epilepsi.....	53
4.13.2 Lista me informacione të rëndësishme për pacientin	55
4.14 Karakteristikat e epilepsies te fëmijët.....	56
4.14.1 Spazmat infantile (sindroma West).....	56
4.14.2 Sindroma Dravet	57
4.14.3 Sindroma Lennox-Gastaut.....	57
4.14.4 Epilepsia beninje centrotemporale (Rolandike)	58
4.14.5 Sindroma Panayiatopulous	58
4.14.6 Epilepsia oksipitale e fëmijërisë (Gestatut).....	59
4.14.7 Epilepsia e gjeneralizuar idiopatike (IGE)	60
4.14.8 Epilepsia e gjeneralizuar idiopatike (IGE)	61
4.15 Vlerësimi dhe menaxhimi i krizave tek fëmijët.....	62
4.15.1 Frymëmarrja.....	63
4.15.2 Qarkullimi i gjakut.....	63
4.15.3 Vlerësimi i funksioneve neurologjike.....	64
4.15.4 Ekspozimi.....	65
4.15.5 Lëngjet	65
4.15.6 Glukoza.....	65
4.15.7 Monitorimi dhe rivlerësimi i vazhdueshëm A – G	65
4.16 Barnaterapia që përdoren te krizat akute	66
4.17 Kujdesi pas krizës	67
4.17.1 Analizat e gjakut.....	68
4.17.2 Anamneza/ekzaminimi	68
4.17.3 Antibiotikët	68
4.17.4 Evidencat për përdorimin e antiepileptikëve	68
4.18 Antiepileptikët e linjës së parë për statusin epileptik	69

4.19 Antiepileptikët e linjës së dytë për statusin epileptik refraktar	69
4.20 Efektet anësore kronike sistematike	71
4.20.1 Efektet anësore psikiatrike të medikamenteve antiepileptike	71
4.21 Ndërprerja e terapisë antiepileptike	72
4.22 Terapia komplementare.....	72
4.23 Referimi për trajtim kirurgjik.....	73
4.24 Stimulimi i nervit Vagus*	73
4.25 Stimulimi i thellë i trurit.....	74
4.26 Stimulimi magnetik transkranial dhe i nervit trigeminal.....	74
4.27 Si të menaxhohet krizat e zgjatura edhe statusi epileptik	74
4.28 Masat e menjëhershme	75
4.29 Trajtimi brendahospitalor (pas dështimit inicial të trajtimit me benzodiazepina).....	76
4.29.1 Krizat që persistojnë më gjatë se 30 minuta	76
4.30 Statusi epileptik jokonvulsiv	77
4.31 Pacientët me kriza të prolonguara rekurente apo kriza serike në komunitet	77
4.32 Barnat të cilat i përkeqësojnë krizat epileptike	78
4.33 Menaxhimi i pacientëve me epilepsi në periudhën perioperative	78
5. Shkurtesat:.....	79
6. Referencat	80

ÇELSI PËR DEKLARATAT E EVIDENCËS DHE GRADAT E REKOMANDIMEVE	
NIVELI I EVIDENCËS	
1 ⁺⁺	Meta-analiza të kualitetit të lartë, rishikimet sistematike, studime të randomizuara të kontrolluara - SRT (randomized controlled trials – RCT), apo SRT me risk të ulët për anshmëri (bias)
1 ⁺	Meta-analiza të përpunuara mirë, rishikime sistematike, SRT me rrezik të ulët për anshmëri
1	Meta-analiza, rishikime sistematike, SRT me risk të lartë për anshmëri
	Rishikime sistematike të studimeve rast-kontroll apo studimeve kohorte
2 ⁺⁺	Studime rast-kontroll të kualitetit të lartë apo studime kohorte me rrezik të ulët për anshmëri dhe me probabilitet të lartë që korrelacioni është i rastësishëm
2 ⁺	Studime rast-kontroll apo studime kohorte mirë të organizuara me rrezik të ulët për ngatërime apo anshmëri dhe me probabilitet të moderuar që gjetjet janë të rastësishme
2 ⁻	Studime kohorte rast-kontroll me rrezik të lartë për ngatërime apo anshmëri dhe me rrezik domethënës që gjetjet të jenë të rastësishme
3	Studime jo analitike, p.sh. raportime të rasteve apo raste serike
4	Opinion i ekspertëve
SHKALLA E REKOMANDIMIT	
<i>Vërejtje: Shkalla e rekomandimit varet nga fuqia e evidencës në të cilën është bazuar rekomandimi. Nuk reflekton rëndësinë klinike të rekomandimit.</i>	
A	Së paku një meta-analizë, rishikim sistematik apo SRT, i/e ranguar si 1 ⁺⁺ Gjen aplikim direkt te popullata e caktuar Evidencë e mjaftueshme e përbërë kryesisht nga studimet e ranguar si 1 ⁺ , Gjen aplikim direkt te popullata e caktuar
B	Evidencë e mjaftueshme me studime të ranguar si 2 ⁺⁺ , Gjen aplikim direkt te popullata e caktuar, demonstroi në përgjithësi konsistencë të rezultateve; apo Evidencë e nxjerrë nga studimet e ranguar si 1 ⁺⁺ ose 1 ⁺
C	Evidencë e mjaftueshme që përfshinë studimet e ranguar si 2 ⁺ Gjen aplikim direkt te popullata e caktuar, demonstroi në përgjithësi konsistencë të rezultateve Evidencë e nxjerrë nga studimet e ranguar si 2 ⁺⁺
D	Nivel i evidencës 3 apo 4; ose Evidencë e nxjerrë indirekt nga studimet e ranguar si 2 ⁺
PIKAT E PRAKTIKËS SË MIRË	
☐	Rekomandim i bazuar në përvojën më të mirë, bazuar në rekomandimet e ekspertëve klinikë ndërkombëtarë dhe nga grupi hartues i udhërrëfyesit

DIAGNOZA DHE MENAXHIMI I EPILEPSISË

1. Hyrje

Epilepsia është sëmundje e cila prek të gjitha moshat dhe karakterizohet me çrregullim të sistemit nervor qendror ku aktivitetit elektrocerebral bëhet anormale, e i cili shkakton kriza të ndryshme si motorike, sensorike, çrregullim të funksioneve njohëse me apo pa humbje të vetëdijes.

Në Kosovë nuk kemi të dhëna për numrin e saktë të pacientëve që vuajnë nga epilepsia. Menaxhimi i pacientëve me epilepsi në Kosovë ofrohet nga neurologët dhe neuropediatrat. Diagnostikimi dhe trajtimi i saktë i epilepsisë mundësojnë kontrollimin e krizave epileptike. Në 70% të pacientëve me epilepsi, sulmet mund të kontrollohen përmes ofrimit të terapisë së duhur epileptike. Pjesa tjerët e pacientëve tek të cilët krizat nuk kontrollohen as me dy barna antiepileptikë të përzgjedhura në mënyrën e duhur konsiderohen si pacientë me epilepsi refraktare (farmakorezistente), dhe për ta arritur kontrollin e krizave epileptike te këta pacient duhet të konsiderohen metodat intervenuese kirurgjikale. Me kalimin e kohës numri barnave që përdoren për trajtimin e epilepsisë është rritur. Po ashtu kohëve të fundit ka avancim edhe në drejtim të imazherisë së trurit, si dhe teknikave intervenuese kirurgjikale. Këto avancime rrisin edhe më shumë nevojën për përpilimin e një udhërrëfyesi për menaxhimin e pacientëve me epilepsi. Të dhënat nga vende të ndryshme tregojnë se posedimi i udhërrëfyesve nacional për epilepsi ka ndikuar pozitivisht në përmirësimin e diagnostikimit dhe trajtimit.

Zbatimi i UK-së është pjesë e sigurimit të praktikës së mirë mjekësore të bazuar në dëshmi dhe është i detyrueshëm për të gjithë profesionistët shëndetësorë të fushave përkatëse. Udhëheqësit e Institucioneve shëndetësore relevante janë përgjegjës për sigurimin e zbatimit të tij.

Për implementimin adekuat të UK-së pa dyshim që ka disa përparësi siç janë: resurset humane, infrastruktura (EEG-ja standarde, TK-ja, MRI, etj), gatishmëria e profesionistëve shëndetësor implementimin e trajtimeve më bashkëkohore për këtë sëmundje, gatishmëria institucionale për avancimin e këtyre proceseve, etj. Sa i përket barrierave janë: mungesa e barnave antiepileptike, sidomos të atyre të gjeneratave të reja, kostoja e lartë e barnave, infrastruktura (mungon video EEG-ja, polisomnografia, etj), licencime dhe trajnime për stafin e mesëm për procedurën e EEG-së, etj.

Çdo institucion shëndetësor duhet të kryej monitorimin e brendshëm duke zbatuar auditin klinik si mjet për monitorimin e përmirësimit të cilësisë së shërbimeve shëndetësore dhe sigurisë së pacientit. Auditin klinik zhvillohet në çdo institucion shëndetësor nga koordinаторët e cilësisë së shërbimeve shëndetësore gjegjësisht ekipi i emëruar nga menaxheri i institucionit shëndetësor. Divizioni i cilësisë së shërbimeve shëndetësore nga Ministria e Shëndetësisë e monitoron zbatimin e auditeve të brendshme klinike.

2. Qëllimi dhe fokusi

Qëllimi i këtij udhërrëfyese është që të ofrojë udhëzime të bazuara në evidencat e fundit për diagnostikimin dhe menaxhimin e pacientëve me epilepsi. Përmes këtij j udhërrëfyese synohet që të përmirësohet cilësia e kujdesit shëndetësor përmes zbatimit të evidencës nga hulumtimet e reja shkencore në punën e përditshme praktike. Në këtë udhërrëfyese nuk është përfshirë menaxhimi i pacientëve me kriza të vetëdijes që nuk janë me natyrë epileptike.

Ky udhërrëfyese do të jetë me interes për të gjithë profesionistët shëndetësor, në të gjitha nivelet, të cilët janë të përfshirë në menaxhimin e pacientëve me epilepsi, duke përfshirë doktorët e mjekësisë, specialistët e mjekësisë familjare, specialistët e mjekësisë emergjente, specialistët e neurologjisë, pediatriisë dhe specialistët e gjinekologjisë dhe obstetrikës. Po ashtu në këtë udhërrëfyese ka të dhëna të rëndësishme edhe për stafin e mesëm, specialistët e shëndetit publik, farmacistët, familjarët e pacientëve si dhe vet pacientët që vuajnë me epilepsi.

Qëllimi i këtij udhërrëfyese nuk është vendosja e standardeve të kujdesit. Standardet e kujdesit janë të determinuara nga të dhënat e përgjithshme klinike dhe janë subjekt i ndryshimit, meqë ato ndryshojnë me kohë me avancimin e njohurive dhe me avancimin e teknologjisë. Përcjellja e rekomandimeve të dhëna në këtë udhërrëfyese nuk garantojnë sukses në trajtimin e secilit pacient. Vlerësimi klinik duhet të bëhet nga profesionistët e duhur shëndetësor të cilët janë përgjegjës për vendimet që i marrin sa i përket planit të trajtimit dhe procedurave diagnostike të nevojshme. Po ashtu, vendimi për përzgjedhjen e metodave të caktuara diagnostike dhe terapisë antiepileptike duhet të ndërmirret në bashkëbisedim me pacientin dhe familjarët e pacientit.

2.1 Epidemiologjia

Epilepsia njëra nga çrregullimet më të shpeshta dhe më serioze të trurit, e cila prek rreth 50 milion të njerëzve në botë. Në 1000 banor, mesatarja e njerëzve që vuajnë nga epilepsia është 8.93, nga raportimi i nxjerr nga 105 vende të botës. Ky numër ndryshon varësisht nga vendi, kështu që mesatarja e pacientëve me epilepsi në 1000 banor në vendet me të hyra të larta është 7.99, kurse në vendet të hyra të ulëta 9.50.

Epilepsia përfshinë rreth 1% të ngarkesës globale të sëmundjeve; 80% e kësaj ngarkese përfshinë vendet në zhvillim, e për fat keq rreth 80-90% e këtyre pacientëve nuk marrin trajtim fare për këtë sëmundje në këto vende.

Është imperativ i kohës që të dihet se epilepsia është më shumë se krizë e vetëdijes e cila afekton individin dhe ka efekte të menjëhershme në familjen e tij ose asaj. Epilepsia ka reperkusione të shumta duke përfshirë ato mjekësore, psikologjike, ekonomike dhe sociale, e për çka duhet që të gjitha të merren në konsideratë në mënyrë që të kuptohet ndikimi i plotë i kësaj sëmundjeje.

Kjo gjendje e ngritë nevojën që të bëhen studime epidemiologjike për epilepsi edhe në Kosovë, duke shfrytëzuar definime të standardizuara ndërkombëtare, në mënyrë që të nxjerrën të dhëna të sakta për gjendjen epidemiologjike të kësaj sëmundjeje në vendin tonë.

2.2 Popullata e caktuar

- Pacientët me epilepsi, duke u bazuar në moshën, si te fëmijët, të rriturit dhe të moshuarit.

- Epilepsia te femrat duke marr parasysh gjendjet e veçante si shtatzënia, kontracepsioni, etj.
- Pacientët me status epileptik.
- Pacientët me epilepsi farmakoresistent.

2.3 Dedikimi i udhërrëfyesit

Udhërrëfyesi ju dedikohet të gjithë personave me kriza të vetëdijes dhe të diagnostikuar me epilepsi dhe të cilët kanë nevojë për trajtim të këtyre problemeve.

Burimet njerëzore që cilat janë të nevojshme për zbatimin e udhërrëfyesit klinikë janë specialistët neurologë dhe neuropediatër të cilët kanë përgjegjësi në diagnostikimin dhe trajtimin e këtyre pacientëve.

Që udhërrëfyesi klinik të ketë zbatim dhe ndikim direkt në menaxhimin adekuat të pacientëve me epilepsi, pa dyshim që nevojitet mbështetje infrastrukturore dhe furnizimi me barna të jetë i vazhduar, të përcaktuara nga lista esenciale e Ministrisë së Shëndetësisë, për menaxhimin sa më bashkëkohorë dhe adekuat të epilepsisë.

2.4 Pyetjet

Udhërrëfyesi adreson këto pyetje klinike:

1. Cili është specificiteti dhe sensitiviteti i EEG-së standarde, pas deprivimit të gjumit, videotelemtrisë, polisomnografisë dhe videove të inçizuara në rast të krizës së vetëdijes për diagnostikimin e epilepsisë?
2. Te pacientët e diagnostikuar me epilepsinë cila është monoterapia më efektive, më mirë e toleruar, me më pak efekte anësore dhe që e përmirëson kualitetin e jetës së pacientit?
3. Në rast të dështimit të monoterapisë, cili bari duhet të shtohet e që është me efektiv dhe më mirë i toleruar në trajtimin e krizave epileptike?
4. Te pacientët me status epileptik cili është bari më mirë për ta ndërprerë statusin epileptik?
5. A ndikon apnea e gjumi në përkeqësimin e krizave epileptike si dhe trajtimi i saj a ndikon pozitivisht në zvogëlimin e shpeshtësisë së krizave epileptike?
6. Sa ndikon diagnostikimi i hershëm i sindromave epileptike në trajtim dhe prognozën e tyre?
7. Cila janë barnat më adekuate në trajtimin e femrave në moshën e konceptimit, e që janë diagnostikuar me epilepsi?
8. Cilat janë evidencat në efektin e këshillimit të femrave para shtatzënisë dhe në shtatzëni në përmirësimin e kontrollit të krizave epileptike dhe në teratogjenitet, në krahasim me ato që nuk janë këshilluar fare?

9. Femrat të cilat janë duke marr barna antiepileptike induktuese të enzimave hepatite ose jo indukuese të enzimave hepatite, cilat këshilla duhet t'ju jepen sa i përket kontracepsionit, duke përfshirë kontracepsionin postnatal dhe atë emergjent?
10. A ka evidenca për trajtimin e epilepsisë te pacientët me Down sindromë dhe demenc?
11. Cili është sensitiviteti dhe specifikiteti i holterit kardiak 24 orësh, EKG-së standarde dhe implantimi i qarkut detektues në diagnostikimin e aritmive kardiake që shkaktojnë errësim të vetëdijes e që mund gabimisht të konsiderohen si kriza epileptike?
12. Sa ndikojnë barnat antiepileptike në funksionet kongnitive te personat e vjetër të diagnostikuar me epilepsi?
13. Cili është roli i EEG-së në diagnostikimin e sindromave epileptike?

3. Metodologjia

Autorët e udhërrëfyesit klinik janë:

- Ass. Dr. Valbona Govori, PhD - neuropsikiatre / QKUK/ Fakulteti i Mjekësisë
- Prof. Ass. Dr. Naim Zeka, PhD - neuropediatër / QKUK/ Fakulteti i Mjekësisë
- Ass. Dr. Arben Kutlloci, PhDc - radiolog / QKUK/ Fakulteti i Mjekësisë
- Dr. Edmond Komoni, PhDc - neurolog / QKUK/ Fakulteti i Mjekësisë
- Dr. Dren Boshnjaku - neurolog / QKUK/ Fakulteti i Mjekësisë
- Ass. Dr. Fisnik Jashari, PhD, Ass-neurolog / QKUK/ Fakulteti i Mjekësisë
- Dr. Leonora Zogaj, PhDc - neuropediatre / QKUK/ Fakulteti i Mjekësisë
- Dr. Melihate Pushka, PhDc - neurologe / QKUK/ Fakulteti i Mjekësisë
- Ass. Dr. Blerim Myftiu, PhDc - neurolog / QKUK/ Fakulteti i Mjekësisë
- Dr. Argjend Shala, PhDc - neurolog / QKUK/ Fakulteti i Mjekësisë
- Dr. Burim Tahiri - neurolog / QKUK
- Dr. Adnan Biqu - neurolog / QKUK/ Fakulteti i Mjekësisë
- Dr. Jehona Rrustemi-Bytyqi - neurologe / QKUK/ Fakulteti i Mjekësisë
- Dr. Granit Xhiha - neurolog / spitali rajonal i Gjakovës

Rishqyrtuesit:

- Prof. asoc. Dr. Afrim Blyta, PhD - neuropsikiatër / Fakulteti i Mjekësisë
- Prof. ass. Dr. Nexhmedin Shala, PhD - neuropsikiatër / QKUK/ Fakulteti i Mjekësisë

Formatimi:

Formatimi/dizajni i këtij udhërrëfyesi është punuar nga MSc.Niman Bardhi, PhDc., Zyrtar për Cilësi dhe Siguri të Shërbimeve të Kujdesit Shëndetësor, MSh.

Udhërrëfyesi klinik “Diagnostikimi dhe menaxhimi i epilepsisë” është hartuar gjatë disa muajve të fund vitit 2019 dhe fillim vitit 2020. Hartimi i tij është bërë sipas procedurave të përcaktuara në Udhëzimin Administrativ Nr. 03/2019 për Udhërrëfyes dhe Protokole Klinike. Propozimet fillimisht janë prezantuar nga mjekët specialist – neurolog dhe neuropediatër të cilët janë konfirmuar me metodologji hulumtuese shkencore dhe janë aprovuar në nivel grupi me votim të plotë nga anëtarët e Grupit për hartimin e Udhërrëfyesit klinik nacional duke shfrytëzuar metodën e konsenzusit në mes anëtarëve të grupit. Përveç profesionistëve shëndetësorë të fushave përkatëse, pjesë e grupit punues ka qenë edhe përfaqësuesi nga Shoqata e pacientëve dhe fushave tjera ndërlidhëse.

Ky udhërrëfyes është përshtatur nga grupi punues multidisiplinar dhe shumë profesional i emëruar nga Ministria e Shëndetësisë-Republika e Kosovës.

Të gjithë anëtarët e grupit janë trajnuar paraprakisht për metodologjinë e hartimit të UPK-ve.

Anëtarët e grupit punues para përshtatjes së këtij udhërrëfyesi janë deklaruar se nuk kanë ndonjë konflikt interes për çka edhe i kanë nënshkruar deklaratat e konfliktit të interesit.

Rekomandimet konkrete për menaxhim dhe trajtim e epilepsisë janë adaptuar nga udhërrëfyesit klinik më të rinj të kohës dhe përmbajnë informata të mjekësisë së bazuar në dëshmi si dhe janë të përshtatshëm të aplikohen në vendin tonë. Në rast se të dhënat e bazuara në dëshmi prezantojnë të dhëna të reja shkencore dhe klinike lidhur me diagnostikimin, tablonë klinike dhe mjekimin e pacientëve me epilepsi, atëherë me kërkesën e kryesuesit të Grupit mund të caktohet takim për rishqyrtimin e këtyre fakteve dhe të arrihet përditësimi i këtij udhërrëfyesi. Gjatë hartimit të dokumentit dhe definimit të rekomandimeve për trajtim është shfrytëzuar metoda e konsensusit me të gjithë anëtarët e grupit përmes metodës së votimit. Pajtueshmëria e anëtarëve të grupit për përfshirje të rekomandimeve ka qenë unanime.

Përditësimi i këtij udhërrëfyesi do të bëhet pas pesë vitesh, nëse nuk ka arsyeje për ndonjë përditësim më të hershëm.

Udhërrëfyesi i miratuar do të shpërndahet dhe prezantohet te të gjithë profesionistët shëndetësorë, të cilët bazuar në kompetencat e tyre të përcaktuara do t'a bëjnë zbatimin e tij. Grupi punues do të jetë i gatshëm për sqarime të përmbajtjes së dokumentit për të gjithë.

3.1 Kriteret e auditueshme për zbatimin e udhërrëfyesit klinik

Frekuenca e krizave epileptike te pacientët trajtuar për epilepsi.

Shkalla e statuseve epileptike te pacientët që trajtohen për epilepsi.

Frekuenca e hospitalizimeve të pacientëve me epilepsi, që trajtohen për epilepsi.

Shkalla e paraqitjes së krizave epileptike te pacientët që janë duke u trajtuar me monoterapi.

3.2 Burime

Epilepsia renditet si sëmundja e katërt për nga shpeshtësia e çrregullimeve neurologjike dhe që i prek njerëzit të gjitha moshave. Epilepsia karakterizohet me kriza të pa parashikueshme e të cilat mund të shkaktojnë edhe probleme tjera shëndetësore. Padyshim që stigma ndaj kësaj sëmundje e rritë barrën e kësaj sëmundje në shoqëri.

Andaj ka qenë imperativ i kohës përgatitja e udhërrëfyesit për diagnostikim dhe menaxhim të epilepsisë për vendin tonë.

Duke i pasur parasysh karakteristika e Kosovës si dhe mundësitë më të mira për implementim të këtij udhërrëfyesi në sistemin shëndetësor, grupi punues ka vendosur që ky udhërrëfyes të adaptohet nga Healthcare Improvement Scotland SIGN 143 “Diagnosis and management of epilepsy in adult” May 2015; Rivaised 2018 dhe National Clinical Guideline Centre (NCGC) “The Epilepsies”, January 2012; Rivaised 2018.

Janë hulumtuar bazat elektronike të të dhënave si Pubmed, Medline, Conchrane për udhërrëfyes për Diagnostikimin dhe Menaxhimin e Epilepsive të publikuara 2014-2020. Duke përfshirë këtu hulumtimet klinike të randomizuar (RTG) meta analizat dhe rishikimet sistematike.

Kërkimi është kryer në gjuhën angleze dhe kur shfrytëzuar MeSH, me fjalët kyçe: epilepsi, EEG, antiepileptikë, shtatzënësi, SUDEP, sindromë, MRI, statusi epileptik, kontracepsioni, etj. Pas shqyrtimit të materialit të hulumtuar me grupin punues dhe bashkëpunëtorët e jashtëm u vendos që si bazë e adaptimit të merren dy udhërrëfyesit e lartshënuar po ashtu vende të caktuara është plotësuar me të dhënat e fundit të përditësuara si p.sh. klasifikimi i epilepsive edicioni i fundit nga ILAE-ja.

Udhërrëfyesit e përzgjedhur kanë përmbushur kriteret e parapara për arsyeje sa kanë dhënë përgjigja në mbi 90% të pyetje klinike të formuluar nga grupi i ekspertëve për hartimin e udhërrëfyesit.

Udhërrëfyesi është hartuar në përputhje me metodologjinë standarde të procesit të përshtatjes së udhërrëfyesve duke u shërbyer me dokumentin AGREE dhe marrjen e vendimeve nga anëtarët e grupit punues është bërë me konsensus, pra me pëlqimin e plotë të të gjithë anëtarëve.

Të gjitha këto janë bërë që kualiteti i diagnostikimit dhe menaxhimit të epilepsisë të jetë sa më bashkëkohor, adekuat, i standardizuar në tërë vendin si dhe i unifikuar për të gjithë ata që kanë nevojë për trajtimin e kësaj sëmundje.

4. Rekomandimet

Rekomandimet në vazhdim janë theksuar nga grupi punues i udhërrëfyesit si rekomandime kryesore klinike e që duhet të prioritizohen për implementim. Grada e rekomandimit ndërlidhet me fuqinë e evidencës në të cilën është mbështetur rekomandimi. Kjo nuk nënkupton rëndësinë klinike të rekomandimit.

4.1 Diagnoza

C Diagnoza e epilepsisë duhet të bëhet nga specialisti i neurologjisë.

C Anamneza e qartë nga pacienti dhe heteroanamneza nga dëshmitari/ët gjatë krizës, jep të dhënat më të rëndësishme diagnostikuese dhe duhet të jetë pjesa kryesore e diagnozës.

4.2 Trajtimi

4.2.1 Barnat antiepileptike duhet të jepen tek kriza e parë toniko-kloike, nëse:

- B** Pacienti ka pasur më herët kriza mioklinike, absans ose fokale;
- B** EEG-ja paraqet zbrazje të qartë epileptike;
- B** Pacienti ka çrregullim struktural të trurit;
- D** Pacienti e konsideron të pa pranueshëm rrezikun e përsëritjes së krizës.

4.2.2 Menaxhimi i krizave të zgjatura duke përfshirë edhe statusit epileptik

Sa më shpejtë që është e mundur:

Sigurimi i kalueshmërisë së rrugëve të frymëmarrjes;
Dhënia e oksigjenit;
Vlerësimi i funksionit kardiak dhe respirator;
Sigurimi i qasjes intravenoze (IV) në venë të madhe.

B Pacientët me kriza të zgjatura toniko-klonike, deri 5 minuta ose edhe më shumë duhet dhënë:

- Midazolam 10mg IM, bukal ose intranazal, ose
- Lorazepam IV 4mg, nëse nuk keni midazolam, ose
- Diazepam 10mg rektal ose IV nëse nuk keni midazolam dhe lorazepam.

- B** Përsërit dhënien e dozës së dhënien e dozës së benzodiazepineve në spital, pas 10 minutash nëse nuk ka dhënë efekt doza e parë.

4.2.3 Shëndeti i Femrave dhe Epilepsia

- C** Për minimizimin e rrezikut të dështimit të kontraceptive, tek femrat që marrin çfarëdo kontraceptiv të kombinuar hormonal, ose kontraceptiv oral apo barna vetëm me progesteron, duhet të përshkruhen barna antiepileptikë që nuk indukojnë enzimat hepatike.

Femrat me epilepsi duhet që:

- B** Të marrin këshillime para shtatzënisë në momentin e diagnostikimit dhe në intervale të rregullta kohore gjatë menaxhimit, veçanërisht nëse janë duke marr barna antiepileptikë.
- D** Të sigurohen se pjesa më e madhe do të kenë shtatzëni dhe lindje normale.
- C** Rivlerësimi se a është i duhur diagnostikimi dhe trajtimi nga shërbime të specializuara pra konceptonit, duhet të bëhet përpjekje e përbashkët për optimizimin e kontrollimit të krizave dhe racionalizimin e terapisë antiepileptikë para konceptonit.
- D** Të jenë mirë të informuara për çështjet që ndërlidhen për epilepsi dhe shtatzëni, duke përfshirë edhe ndërprerjen e tymosjes së duhanit para konceptonit.

4.2.4 Komorbiditeti psikiatrik

- D** Skriningu për depresion dhe suicidalitet duhet të konsiderohet për të gjithë pacientët me epilepsi.

4.2.5 Vdekshmëria

- B** Profesionistët shëndetësor dhe pacientët duhet të kenë qëllim largimin komplet të krizave për zvogëlimin e rrezikut të vdekjes së pa pritur në epilepsi.
- D** Fuqishëm duhet inkurajuar pacientin për marrjen e terapisë medikamentoze antiepileptikë dhe raportimin e ndonjë efekti anësor të barit, e i cili efekt mund të ndikon në marrjen e terapisë, në mënyrë që të zvogëlohet rreziku i mortalitetit dhe morbiditetit.
- ☒ Pacientët me kriza aktive, p.sh.: që kanë kriza të vazhduara dhe në veçanti kriza të gjeneralizuara toniko-klonike, vitet e kaluara, duhet të vlerësohen nga specialisti i neurologjisë dhe stafi infermieror i specializuar për epilepsi.
- D** Këshillimi për rrezikun e vdekjes së pa pritur të përnjëhershme (SUDEP) në epilepsi duhet pasur parasysh tek pacientët me epilepsi, dhe kjo duhet të diskutohet në një kohë të përshtatshme për pacientin me profesionistin shëndetësor adekuat.

4.2.6 Tipet e kujdesit

D

Një sistemi menaxhues i strukturuar për pacientët me epilepsi duhet të themelohet në kujdesin primar. Sikur për sëmundjes tjera kronike dhe një rishikim vjetor është i preferuar.

4.2.7 Si diagnostikohet Epilepsia?

Kush duhet ta diagnostikojë epilepsinë?

Diagnoza e epilepsisë ka ndikim të rëndësishëm fizik, psikosocial dhe ekonomik te pacienti. Prandaj është me rëndësi që diagnoza të jetë e saktë. Është dëshmuar se një përqindje e theksuar e diagnozave të epilepsisë të konstatuara nga jo specialistët ka qenë e pasaktë. Epilepsia mund të jetë vështirë e diagnostikueshme në fazat e hershme, sidomos në mungesë të dëshmitarit të ngjarjes.

C

Diagnoza e epilepsisë duhet të vendoset nga Neurologu.

✓

Diagnoza e epilepsisë caktohet në mënyrë më të sigurt në një klinikë të epilepsisë. Duhet të jepen informata përkatëse pacientëve.

Specialisti i epilepsisë është mjeku me ekspertizë në epilepsi e cila mund të dëshmohet me trajnim apo edukim të vazhdueshëm në epilepsi, vlerësimin e praktikës së tij/saj apo auditimin e diagnozave të tij/saj. Epilepsia duhet të përbëjë pjesën domethënëse të punës së tyre klinike.

4.2.8 Cili është përkufizimi i epilepsisë

Së paku dy kriza të paprovokuara (apo refleksive*), që paraqiten në distancë kohore më të madhe se 24 orë nga njëri-tjetri;

- një krizë i paprovokuar (ose reflektiv) me mundësi të paraqitjes së krizave të ngjashme, sikurse rreziku i përgjithshëm përsëritjes pas dy krizave të paprovokuara (siç është definicioni i parë) (së paku 60%), përgjatë 10 viteve të ardhshme; apo
- diagnoza e një sindrome të epilepsisë.

**epilepsi refleksive është një gjendje ku krizat mund të nxiten në mënyrë të përsëritur nga një stimulues i jashtëm (fotostimulimi, hiperventilimi, etj.), ose më rrallë nga proceset e brendshme mentale.*

Relevanca e këtij përkufizimi në vendimin për trajtim në praktikën klinike është megjithatë nën diskutim. Shumë profesionistë shëndetësorë në punën e tyre të përditshme epilepsinë e cila kërkon trajtim me barna a17ntiepileptikë e konsiderojnë sipas përkufizimit të parë.

Gjithmonë duhet të bëhet klasifikimi i llojeve të krizave dhe i sindromave të epilepsisë, ngase që të dyja kanë ndikim në menaxhimin dhe prognozën e gjendjes.

Sistemi i klasifikimit të ILAE-së për krizat dhe sindromat e epilepsisë mbetet më i përhapuri dhe i njohuri në praktikën klinike.

Klasifikimi dhe sistemimi organizativ i përditësuar është propozuar nga ILAE në vitin 2010 dhe ky propozim është në përpunim të vazhdueshëm. Përdoret gjithnjë e më shumë në praktikën klinike, edhe pse ka nevojë për zbatim më universal.

Më poshtë është dhënë një përmbledhje e shkurtër e këtyre sistemeve të klasifikimit.

4.2.9 Sistemi i përditësuar organizativ për krizat dhe epilepsitë (ILAE 2010 dhe 2017)

Sistemi i përditësuar i klasifikimit njihet që klasifikimi është sfidues pasi që nuk ka ende njohuri të mjaftueshme për të zhvilluar një kornizë fundamentale në të cilën mund të bazohet klasifikimi shkencor. Ky sistem është paraparë të jetë sistem “organizativ” (në vend të klasifikimit shkencor) me fleksibilitet më të madh në mënyrë që të jetë i dobishëm në praktikën klinike dhe në hulumtimin shkencor.

Megjithatë, në përdorimin praktik ky sistem nuk dallon nga sistemi i 1989-s, por ka disa ndryshime esenciale në nomenklaturë.

- ☒ Termat “krizë parcial i thjeshtë” dhe “krizë parcial kompleks” janë zëvendësuar me termin “krizë fokale”. Krizat fokale në të cilat vetëdija është e çrregulluar përshkruhen si “kriza me çrregullim të funksioneve njohëse”.
- ☒ Termat “idiopatik”, “simptomatik” dhe “kriptogjen” janë zëvendësuar nga termat “gjenetik”, “struktural-metabolik” dhe “i panjohur”.

Në këtë udhëzues është përdorur nomenklatura e sistemit të përditësuar (ILAE 2010) të klasifikimit.

Përditësimi i fundit i klasifikimit të krizave epileptike dhe epilepsive është bërë nga ILAE në vitin 2017 (Figura 1).

Figura 1. Klasifikimi i krizave epileptike sipas ILAE i vitit 2017 (versioni i zgjeruar).

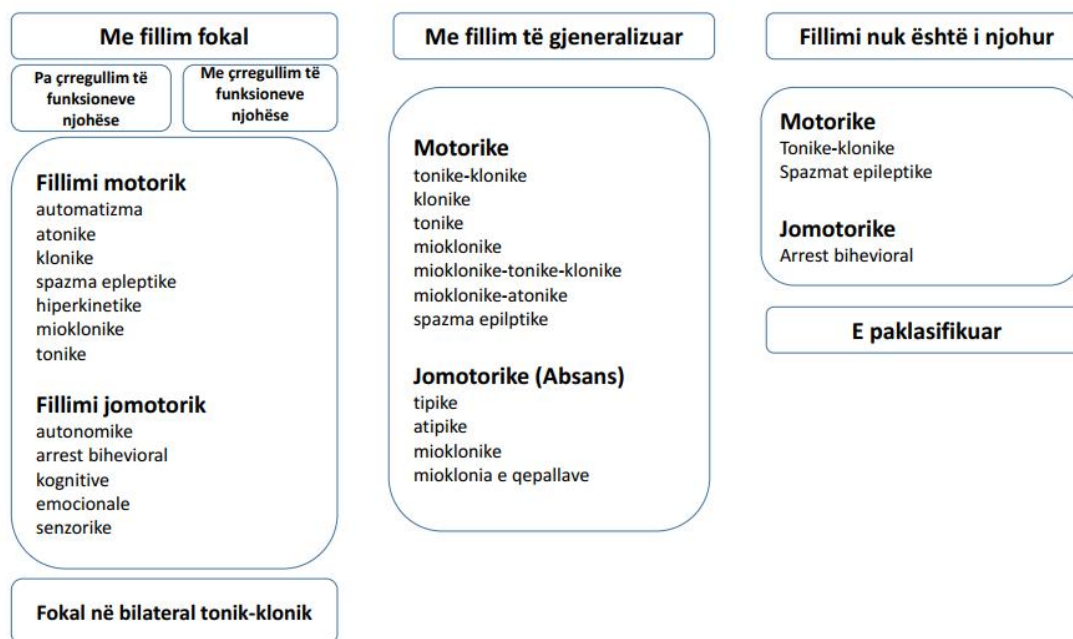
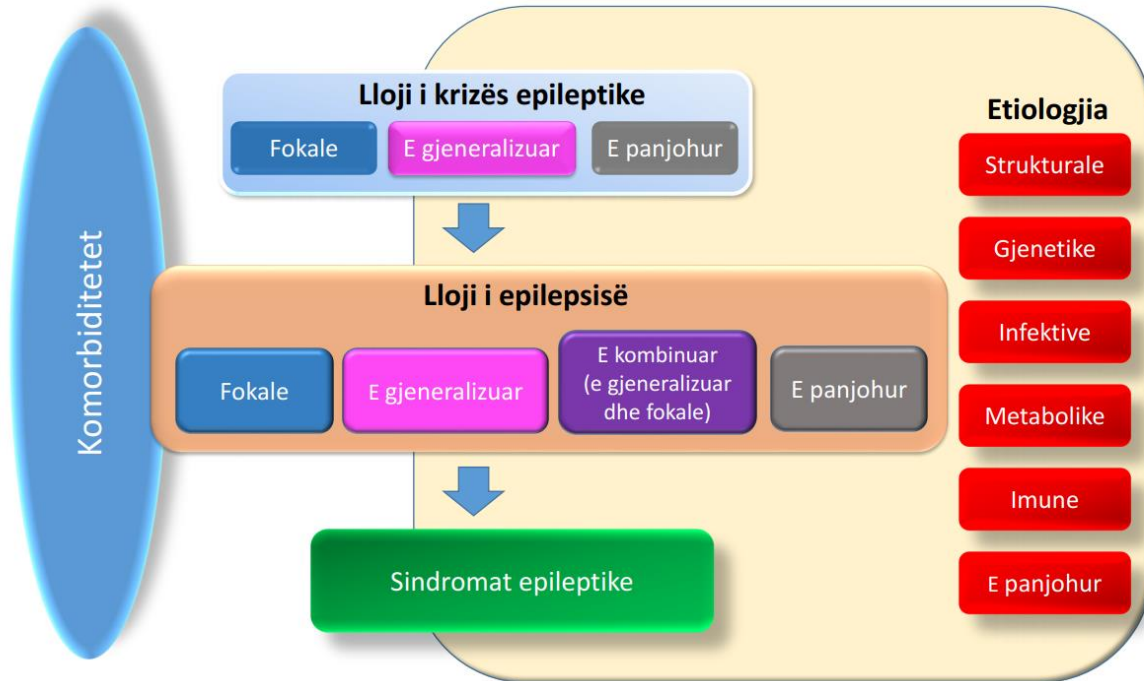


Figura 2. Klasifikimi i epilepsive sipas ILAE 2017.



4.2.10 Relevanca e klasifikimit në praktikën klinike

Është me rëndësi të bëhet dallimi ndërmjet epilepsive të gjeneralizuara gjenetike (termi i ri për epilepsitë e gjeneralizuara idiopatike) dhe epilepsive fokale, pasi që kjo ndikon në përzgjedhjen e terapisë, hulumtimin, prognozën dhe këshillimin. Identifikimi i etiologjisë është me rëndësi në epilepsitë fokale.

Fillimi i epilepsive të gjeneralizuara epileptike është jo i zakonshëm pas moshës 25-vjeçe. Epilepsitë më të shpeshta të kësaj natyre në adoleshencë janë epilepsia mioklonike juvenile (kriza të gjeneralizuara tonike-klonike me kriza mioklonike pas zgjimit, ndonjëherë me kriza të tipit absans, me përgjigje fotoparoksizmale në 30% të rasteve), krizat tonike-klonike të mëngjesit të hershëm dhe epilepsia absans juvenile.

Veçoritë që sugjerojnë për një epilepsi të gjeneralizuar gjenetike janë:

- ☒ fillimi në fëmijëri apo adoleshencë
- ☒ nxiten nga mungesa e gjumit dhe alkooli
- ☒ krizat tonike-klonike apo dridhje mioklonike herët në mëngjes
- ☒ krizat e shkurtra absans
- ☒ përgjigje fotoparoksizmale në EEG
- ☒ maja dhe valë apo poli-maja dhe valë, të gjeneralizuara, 3-sekondëshe në EEG.

Veçoritë që sugjerojnë për epilepsitë fokale janë:

- ☒ prania e shkakut potencial
- ☒ aura
- ☒ aktiviteti motorik fokal gjatë krizës
- ☒ automatizma.

C Lloji i krizës dhe sindroma e epilepsisë duhet të identifikohen.

C Duhet të bëhet dallimi ndërmjet epilepsisë fokale dhe epilepsisë së gjeneralizuar gjenetike.

Krizat tonike-klonike pa veçori fokale apo pa veçori pozitive të epilepsisë së gjeneralizuar gjenetike nuk mund të klasifikohen me siguri.

4.2.11 Faktorët klinikë dhe diagnoza

Errësimi i vetëdijes siç janë sinkopa dhe epilepsia paraqiten për shkak disa çrregullimeve fiziologjike duke e dëmtuar përkohësisht funksionin e trurit. Në mënyrë që ekzaminimi të identifikoi pozitivisht natyrën e errësimit të vetëdijes, ajo duhet të regjistrohet dhe të detektohet çrregullimi fiziologjik. Pasi që kjo nuk është gjithmonë e mundur, diagnoza rutinë e krizës është kryesisht klinike, bazuar në historinë e sëmundjes. Historia duhet të qartësojë se çfarë ka ndodhur përpara dhe gjatë krizës, si nga pacienti ashtu edhe nga dëshmitari. Shumë veçori klinike janë të përbashkëta për lloje të ndryshme të krizës, prandaj diagnoza duhet të jetë e bazuar në grumbullin e karakteristikave klinike, jo në veçori të veçanta. Kriza e gjeneralizuar tonik-klonik mund të jetë simptoma me të cilën prezantohet epilepsia te njerëzit paraprakisht të paidentifikuar me epilepsi, prandaj duhet të merret historia e detajuar për të zbuluar mioklonitë, absanset apo krizat paraprake fokale.

C Anamneza e qartë nga pacienti dhe dëshmitari për krizën është informacioni më i rëndësishëm dhe duhet të konsiderohet si thelbi i diagnozës.

4.2.12 Cila është diagnoza diferenciale e epilepsisë

Diagnostikimi i gabuar i epilepsisë është i shpeshtë dhe mund të ketë pasoja të mëdha. Diskutimi i plotë i diagnozës diferenciale të epilepsisë është përtej fushëveprimit të këtij udhëzuesi, por gjendjet që më së shpeshti krijojnë ngatërresë me epilepsinë janë:

Sinkopa vazovagale

Ky është errësimi më i shpeshtë i vetëdijes me të cilin njerëzit paraqiten në emergjenca dhe mund të ngatërrohet me krizat epileptike veçanërisht nëse ka shtangie dhe dridhje gjatë këtyre episodeve (sinkopa konvulsive). Veçori si historia e mëparshme për errësim të vetëdijes, nxitja posturale, marramendje dhe/apo

simptoma vizuale, kohëzgjatja e shkurtër e dridhjeve jo të rregullta (më pak se një minutë) dhe rikthimi i shpejtë i vetëdijes pa konfuzion postiktal duhet të ngrenë dyshimin për sinkopë konvulsive.

Sinkopa kardiake

Ky është një shkak jo i shpeshtë, por i rëndësishëm i ngatërresës me epilepsinë; kjo diagnozë nuk duhet të ikën nga syri për shkak të rrezikut të shkaktimit të vdekjes së papritur nga aritmia kardiake. Alivanosja me veçori sinkope por pa paralajmërim, sidomos nëse paraqitet gjatë stërvitjeve apo në kontekstin e historisë personale apo familjare të sëmundjes kongjenitale kardiake apo të vdekjes së papritur, duhet ta ngre dyshimin për sinkopë kardiake.

Kriza psikogjenë jo epileptike

Këto janë ngjarje (që njihen edhe si kriza joepileptike, kriza disociative apo pseudo kriza) të cilat klinikisht ngjajnë apo mund të ngatërrohen me krizat epileptike, por nuk shoqërohen me ndryshime elektrofiziologjike apo kanë arsye të njohur apo të supozuar psikologjike. Nuk ka konsensus për emrin më adekuat për ngjarje të tilla, prandaj në këtë udhëzues do të përdoret termi “krizë joepileptik” apo “çrregullimi i krizës joepileptik”. Veçoritë të cilat ngjallin dyshimin për krizën joepileptike janë kohëzgjatja e madhe (më shumë se pesë minuta), episodi i kolapsit të zgjatur pa lëvizje, rikthimi i shpejtë i vetëdijes dhe rezistenca ndaj shumë barnave antiepileptike. Diagnoza definitive e krizave joepileptike është shpesh e vështirë por dëshmia objektive mund të ndihmojë në trajtimin efektiv (regjistrimi me video-EEG).

Lista e gjendjeve që ngjajnë me kriza epileptike është e gjatë dhe mund ta përfshijë migrenën, parasomnitë, çrregullimet e lëvizjes, çrregullimet metabolike dhe çrregullimin e panikut.

4.2.13 Cila është rëndësia e EEG-së në diagnozën dhe klasifikimin e epilepsisë

1) Elektroencefalografia Interiktale (EEG)

Elektroencefalografia shpesh ndihmon në diagnozën dhe klasifikimin e epilepsisë. Megjithatë, është esenciale të kuptohen dobria dhe kufizimet e teknikës kur kërkohet ekzaminimi i EEG-së dhe më pas vlerësimi i raportit të ekspertit. Ndryshimet jo specifike në EEG janë relativisht të shpeshta, sidomos në njerëzit e moshuar, pacientët me migrenë apo sëmundje psikotike, si edhe në ata që marrin barna psikotrope. Ndryshimet jo specifike nuk duhet të interpretohen si mbështetëse për diagnozën e epilepsisë.

EEG-ja jonormale nuk e përjashton diagnozën e epilepsisë. Një EEG rutinë do të tregojë ndryshime të sigurta epileptiforme në 29-38% të të rriturve që kanë epilepsi. Me incizime të përsëritura kjo gjasë do të rritet në 69-77%. Sensitiviteti shtohet nëse EEG-ja bëhet menjëherë pas krizës, gjatë gjumit apo pas deprivimit të gjumit.

Ndryshimet epileptiforme të rastësishme hasen në 0.5% të të rinjve, por ka më shumë gjasë të shihen te njerëzit me paafësi të të mësuarit dhe çrregullime psikiatrike, te pacientët me dëmtime të mëhershëm neurologjik (për shembull dëmtim koke, meningjit, iskemi apo hemorragji cerebrale, paralizë cerebrale) dhe te ata që i janë nënshtruar ndërhyrjes neurokirurgjike.

Në një pacient me histori klinike që sugjeron për krizë epileptik por nuk është e sigurt, gjasat për epilepsinë do të jenë të larta. Gjetja e ndryshimeve epileptiforme është specifike dhe vlera e diagnostike e testit është e mirë. Në një pacient në të cilin historia është tipike për ndonjë çrregullim tjetër, siç është sinkopa, gjasat për epilepsi do të jenë të ulëta dhe çfarëdo gjetje epileptiforme ka më shumë gjasa të jetë rastësore. Testi nuk duhet të bëhet në këto rrethana.

EEG-ja mund të ndihmojë në klasifikimin e krizave epileptike dhe të sindromave të epilepsisë. Prania apo mungesa e përgjigjes fotoparoksizmale lejon dhënien e këshillës përkatëse. Nëse realizohet brenda disa javësh pas krizës të parë, EEG-ja ka vlerë prognostike; pacientët me jonormalitete epileptiforme ka më shumë gjasa ta kenë krizën e dytë.

EEG-ja është standardi i artë në diagnozën e statusit jo konvulsiv epileptik.

2) Video-EEG e shkurtër

Videotelemetria e hospitalizuar mbetet standardi i artë për diagnozën e krizës epileptik, por EEG-ja e shkurtër ambulatorë mundëson diagnozën definitive të krizës joepileptik pa marrë parasysh nëse kriza e vërtetë mund të regjistrohet. Studimet e video-EEG-së afatshkurtër raportojnë se diagnoza definitive sigurohet në 33-66% të individëve me kriza jo epileptikë. Përdorimi i teknikave të stimulimit (fotostimulimit dhe hiperventilimit), duket se e rrit sensitivitetin e hulumtimit, por nuk është përcaktuar saktë.

3) Monitorimi afatgjatë EEG

Duhet të mendohet për regjistrimin e krizave nëse informatat klinike dhe hulumtimet standarde nuk mundësojnë diagnozë të sigurt. Krizat duhet të jenë duke u shfaqur së paku një herë në javë. Nëse dyshohet për kriza jo epileptikë, monitorimi i pacientëve me kriza më të rralla mund të jetë i dobishëm pasi që krizat shpesh provokohen lehtësisht. Metoda më e mirë është video-EEG-ja e hospitalizuar. EEG-ja ambulatorë 24-orëshe e ka përparësinë e regjistrimit të krizave në mjedisin e zakonshëm të pacientit, por nuk e lejon korrelacionin e EEG-së me të dhënat e videos.

Këto hulumtime duhet ta përfshijnë edhe EKG-në njëkanalëshe.

4) Polisomnografia

Polisomnografia (PSG-ja) mund të përdoret për konfirmimin e diagnozës së epilepsisë së ndërlidhur me gjumin, edhe pse sensitiviteti dhe specifikiteti i këtij hulumtimi nuk është vlerësuar në mënyrë adekuate dhe ka dëshmi që krizat epileptike me më pak siguri identifikohen në montazhe standarde PSG-EEG se sa në montazhet telemetrike të video-EEG-së. Kombinimi i PSG-së me telemetrinë e plotë video-EEG mund të ndihmojë në diagnozën diferenciale të çrregullimeve jo epileptikë të gjumit me epilepsitë nokturnale, por PSG-ja standarde e cila realizohet zakonisht për një natë është më inferiore për diagnostikimin e epilepsisë në krahasim me telemetrinë video-EEG për 96 orë.

- C** EEG-ja duhet të përdoret për ta mbështetur klasifikimin e krizave epileptike dhe të sindromave epileptike kur ekziston dyshimi klinik.
- C** EEG-ja duhet të realizohet te të rinjtë me kriza të gjeneralizuara për ta ndihmuar klasifikimin dhe për ta detektuar përgjigjen fotoparoksizmale.
- B** Video-EEG-ja e shkurtër, mundësisht me metodat e stimulimit, duhet të realizohet për hulumtimin dhe diagnostikimin e epilepsisë së supozuar dhe të krizave jo epileptikë.
- C** Video-EEG monitorimi dhe hulumtimet e tjera specialistike (përfshirë PSG-në me të gjitha montazhet e EEG-së) duhet të jenë në dispozicion të pacientëve që shfaqin vështirësi diagnostike.
- ✓ Qasja në EEG urgjente (brenda 24 orëve nga kërkesa) duhet të jetë dispozicion në të gjitha urgjencat mjekësore për diagnostikimin e statusit jo-konvulsiv.

4.2.14 Video icizimi amator

- ✓ Ka dëshmi të mirë se krizat epileptike mund të dallohen nga krizat joepileptike duke u bazuar vetëm në semiologjinë (analizimi i sjelljeve gjatë krizës). Fillimi i krizave rrallëherë regjistrohet dhe sensitiviteti e efektiviteti i videos amatore (p.sh. telefonat e mençur) si test diagnostik nuk është vlerësuar. Duhet të merret pëlqimi nga pacientët para se të kërkohej që dikush tjetër të regjistrojë krizën e tyre.

Kërkimi nga familjarët apo miqtë që të regjistrohen krizat duhet të konsiderohet në rastet me diagnozë të paqartë. Duhet të kërkohej pëlqimi paraprakisht.

4.2.15 Imazheria e trurit

Imazheria e trurit i detekton lezionet në 21-37% të pacientëve që prezantohen me epilepsi. Në një numër të vogël pacientësh lezionet e tilla kërkojnë trajtim, por detektimi i tyre mund të ketë implikime në menaxhimin e ardhshëm nëse vjen deri te manifestimi i epilepsisë. Epilepsitë e gjeneralizuara gjenetike nuk shoqërohen me prevalencë të rritur të lezioneve trunore.

a) Rezonanca Magnetike

Rezonanca magnetike (RM-ja) është standardi aktual i referimit në hulumtimin e pacientëve me epilepsi. RM-ja rutinë e trurit me sekuenca standarde të thjeshta do t'i detektojë lezionet (për shembull tumoret e vogla, malformacionet vaskulare dhe displazitë kortikale) që nuk do të detektohen nga tomografia e kompjuterizuar (TK-ja). RM-ja e cila bëhet për vlerësimin e epilepsisë rezistente në barna kërkon protokolle dhe ekspertizë të specializuar (për shembull për detektimin e sklerozës hipokampale) dhe duhet që në kushte ideale të bëhet nga neuroradiologu.

b) Tomografia e Kompjuterizuar

TK-ja ka rol në vlerësimin urgjent të krizave apo kur RM-ja është e kundërindikuar (për shembull kur pacientët kanë pacemaker apo impiante metalike). TK-ja pa kontrast nuk do të identifikojë disa lezionë vaskulare dhe tumore. TK-ja ka rol të kufizuar në vlerësimin e epilepsisë së pakontrollueshme.

C

RM-ja është metodë e zgjedhjes për imazherinë e trurit në pacientët me epilepsi.

C

RM-ja është jashtëzakonisht me rëndësi për rastet në vijim:

- **pacientët me epilepsi para moshës 2 vjeçare ose në rini**
- **pacientët te të cilët gjinden shenjat e fillimit të sëmundjes, ekzaminimit ose EEG (përpos në rastet kur ka dëshmi të qartë të epilepsisë fokale)**
- **pacientët me kriza që vazhdojnë përkundër mjekimit fillestar**

C

Imazheria e trurit nuk kërkohet në mënyrë rutinë kur ekziston diagnoza e sigurt e epilepsisë së gjeneralizuar gjenetike.

D

TK-ja ka rol në vlerësimin urgjent të krizave apo kur RM-ja është e kundërindikuar.

4.2.16 Elektroardiografia

Elektroardiografia (EKG-ja) duhet të realizohet për vlerësimin e të gjithë pacientëve me vetëdije të çrregulluar, sidomos te të moshuarit kur çrregullimet e ritmit kardiak mund të ngjajnë me krizat epileptike. EKG-ja ambulatorë 24-orshe dhe testet e tjera kardiovaskulare mund të ndihmojnë.

- **Pacientët të cilët kanë errësim të syve, ndjenja të çuditshme duhet të kenë një EKG me 12 derivacione.**

4.2.17 Testimi gjenetik

Gjenetika e epilepsisë është fushë e gjerë dhe që vazhdon të zgjerohet me shpejtësi. Derisa shumica e epilepsive gjenetike tregojnë model kompleks të trashëgimisë (që sugjerojnë përfshirjen e shumë gjeneve dhe eventualisht ndikimin e mjedisit), zbulohen po ashtu gjithnjë e më shumë sindroma monogjenike epileptike.

Gjatë vlerësimit të pacientit me epilepsi, duhet të merret anamneza e përgjithshme me fokus të veçantë në historinë familjare. Derisa në shumicën e rasteve jepet siguri që rreziku i zhvillimit të epilepsisë në fëmijët e prindërve me epilepsi është i ulët, duhet të kërkohet këshilla e ekspertit të gjenetikës aty ku ka mundësi.

✓

Për pacientët me histori të fortë familjare të epilepsisë apo me fenotip klinik që sugjerojnë sindromën monogjenike të epilepsisë duhet të jetë në dispozicion shërbimi këshillimit gjenetik.

4.3 Si trajtohet Epilepsia

4.3.1 Kur duhet të fillojë trajtimi me terapi antiepileptike

Vendimi kryesor nëse të fillohet apo jo trajtimi me barna antiepileptike (BAE), duhet të merret pasi të shqyrtohet rreziku relativ i përsëritjes së krizës epileptik (duke përfshirë edhe rrezikun e vogël, por të rëndësishëm nga vdekja e përnjëhershme e papritur nga epilepsia (SUDEP) si dhe gatishmërinë për trajtim medikamentoz afatgjatë me efektet e mundshme anësore.

Epilepsia

Trajtimi medikamentoz antiepileptik nuk duhet të fillojë derisa të konfirmohet diagnoza e epilepsisë (shiko seksionin 3). Nëse ka paqartësi, një periudhë e observimit, zakonisht, e sqaron sindromin epileptik dhe njëkohësisht nevojën për trajtim.

Një krizë e vetme

B

Në rast se pacienti prezantohet me një krizë të vetme të vetëdijes, e cila në bazë të përshkrimit sugjeron të jetë specifike, disa çështje duhet të merren parasysh para se të fillojë trajtimi me terapi antiepileptike. Po ashtu ky vendim duhet të merret në bashkërendim me pacientin. Femrat të cilat planifikojnë shtatzëni mund të vendosin t'u shmangen barnave antiepileptike, për një afat të shkurtër kohor, por atyre duhet t'u shpjegohen rreziqet e këtij vendimi (*shiko seksionin 5.2*). Personat të cilët duan t'i shmangin krizat e përsëritura, për shembull për shkak të vozitjes, duhet menjëherë të mbulohen me terapi antiepileptike.

B

Anamneza e hollësishme duhet të merret në mënyrë që të përjashtohen krizat e mëparshme mioklonike, absansi ose krizat fokale, meqë epilepsia e pa diagnostikuar mund të shfaqet edhe me një krizë të vetme të gjeneralizuar toniko-klonik.

D

Vendimi se a duhet të fillohet trajtimi pas një krize të vetme në masë të madhe varet nga rreziku potencial i përsëritjes, respektivisht vazhdimin e krizave në të ardhmen. Vlerësimet rreth përsëritjes të mundshme ndryshojnë. Shkalla më e lartë e rrezikut (deri në 90%) shihet te pacientët me zbrazje paroksizmale epileptike në EEG, ose me çrregullime strukturale cerebrale. Përqindja me e vogël (13-14%) është tek krizat akute simptomatike (të provokuara) ose tek pacientët me EEG normale dhe pa faktorë të identifikueshëm për kriza epileptike. Rreziku i përgjithshëm është 30-40%; dhe është më i theksuar në dymbëdhjetë muajt e parë pas krizës të parë dhe bie në më pak se 10%.

Derisa trajtimi me terapi antiepileptike, pas një krize të vetme epileptike, ka veprim afatshkurtër në mbrojtje nga mundësia e përsëritjes së tij, ky efekt nuk mund të mbahet. Trajtimi i hershëm me barna antiepileptike (BAE) nuk duket se ka ndikim në prognozën e epilepsisë, e cila më së miri parashikohet me numrin e krizave në gjashtë muajt e parë pas diagnozës dhe përgjigjes të parë terapeutike ndaj barnave.

B

Vendimi për futje në terapi antiepileptike duhet të bëhet nga neurologu në bashkërendim me pacientin dhe familjarët.

Terapia antiepileptike duhet të ofrohet pas krizës së parë toniko-klonik nëse:

pacienti ka pasur me parë krizë mioklonik, absans ose kriza fokale;

EEG është me zbrazje bindëse epileptiforme;

pacienti ka ndryshime strukturale ne tru;
mundësia e përsëritjes së krizës përbën rrezik potencial për pacientin dhe rrethin.

4.3.2 Moniterapia me antiepileptik

Klasifikim klinik i epilepsisë së bashku me efektet anësore të barnave antiepileptike dhe instruksionet e mundshme për një pacient, janë çelësi kryesorë për përcaktimin e monoterapisë së tij fillestare. Doza e secilit medikament duhet të titrohet ngadalë deri të doza maksimale e tolerueshme ose niveli maksimal i rekomanduar. Efekti i terapisë përcillet me raportimin e krizave të përjetuara nga pacienti.

Epilepsia fokale

Te rastet me epilepsi fokale lamotrigina* (lamotrigine) është më efektive dhe më mirë e toleruar se sa karbamazepina (carbamazepine), topiramati* (topiramate) ose okskarbazepina* (oxcarbazepine). Ka dëshmi nga hulumtimet klinike për përdorimin e zonisamidit* (zonisamide) dhe levetiracetamit si monoterapi. Zonisamidi nuk është i aprovuar ende si monoterapi për trajtimin krizave epileptike fokale të sapodiagnostikuara tek të rriturit. Lamotrigina mund të ketë avantazhet e veta te adoleshentët dhe femrat e reja, si dhe tek të moshuarit për shkak të tolerancës së mirë dhe profilin të favorshëm kognitiv dhe bihevijoral. Gjithashtu nuk shkakton rritje të peshës. Format me lirim më të ngadalshëm të karbamazepinës japin më pak efekte anësore krahasuar me ato me lirim të shpejtë.

Epilepsitë e gjeneralizuara gjenetike

Të epilepsitë gjenetike mund të përdoren natrium valproati, topiramati dhe lamotrigina. Nga të tria barnat, natrium valproati është më efektiv. Nuk ka të dhëna nga studimet e randomizuara në të cilat është treguar që levetiracetami, si monoterapi, të jetë më superior në krahasim me acidin valproik, por në disa raste mund të jetë zgjedhja fillestare. I tillë është rasti të femrat në periudhën riprodiktive për shkak të teratogjenitetit potencial të acidit valproik. Etosuksimidi* (ethosuximide) është përdorur për absans te fëmijët për dekada me radhë dhe është treguar me efikasitet të ngjashëm me acidin valproik në këtë lloj të epilepsisë.

Zgjedhja e formulimeve medikamentoze

- A** Të pacientët me fillim fokal të krizave, karbamazepina apo lamotrigina është bari i cili duhet të përzgjidhet
- A** Tek epilepsitë gjenetike të gjeneralizuara ose te epilepsia e paklasifikuar, natrium valproati është bari antiepileptik me efikasitet më të lartë
- A** Aty ku natrium valproati nuk mund të tolerohet ose është i kontraindikuuar, lamotrigina dhe topiramati janë alternativa të përshtatshme
- D** **Të femrat e moshës riprodiktive levetiracetami ose lamotrigina janë zëvendësim i përshtatshëm.**
- C** **Ndërrimi rutinë ndërmjet prodhuesve të ndryshëm të antiepileptikut të njëjtë nuk rekomandohet**
- ✓ Zgjedhja individuale e barit për pacient duhet të bazohet në efektet anësore dhe profilin e interaksioneve të mundshme.

4.3.3 Si të menaxhohen epilepsitë refraktare

Epilepsia refraktare është definuar si dështim i ndaljes së krizave epileptike pas përdorimit të rregullt dhe adekuat të dy barnave antiepileptike, qoftë si monoterapi ose në kombinim.

Shumica e pacientëve të sapodiagnostikuar me epilepsi kanë përgjigje të mirë terapeutike ndaj barnave antiepileptike.

Nëse nuk përmirësohen me terapi kjo mund të jetë për shkak të:

- diagnozës së gabuar të epilepsisë
- zgjedhjes joadequate të terapisë antiepileptike për sindromën përkatëse epileptike
- mospërdorimit të terapisë se përshkruar antiepileptike
- ekzistencës së një procesi neoplastik intracerebral, çrregullimit metabolik ose ndonjë procesi patologjik imunologjik.
- përdorimit të njëkohësishëm të alkoolit ose drogës.

Nëse është vënë diagnoza korrekte e epilepsisë, dështimi i kontrollit të plotë të krizave me barin e parë, mirë të toleruar antiepileptik, është zakonisht parashikues i epilepsisë refraktare. Zgjedhja e barnave antiepileptike shtesë pastaj varet nga shume faktorë si gjinia, potenciali riprodiktiv, mosha, terapia tjetër shoqëruese dhe çrregullimet e tjera të mëhershme apo komorbiditet, çrregullimet eventuale psikiatrike dhe profilit të efekteve anësore.

Pasi të dështojnë dy medikamente antiepileptike, mundësia e ndalimit të krizave epileptike me monoterapi tjetër është e vogël. Përmirësimi i krizave është i mundshëm me kombinimin e terapisë antiepileptike. Kur të merret vendimi për terapi të kombinuar antiepileptike, pacienti duhet të vendoset në kombinimin më optimal në kuptim të efikasitet të lartë dhe efekteve të pakta anësore. Një spektër i medikamenteve antiepileptike mund të shtohet pastaj në sekuencë, duke i shtuar gradualisht, për të fituar reagimin me të mirë terapeutik. Vendimi mbi kombinimin me të mirë, pastaj është çështje e provës dhe e gabimit, edhe pse janë treguar përparësitë e disa kombinimeve të caktuara si lamotrigina/natrium valproati dhe lakosamidi* (lacosamide)/jobllokatorët e kanaleve të natriumit.

Qëllimi është ndërprerja e krizave epileptike me numrin më të vogël të medikamenteve të përdorura. Nëse pas vendosjes së antiepileptiku të ri kemi përgjigje të mirë terapeutike, pas një periudhe mund të konsiderohet ndërprerja e përdorimit të antiepileptikut të parë. Në rastet kur kemi përgjigje terapeutike deri diku të kënaqshme, por suboptimale, te terapia e kombinuar, mund të shqyrtohet shtimi i antiepileptikut të tretë.

Persistimi më i rrallë i krizave epileptike, duhet të pranohet si nga ana e mjekut ashtu dhe pacientit, atëherë kur diapazoni i plotë i opsioneve terapeutike është shfrytëzuar dhe trajtimi kirurgjik nuk është i mundur. Kontrollimi adekuat i krizave epileptike duhet të balancohet pastaj me kualitet optimal të jetës. Të pacientët me kriza epileptike të vazhdueshme pak mund të humbasim nëse gradualisht dhe në mënyrë të kujdesshme zvogëlohet ngarkesa medikamentozë antiepileptike, duke pasur për qëllim kombinimin me efektiv të dy ose më së shumti tre antiepileptikëve. Për një pjesë të pacientëve, zbutja e episodeve epileptike, ndërprerja e

atyre toniko-klonike, e me këtë zvogëlimi i mundësisë se lëndimit gjatë krizave dhe zvogëlimi i automatizmave mund të jenë qëllimi përfundimtar i pranueshëm i terapi së antiepileptike.

4.3.4 Epilepsia fokale refraktare

Disa studime, meta-analiza, kanë treguar se karbamazepina, eslikarbazepina* (eslicarbazepine), gabapentina*, lakosamidi, lamotrigina, levetiracetami, okskarbazepina, perampaneli*, pregabalina*, topiramati dhe zonisamidi janë të gjitha efektive si dhe mund të jenë terapi shtesë në epilepsinë fokale. Evidenca për trajtim me klobazam* (clobazam) është e limituar me një raport të rishikimit sistematik ku thuhet se mund ta zvogëlojë frekuencën e krizave. Zgjedhja përfundimtare duhet të bazohet në faktorët individualë të çdo pacienti siç është cekur edhe me parë.

Toleranca e barit nga ana e pacientit në rast të retigabinës* (retigabine) dhe tiagabinës* (tiagabine) mund ta kufizojë shfrytëzimin e tyre, ku me retigabinë duhet të monitorohen me kujdes ndryshimet në lëkurë dhe ndryshimet në retinë. Derisa barbituratet mund të jenë kost-efektive, tendenca e tyre për interaksion me barnat e tjera, toleranca e dobët dhe krizat e shkaktuara nga sindroma e abstinencës, kushtëzojnë shfrytëzimin e tyre vetëm nga specialisti në klinika të specializuara për trajtimin e epilepsisë.

Pacientët e trajtuar me vigabatrinë* (vigabatrine) duhet të kenë monitorim të kujdesshëm nga oftalmologu për shkak të rrezikut për zhvillimin e defekteve koncentrike të fushës vizive.

Epilepsia fokale rezistente në barna e shoqëruar me sëmundjet tjera (p.sh. tumoret intrakraniale apo encefaliti lambik paraneoplastik) mund të kërkojë qasje multidisciplinare.

4.3.5 Epilepsia refraktare e gjeneralizuar ose idiopatike

Studimet e randomizuara kanë treguar se lamotrigina, levetiracetami, natrium valproati dhe topiramati janë njësoj efektiv si terapi shtesë të epilepsia refraktare e gjeneralizuar. Etosuksimidi mbetet ende opsion i mirë për absans. Krizat të sindroma Lennox-Gastaut kanë një përgjigje të mirë antiepileptike në rufinamid. Lamotrigina ka veprim sinërgjik me valproatin në trajtim më të suksesshëm. Lakosamidi ka treguar gjithashtu efekt të mirë terapeutik dhe është toleruar mirë nga pacientët. Efekti ka qenë i mirë pa marrë parasysh se me cilin antiepileptik tjetër është kombinuar lakosamidi, por është parë se kur është kombinuar me një nga grupi i antiepileptikëve joblokatorë të kanaleve natriumit suksesi ka qenë më i madh me më pak efekte anësore.

D Dështimi i reagimit në terapi duhet të iniciojë rishqyrtim të diagnozës dhe përshtatjes në terapi.

D Kombinimi i antiepileptikëve duhet të merret parasysh pas dështimit të dy antiepileptikëve bazë ose kur arrihet suksesi gjatë fazës së substituimit.

A Karbamazepina, gabapentina, lakosamidi, lamotrigina, levetiracetami, okskarbazepina, perampareli, pregabalina, topiramati, natrium valproati dhe zonisamidi mund të përdoren si terapi shtesë në epilepsi fokale.

A Lamotrigina, levetiracetami, etosuksimidi, natrium valproati dhe topiramati mund të përdoren si terapi shtesë për trajtimin e epilepsisë së gjeneralizuar.

B

Zgjedhja e terapisë së kombinuar duhet të bëhet në bazë të llojit të krizave të pacientit dhe duhet të përdoren, aty ku është e mundur, dy ose me se shumti tre antiepileptikë.

4.3.6 Niveli i medikamenteve antiepileptike në serum

Nuk ka indikacion për monitorim rutinor të nivelit të antiepileptikëve në serum. Dëshmitë nga hulumtimet e mbështesin dobishë klinike të monitorimit në kontekst të përcjelljes së raportit dozë-përgjigje terapeutike dhe dozë-toksicitet për karbamazepinë dhe fenitoinë. Ky relacion nuk është prezent të natrium valproati dhe as te antiepileptikët e rinj. Karakteristikat farmakokinetike të fenitoinës e bëjnë shumë të vështirë kontrollimin e saktë të dozimit pa monitorim të koncentrimit në serum.

D

Nuk ka indikacion për monitorim rutinor të nivelit të antiepileptikëve në serum. Matja mund të jetë e dobishme ndonjëherë në rrethana të caktuara siç janë;

- ▣ **rregullimi i dozës së fenitoinës**
- ▣ **vlerësimi i përmbajtjes së pacientit në terapinë**
- ▣ **vlerësimi i toksicitetit**
- ▣ **situata ku metabolizimi i barit mund të ndryshojë p.sh shtatzënia**
- ▣ **humbja e pashpjegueshme e kontrollit të krizave**

4.3.7 Menaxhimi i krizave të provokuara

Krizat epileptike mund të provokohen nga çrregullimet akute të metabolizmit, nga trajtimi me medikamente të caktuara (p.sh benzodiazepinat, barbituratet). Krizat e provokuara mund të ndodhin në kontekst të abuzimit të substancave të ndryshme (alkooli, heroina, kokaina, metadoni, amfetamina, ekstazia). Rreziku i përsëritjes së krizave të tilla mund të reduktohet me largim ose korrigjim të faktorit provokator.

Një rishikim sistematik ka treguar benefitet nga përdorimi i benzodiazepinave në krahasim me placebon, në prevencë të krizave të lidhura me abstinencë të alkoolit, edhe pse kjo gjetje është bazuar vetëm në tri studime (dy nga të cilat shumë të vogla). Trajtimi afatgjatë me antiepileptik është i indikuar vetëm nëse kemi të bëjmë me kriza që paraqiten edhe si të paprovokuara.

Krizat e provokuara janë definuar si kriza të cilat ndodhin brenda periudhës 7-ditore nga çrregullimi akut si p.sh encefaliti, lëndimi i kokës, sulmi iskemik trunor, kraniotomia dhe gjakderdhja intrakraniale. Ka disa dëshmi se trajtimi me medikamente mund ta reduktojë rrezikun nga krizat e tilla, në kontekst të traumës trunore (me fenitoinë dhe karbamazepinë), të kraniotomisë (me fenitoinë) dhe malarisë cerebrale (me fenobarbiton). Megjithatë, nuk ka dëshmi se mjekimi antiepileptik ka ndikim në zhvillimin e ardhshëm të epilepsisë. Të pacientët me dëmtim traumatik akut të trurit, gjithashtu nuk ka dëshmi se profilaksa e hershme me antiepileptikë ndikon në vdekje apo invaliditet neurologjik. Nëse trajtimi antiepileptik është filluar në kuadër të krizave të provokuara epileptike, duhet të jepet vetëm në periudhë të shkurtër, përveç nëse krizat e paprovokuara ndodhin me vonë.

Krizat të cilat ndodhin menjëherë pas kontuzionit trunor të mbyllur janë përshkruar si kriza post kontuzive. Nuk ka dëshmi se këto do të vazhdojnë dhe trajtimi me terapi antiepileptike nuk është i indikuar.

✓

Kur krizat janë të provokuara nga çrregullimet metabolike ose medikamentet, vëmendja duhet t'i kushtohet korrigjimit ose mënjanimi të faktorit provokues.

- ✓ Pacientët me kriza të provokuara nga alkooli ose keqpërdorimi i substancave, mund të përfitojnë nga referimi në qendrat për trajtimin e sëmundjeve të varshmërisë.
- B** Në rast se krizat epileptike ndodhin në fazën akute pas sulmit trunor (iskemik/hemoragjik) ose pas intervenimit neurokirurgjik, nuk rekomandohet mjekimi afatgjatë me terapi antiepileptike
- C** Terapia antiepileptike pas sulmit trunor, pra të krizat e provokuara, duhet të largohet (përveç nëse krizat epileptike të paprovokuara paraqiten me vonë).
- D** Për kriza epileptike pas lëndimeve kontuzive nuk është e indikuar terapia antiepileptike.

4.3.8 Efektet anësore të terapisë antiepileptike

Efektet anësore të terapisë antiepileptike janë të shumta dhe arsye shumë e rëndësishme e dështimit të terapisë. Shumica janë të lehta, por një pjesë e vogël prej tyre mund të jenë fatale. Duhet pasur parasysh se të dhënat e sakta për efektet anësore të terapisë antiepileptike janë të pakta; pothuajse të gjitha u referohen hulumtimeve klinike afatshkurtra, si eksperiencia me vigabatrin dhe defektet e fushës vizive, pra përcjellja afatgjatë është e nevojshme në mënyrë që të identifikohen efektet anësore të medikamenteve antiepileptike.

4.3.9 Efektet anësore të shkaktuara nga doza

Shumë nga efektet anësore të terapisë antiepileptike janë të varura nga doza dhe si të tilla janë të parashikueshme. Këto mund të minimizohen me titrim gradual të dozës, me reduktim eventual nëse simptomat persistojnë. Përdorimi i formulimit me lirim të ngadalshëm të karbamazepinës mund t'i reduktojë efektet anësore të marramendjes dhe turbullimit të të parit.

4.3.10 Efektet anësore idiosinkratike

Reaksionet idiosinkratike zakonisht paraqiten në javën e parë të trajtimit dhe mund të jenë potencialisht serioze. Eritema është më e shpeshta, e cila paraqitet në 10% të pacientëve me karbamazepinë, fenitoinë ose lamotiginë. Shumica e eritemave janë të buta dhe largohen me ndërprerjen e terapisë, por 1 në 1000 pacientë mund të ketë reaksion lëkuror serioz. Kjo incidencë rritet nëse rritja e dozës fillestare bëhet në mënyrë të shpejtë. Testimi gjenetik mund të ndihmojë në parashikimin e efekteve idiosinkratike në disa popullata të caktuara, p.sh reaksioni në karbamazepinë i kinezëve dhe tek raca e bardhë. Pacientët me prejardhje aziatike duhet të bëjnë testimin për HLA antigjen statusin para fillimit të terapisë me karbamazepinë.

Reaksioni potencialisht fatal i hipersensivitetit ndaj medikamenteve antiepileptike, me ethe, eritemë, limfadenopati dhe insuficiencë të shumë organeve, ndodh deri në 4.5 në 10000 pacientë, kryesisht me karbamazepinë, lamotiginë ose fenitoinë. Është me rëndësi të përmendet reaksioni i kryqëzuar në mes të antiepileptikëve i cili ndodh deri në 70% të këtyre pacientëve.

Të shumë antiepileptikë mund të paraqiten diskrazitë e vogla të gjakut; shumica prej tyre (leukopenia e lehtë të karbamazepinës, trombocitopenia të natrium valproatit), nuk kanë nevojë të mjekohen. Diskrazitë serioze të gjakut paraqiten në 6 prej 10000 pacientëve, por nuk është i sugjeruar monitorimi rutinor i tyre.

Hiponatremia ($\text{Na} < 135 \text{ mmol/l}$) mund të paraqitet në rreth 20% të pacientëve me karbamazepinë ose oksarbazepinë; zakonisht tolerohet mirë dhe nuk ka ndonjë rëndësi. Nëse hiponatremia është e lehtë ($> 120 \text{ mmol/l}$) dhe është asimptomatike, nuk duhet të ndikojë në terapinë antiepileptike. Duhet të kemi parasysh se edhe barnat tjera mund të shkaktojnë hiponatreminë.

Rritja e vlerave të enzimave të mëlçisë (GGT 90%, ALP 30%), mund të shihet te pacientët me terapi antiepileptike që i indukojnë enzimën dhe zakonisht nuk ka ndonjë domethënie klinike. Simptomat klinike të dëmtimit të mëlçisë janë treguar më të dobishme për vlerësim sesa përcjellja e vlerave laboratorike, në identifikimin e efekteve anësore serioze. Reaksionet akute psikotike ndonjëherë mund të shihen te vigabatrina, topiramati dhe tiagabina, posaçërisht të pacientët me histori të mëparshme psikiatrike; tërheqja e barit zakonisht mjafton në këtë rast.

4.4 Menaxhimi i epilepsies te personat e moshuar

Mosha e vjetër është koha kur më së tepërmi shfaqet epilepsia në vendet e zhvilluara. Incidenca është 85.9 në 100.000 persona të moshës 65-69 vjeçare dhe 135 për 100.000 persona mbi 80 vjet. Diagnostikimi i epilepsisë i ka vështirësitë e veta te kjo grup-moshë. Personat e vjetër me epilepsi kanë vdekshmëri më të lartë për 2-3 herë në krahasim me popullatën e përgjithshme.

4.4.1 Faktorët e rrezikut

Dementia dhe sëmundjet neurodegenerative vlerësohet se përbëjnë rreth 10-20% të të gjitha epilepsive te njerëzit e moshuar dhe pacientët me sëmundjen e Alzheimerit janë deri 10-fish më të rrezikuar se sa pacientët pa këtë sëmundje. Sëmundjet cerebrovaskulare dhe sulm trunor janë po ashtu faktor i rëndësishëm i rrezikut për shfaqjen e epilepsisë. Insultet cerebrovaskulare janë përgjegjëse për diku rreth 50% të rasteve me epilepsi ku shkaktari është i identifikuar dhe rreziku për epilepsi rritet diku 20% në vitin e parë pas krizës në tru. Te një person i moshuar me kriza epileptike të sapofilluara është shumë e rëndësishme të bëhen testime të funksioneve kognitive si dhe të hulumtohet prezenca e faktorëve të rrezikut për sëmundje cerebrovaskulare në mënyrë që sa më shpejt të fillojë trajtimi adekuat. Ekzistojnë një numër i testeve kognitive edhe pse asnjëri prej tyre nuk është specifik për personat e vjetër me epilepsi.

Grupi për zhvillimin e këtij udhërrëfyese konsideron se rezultatet e Mini Mental Testit (MMT) apo Montreal Cognitive Assessment (MoCA) testi mund të aplikohet te personat me epilepsi.

4.4.2 Prezantimi

Karakteristikat e pasqyrës klinike mund të variojnë te personat e moshuar. Të dhënat na sugjerojnë se në krahasim me personat e rinj me kriza epileptike, te pacientët e vjetër janë më të shpeshta krizat në gjumë, krizat fokale pa gjeneralisim, me ndryshime fokale në EEG dhe me lezion epileptogjen në neuroimazheri.

4.4.3 Trajtimi me barna antiepileptike

Trajtimi me antiepileptikë te pacientët e moshuar është i komplikuar për shkak të koekzistencës së shpeshtë të epilepsisë dhe demencës, marrjes së njëkohshme edhe të barnave të tjera si dhe rritjes së shpeshtësisë së efekteve anësore të cilat varen nga doza dhe antiepileptikë. Në këtë moshë përdorimi i karbamazepinës është i kufizuar për shkak të vetive të tij që japin induksion enzimatik duke shkaktuar në këtë mënyrë interaksione farmakokinetike. Karbamazepina gjithashtu ka prirje që të shkaktojë hiponatremi, posaçërisht te pacientët të cilët marrin diuretikë.

Studimet e kryera rreth trajtimit të personave të moshuar me barna 32antiepileptike nuk kanë gjetur ndonjë dallim sinjifikant të trajtimit me karbamazepinë me lirim normal, lamotriginës apo gabapentinës. Madje te pacientët e diagnostikuar me kriza fokale, lamotrigina dhe gabapentina kanë tolerancë më të mirë se sa karbamazepina me lirim normal, dhe lamotrigina është toleruar më mirë se sa karbamazepina me lirim të ngadalshëm. E njëjta është konstatuar edhe për rastin e levetiracetamit krahasuar me karbamazepinën me lirim të ngadalshëm te rastet e krizave epileptike si pasojë e sulmeve trunore.

Levetiracetami jep më tepër efekte anësore të natyrës kognitive se sa lamotrigina apo fenobarbitoni te pacientët e moshuar me epilepsi dhe sëmundjen e Alzheimerit. Dozat e ulëta të topiramatit (25-50 mg në ditë) mund të jenë të përshtatshme si monoterapi dhe terapi shtesë te pacientët e moshuar edhe pse janë raportuar efektet anësore siç janë somnolenca, marramendja, kokëdhembjet dhe çrregullimet kognitive.

Deri më tani janë bërë shumë studime për epilepsinë te personat e moshuar por situata ngadalë po ndryshon. Me një menaxhim adekuat, personat e moshuar me epilepsi kanë prognozë më të mirë se sa të rinjtë, me një përqindje shumë më të lartë të remisioneve pa kriza, shpesh me doza me te vogla të barnave 32antiepileptikë.

✓ Te çdo i moshuar me kriza epileptike të shfaqura rishtazi duhet bërë testimi i funksioneve kognitive dhe të hulumtohen faktorët e rrezikut për sulme trunore, si edhe krizat duhet të menaxhohet në mënyrë adekuate dhe të menjëhershme.

✓ Përzgjedhjes së barit antiepileptik te personat e vjetër, të sapodiagnostikuar me epilepsi duhet të merren parasysh këto fakte:

- profili i efekteve anësore
- formulimi i duhur
- regjimi i dozimit te pacientët të cilët marrin terapi shtesë
- interaksionet e barnave
- doza e ulët fillestare
- titrimi i ngadalshëm
- doza e ulët mbajtëse

B Lamotrigina apo levetiracetami duhet të merren në konsideratë kur të fillohet trajtimi me antiepileptik te personat e moshuar me kriza fokale.

C Gabapentina mund të konsiderohet si alternativë për monoterapi apo terapi shtesë te personat e moshuar me epilepsi.

4.5 Menaxhimi i pacientëve me nevoja të veçanta

Epilepsia e shoqëruar me paaftësi të të mësuarit ka prevalencë më të lartë, rreth 50% të pacientëve me retardim të rëndë mendor dhe paralizë cerebrale. Te disa të rritur me nevoja të veçanta mund të jetë i vështirë dallimi në mes të epilepsisë dhe sëmundjeve psikiatrike, gjendjeve emocionale dhe sjelljes. Kështu që, në rastet e dyshimit, video-inçizimi i episodit mund të ndihmojë shumë në diagnostikim. Kualiteti i jetës së personave me paaftësi për të mësuar mund të dëmtohet për shkak të lëndimeve të shpeshta gjatë krizave dhe për shkak të efekteve anësore të barnave. Gjendja pa kriza është qëllimi për shumë njerëz me paaftësi të të mësuarit dhe epilepsi. Në situatat kur pacienti nuk mund ta japë pëlqimin, trajtimi duhet bërë siç e parasheh ligji i të rriturve me paaftësi. Te të rriturit me sindromën Down krizat epileptike mund të jenë në kuadër të simptomatologjisë së demencës dhe te 80% e pacientëve me sindromën Down dhe demencë lajmërohen krizat epileptike. Llojet më të shpeshta të krizave tek këta pacientë janë krizat e gjeneralizuara toniko-klonike dhe ato mioklonike, megjithëse mund të hasen edhe llojet tjera të krizave.

Pacientët me paaftësi të të mësuarit duhet të trajtohen njësoj me terapi antiepileptike sikurse popullata në përgjithësi.

Gjatë trajtimit të pacientëve me epilepsi dhe paaftësi të të mësuarit:

- ✓
 - ☐ Duhet kushtuar kohë e mjaftueshme konsultave specialistike
 - ☐ Duhet të ketë një qasje multidisciplinare në trajtim, e ofruar nga profesionistët me eksperiencë në epilepsi ashtu që të përmirësohet kualiteti i jetës së pacientit.
 - ☐ Infermierët e pacientëve me ngathtësi në të mësuar, kanë rol në vendosjen e lidhjes ndërmjet shërbimeve specialistike në njërin anë me pacientët dhe kujdestarët e tyre në anën tjetër.
- ✓ Te pacientët me sindromën Down dhe demencë tek të cilët lajmërohen kriza të shpeshta epileptike, cilësia e jetës, përfshirë ndikimin negativ të krizave dhe efektet anësore të barnave duhet trajtuar sipas protokollit
- ✓ Cilësia e informacionit që merret nga pacienti apo dëshmitari në vizita mjekësore është shumë variabile andaj vërtetësia e këtij informacioni duhet kontrolluar plotësisht.

4.6 Si të menaxhohet epilepsia te femrat

Femrat me epilepsi të cilat kanë mundësi për të mbetur shtatzënë kanë nevojë për këshilla lidhur me kontracepsionin dhe shtatzëninë si dhe informata lidhur me menaxhimin e epilepsisë.

Varësisht nga lloji i krizës apo sindroma epileptike, te përzgjedhja e barit antiepileptik për femra duhet pasur parasysh faktorët që përfshijnë teratogjenitetin potencial, interaksionin me hormone nga kontraceptivët dhe efektet anësore të kozmetikës.

4.6.1 Kontracepsioni

Për femrat me epilepsi këshilla për kontracepsion duhet të jepen sa më herët, dhe më së miri do të ishte para se të jenë seksualisht aktive. Këshillat duhet të bazohen në shpjegimin e farmakokinetikës të BAE-ve, trajtimit dhe të mundësisë së interaksionit të medikamenteve. Për t'iu shmangur dështimit të kontraceptivëve,

përkeqësimit të krizave dhe neurotoksicitetit, këtyre femrave duhet t'u ofrohen metoda kontraceptive që nuk kanë interaksion me BAE-të me të cilat trajtohen.

Për femrat me epilepsi, këshillat për kontraceptivë hormonalë varen nga bari antiepileptik, veçanërisht nga ato medikamente që janë induktorë të enzimave të mëlçisë (shiko tabelën 3).

Barnat antiepileptike induktorë enzimatikë (redukojnë efikasitetin e disa metodave kontraceptive)	Barna antiepileptike joinduktorë enzimatikë
karbamazepina	acetazolamidi
eslikarbazepinë	klobazami
okskarbazepina	klonazepami
perampaneli (≥12 mg daily)	etosuksimidi
fenobarbitali	gabapentina
fenitoina	lakosamidi
primidoni	lamotrigina
rufinamidi	levetiracetami
topiramati (≥200 mg daily)	pregabalina
	retigabina
	natrium valproati
	tiagabina
	vigabatrina
	zonisamidi

* Kontraceptivët hormonalë të kombinuar ndikojnë në metabolizmin e lamotriginës (shih pjesën 3.1.1)

✓ Këshilla për kontraceptivë duhet t'u jepen vajzave të reja, më së miri para se të jenë seksualisht aktive.

✓ Për femrat me epilepsi që nuk marrin BAE dhe për ato që marrin BAE që nuk i indukojnë enzimën e mëlçisë (të tjera përveç lamotriginës), opsioni i kontraceptivëve është i njëjtë si me gratë e popullatës së përgjithshme.

C Për ta minimizuar rrezikun e dështimit të kontraceptivëve, femrave që përdorin kontraceptivë hormonalë të kombinuar ose kontraceptivë oralë të kombinuar/vetëm me progesteron duhet t'u përshkruhen antiepileptikë që nuk i indukojnë enzimën e mëlçisë.

D **Te femrat që përdorin BAE që indukojnë enzimën e mëlçisë:**

- ☐ **sistemi intrauterin levonorgestrel mund të përdoret pa kufizim**
- ☐ **injektimi i depove të progestogjenit mund të përdoret pa kufizim në ndryshimin e dozës normale**
- ☐ **kontraceptivët oralë me vetëm progesteron nuk janë të rekomanduar**
- ☐ **implantet e progestogjenit (levonorgestrel dhe etonogestrel) nuk rekomandohen**
- ☐ **nëse nuk ka zgjidhje tjetër për barin kontraceptiv oral të kombinuar (combined oral contraception pill-COCP), doza ditore duhet të përmbajë së paku 50mcg të**

estrogjenit, nëse për barin kontraseptiv oral të kombinuar përmban me pak estrogjen gruaja duhet të këshillohet se efikasiteti është i reduktuar dhe duhet të përdoren metoda shtesë kontraseptive

- ☒ nëse gjakderdhja lajmërohet me barin kontraseptiv oral të kombinuar që përmbajnë 50 mikrogram të estrogjenit atëherë COCP duhet të rritet në maksimum deri 70 mikrogram dhe “duhet pasur në konsideratë marrjen e COCP-së për 9 javë pa ndërprerje –“trecikli”.
- ☒ Edhe nëse terapia antiepileptike ndërprehet është me rëndësi të dihet se induksioni enzimatik persiston edhe katër jave tjera. Gjatë kësaj kohe duhet të sigurohet kontrasepsion.

D

Femrat me epilepsi që marrin lamotiginë:

- ☒ Mund të përdorin kontraseptivë vetëm me progesteron, pa kufizim. Pacientet duhet të këshillohen për shenjat dhe simptomat e toksicitetit të lamotiginës dhe duhet të reduktohet doza e lamotiginës nëse është e nevojshme.
- ☒ Kontraseptivët hormonalë të kombinuar mund ta reduktojnë koncentrimin e lamotiginës në gjak dhe potencialisht ta rrisin mundësinë e krizave epileptike. Profesionistët shëndetësorë duhet gjithashtu të diskutojnë me pacientin për mundësinë e rritjes së dozës së lamotiginës.
- ☒ Pacientët që marrin terapi hormonale të kombinuar duhet të këshillohen për shenjat dhe simptomat e toksicitetit të lamotiginës nëse kontraseptivët ndërpriten dhe në atë rast duhet të konsiderohet reduktimi i dozës së lamotiginës.

Kontrasepsioni emergjent

Opsionet për kontrasepsion emergjent për femrat me epilepsi varen nga fakti se a është pacientja duke u trajtuar me BAE që janë induktorë të enzimave të mëlçisë. Femrat të cilat nuk marrin BAE ose të cilat janë duke marrë BAE jo-enzimë indukues mund të përdorin kontraseptivë emergjentë sikur të femrat e popullatës së përgjithshme.

D

Femrat me epilepsi të cilat nuk marrin BAE ose që marrin BAE jo-enzimë indukues, duke përfshirë lamotiginën mund të përdorin kontraseptivë urgjent sikur popullata e përgjithshme.

D

Femrave me epilepsi të cilat janë duke u trajtuar me BAE induktorë enzimatikë ose kanë ndërprerë marrjen e tyre 28 ditët e fundit dhe kanë nevojë për kontrasepsion emergjent:

- ☒ duhet përshkruar një dozë të vetme të levonorgestrel 3 mg (përkundër 1.5 mg) sa më shpejt që është e mundur dhe brenda 72 orëve të para pas marrëdhënies seksuale të pambrojtur
- ☒ nuk duhet t’u jepet acetat ulipristal për shkak të rrezikut të uljes së efikasitetit
- ☒ si alternativë mund të propozohet që të vendoset pajisje intrauterine johormonale brenda 5 ditëve pas marrëdhënies seksuale.

Figura 1: Trajtimi i propozuar për menaxhim të grave dhe adoleshenteve me epilepsi të trajtuara me antiepileptikë -veprimi i kontraceptivëve

Këshilla për kontracepsion	
?	?
Indukues enzimatik BAE • Karbamazepin • Eslikarbazepine • Okскарbazepine • Perampanel (≥ 12 mg/day) • Fenobarbiton • Fenitoin • Primidone • Rufinamide • Topiramat (≥ 200 mg day)	Jo-indukues enzimatik BAE • Acetazolamide • Klobazam • Klonazepam • Etosuksimid • Gabapentin • Lakosamid • Lamotiginë • Levetiracetam • Perampanel (< 12 mg/day) • Pregabalin • Retigabinë • Natrium valproat • Tiagabinë • Topiramat (< 200 mg/day/) • Vigabatin • Zonisamid
?	?
Hormonale • Barnat orale kontraceptive duhet që së paku të kenë 50mcg/estrogjen në ditë • Nëse paraqitet gjakderdhja e shtuar, pa ndonjë shkaktar evident, duhet të merret në konsideratë ngritja e dozës në 70mcg/në ditë dhe trecikli. • Barnat vetëm me progjesteron, progjesteron implant, flaster i kombinuar kontraktiv, unaza vagjinale nuk rekomandohet, për shkak të zvogëlimit të efikasitetit të saj. • Progjesteron dopo/subkutan dhe sistemi intrauterin levonorgestrel janë të përshtatshme të përdoren dhe efikasiteti i tyre është i ruajtur. • Dopo/subkutan progjesteron rezik me humbjen e masës kockore. Jo-hormonale • Barrierat janë më pak efektive se barnat kontraceptive të kombinuara. • Pajisjet intrauterine jo-hormonale, janë kontraktiv e zgjedhjes. Kontracesioni emergjent • Dozë e vetme e levonorgestrel 3mg, sa më shpejt që është e mundur, brenda 72 orëve të marrëdhënieve seksuale të pa mbrojtura • Ulipristalacetate nuk është i rekomanduar për shkak të zvogëlimit të efikasitetit. • Vendosja e pajisjeve intrauterine jo-hormonale brenda 5 ditëve • marrëdhënieve seksuale të pa brojtura, është si alternativë.	Hormonale • Sikurse për femrat që nuk marrin BAE • BAE-të që nuk indukojnë enzimat e mëlçisë nuk e ndryshojnë efektivitetin e flasterëve të kombinuar kontraktiv, barnave orale kontraceptive të kombinuara, implanti i progjesteronit, unaza vagjinale ose kontraktivët emergjent. • Klirensi i lamotiginës dyfishohet nga etinilestradiol/levonorgestrel 30mcg/15mcg, kështu duke çënuar kontrollimin e krizave; ngritja e dozës së lamotiginës duhet pasur në konsideratë. • Desogestrel mund të rritë koncentrimin e lamotiginës Jo-hormonal • Sikurse për femrat që nuk marrin BAE Kontracesioni emergjent • Sikurse për femrat që nuk marrin BAE

Adaptuar nga: grupi i eksperteve për epilepsi-algoritmi I menaxhimit klinik për femrat dhe vajzat me epilepsi të trajtuara me BAE.

4.7 Këshillimi para shtatzënisë

Femrat me epilepsi që janë me potencial për shtatzëni duhet të kontrollohen nga specialisti për këshilla para vendimit për të ngelur shtatzënë. Kjo jep një mundësi të rishikohet diagnoza dhe kontrolli i krizave, të diskutohet nëse pacientja u përmbahet barnave antiepileptike dhe mbi rrezikun për SUDEP-in, racionalizimin e barnave, përshkrimin e acidit folik si dhe diskutimin për faktorët gjenetikë. Dhënia e informatave gjatë kontrolleve të rregullta në mjekimin primar është gjithashtu e rëndësishme (shih pjesën 9.1)

Këshillat mbi shtatzëninë për femrat me epilepsi mund të përmbledhen në këto pika (shih aneksin 2):

- ☐ Të informohen se shumica e grave me epilepsi do të kenë shtatzëni dhe lindje normale
- ☐ Të informohen se shumica e grave do të jenë pa kriza gjatë shtatzënisë dhe se ato që kanë pasur kontrollim të mirë të krizave para se të ngelin shtatzënë, kanë mundësi më të madhe që të jenë pa kriza edhe gjatë shtatzënisë.
- ☐ Të këshillohen për vazhdimin e trajtimit me BAE gjatë shtatzënisë në doza të rekomanduara, meqë mospërmbajtja në BAE gjatë shtatzënisë mund të shpie deri në paraqitjen e krizave epileptike.
- ☐ Të këshillohen për ndërprerje të duhanit sepse është vërtetuar se duhanpirja të gratë me epilepsi është shoqëruar me risk të rritur për kontraksione premature, lindje të parakohshme krahasuar me femrat me epilepsi të cilat nuk pinë duhan.

Femrat me epilepsi të cilat janë në moshën reproduktive duhet të:

- | | |
|---|---|
| B | <ul style="list-style-type: none">• Pranojnë këshilla rreth shtatzënisë në momentin kur diagnostikohen dhe rregullisht gjatë vizitave specialistike, veçanërisht nëse ato përdorin BAE. |
| D | <ul style="list-style-type: none">• Të sigurohen që shumica e tyre do të kenë shtatzëni dhe lindje normale. |
| C | <ul style="list-style-type: none">• Të kenë diagnozën dhe trajtimin e përshtatshëm, të rishikuar nga neurologu. Përpjekje e përbashkët duhet të bëhet për të rregulluar kontrollin e krizave dhe rregullimin e BAE-ve. |
| D | <ul style="list-style-type: none">• Të jetë mirë e informuar për shtatzëninë dhe çështjet e lidhura me epilepsinë, duke përfshirë ndërprerjen e konsumimit të duhanit. |

4.7.1 Natrium Valproati

Natrium valproati është teratogjene dhe mund të shkaktojë defekte fizike të lindura të foshnjat dhe çrregullime zhvillimore në sistemin nervor të fëmijët e lindur nga nënat që marrin natrium valproat.

Për shkak të këtyre shqetësimeve dhe nevojës shoqëruese për të shmangur shtatzëninë, rekomandohet që të gjitha paciente që marrin valproat:

- T'ju tregohet dhe të qartësohet rreziku i përdorimit të acidit valproik në shtatzëni

- Nëse është e nevojshme të përdoret natrium valproati, rekomandohen kontraceptivë me efikasitet të lartë
- Të kontrollohen te neurologu së paku një herë në vit.
- ✓ Aty ku natrium valproati është i përshkruar për femrat e moshës reproduktive:
 - Duhet paraprakisht të bëhet testi i shtatzënisë (përveç në rast kur është e sigurt se nuk ekziston risku për shtatzëni).
 - Duhet të jepet doza më e vogël e mundshme.

4.7.2 Acidi Folik

Krahasuar me popullatën e përgjithshme, femrat me epilepsi që marrin BAE janë në rrezik të rritur për të pasur fëmijë me defekt të tubës neurale dhe malformacioneve tjera që janë të lidhura me metabolizmin e folateve. Prevalenca e anormaliteteve kongjenitale është më e lartë me natrium valproat se sa me BAE të tjerë dhe rritet me rritjen e numrit të BAE-ve të marrë (shih pjesën 5.6). Është evidentuar që marrja e acidit folik para shtatzënisë dhe në 12 javët e para të shtatzënisë mund ta ul incidencën e malformacioneve kongjenitale në pasardhësit e grave me epilepsi, veçanërisht atyre që marrin BAE. Disa nga antiepileptikët, veçanërisht fenitoina dhe fenobarbitoni mund të shkaktojnë efekt teratogjen përmes mekanizmave tjerë të cilët nuk janë të lidhur me acidin folik.

C Femrat me epilepsi që tentojnë të ngelin shtatzënë ose që janë në tremujorin e parë të shtatzënisë duhet të përdorin acid folik gjatë kësaj kohe për ta shmangur rrezikun e malformacioneve kongjenitale të mëdha.

D Gratë që marrin acid valproik duhet të këshillohen se acidi folik mund ta zvogëlojë mundësinë e abortit spontan.

D Dozimi i acidit folik:

400 mikrogramë në ditë për:

- ☒ femrat me epilepsi që nuk marrin BAE

5 mg në ditë për:

- ☒ femrat që janë me epilepsi që marrin BAE
- ☒ femrat që janë me epilepsi dhe që nuk marrin BAE, por kanë histori familjare ose fëmijë paraprakë me defet të tubës neurale
- ☒ Femrat me epilepsi që nuk marrin BAE, por me indeks të masës trupore

4.8 Rreziku për të trashëguar epilepsinë

Epilepsia është çrregullim heterogjen që rezulton si pasojë e faktorëve të shumtë gjenetikë dhe jogjenetikë. Çrregullimet kromozomale dhe ato të shkaktuara nga një gjen i vetëm janë shkaktarë

të rrallë. Në dekadat e fundit, është bërë zhvillim në fushën e gjenetikes së epilepsisë. Predikimi i riskut për shumicën e pacientëve dhe familjeve është bazuar në rezultatet e studimeve epidemiologjike. Nënata me epilepsi kanë mundësi më të lartë për të pasur pasardhës të afektuar me sëmundjen në krahasim me babanë me epilepsi (1.0-3.6%). Rreziku për ta trashëguar epilepsinë është më i madh te nënat me epilepsi gjenetike, se sa te ato me epilepsi simptomatike.

Mosha kur është paraqitur epilepsia te prindërit, gjithashtu mund ta parashikojë riskun e epilepsisë te pasardhësit. Prindërit tek të cilët epilepsia paraqitet para moshës 20 vjeçare, rrezikshmëria e paraqitjes së epilepsisë te pasardhësit është 2.3-6%, ndërsa tek ata me krizën e parë pas moshës 20 vjeçare rreziku është 1.0-3.6%. Nuk ka rritje të rrezikut te pasardhësit nga individët tek të cilët është paraqitur kriza epileptike pas moshës 35 vjeçare. Rreziku rritet me rritjen e numrit të familjarëve të prekur me këtë sëmundje dhe është po ashtu i rritur nëse ka ndryshime specifike në EEG në anëtarë të familjes. Epilepsia gjenetike fotosensitive trashëgohet në mënyrë autosomale dominante dhe varet nga mosha penetrimi i përgjigjes fotoparoksizmale. Epi fotosensitive ka shkallë të lartë të trashëgimisë. Te prindërit tek të cilët epilepsia fotosensitive është shfaqur në moshën 5-15 vjeçare, shkalla e penetrimit është 50%. Te familjarët e pacientit me epilepsi fokale jogjenetike, nuk ka të dhëna të rritjes së rrezikshmërisë së paraqitjes së epilepsisë. Në epilepsinë fokale gjenetike rreziku është më i madh, p.sh. tek prindërit me epilepsi nocturnale të lobit frontal autosomal dominant rreziku për t'u zhvilluar edhe te fëmija ky çrregullim mund të jetë mbi 50%, varësisht nga penetrimi.

Mendohet se te konvulsionet febrile përcillet modeli multifaktorial poligjenik i trashëgimit me mundësi më të madhe të transicionit nga nëna, dhe atë 27% është rreziku te fëmija që e ka nënën e afektuar dhe 6% nëse e ka babanë e afektuar. Studimi në bazë të popullatës indikon që 2-7% te fëmijëve me konvulsione febrile do të kenë mundësi të zhvillojnë epilepsinë me kriza jofebrile, duke shtuar se rreziku do të shtohet nëse kemi konvulsione febrile te komplikuar.

4.8.1 Avancimet e fundit gjenetike

Teknologjia e avancuar dhe bashkëpunimi ndërkombëtar kanë rezultuar në identifikimin e gjeneve të reja për epilepsitë monogjenetike dhe gjenetike komplekse si dhe për faktorët e rrezikut nga efektet anësore të BAE-ve. Është premtuese nga përparësitë mjaft të mëdha në vitet në vijim të cilat na mundësojnë parashikime më të sakta për rrezikun e trashëgimtarëve, zhvillimin e një dimensionit të ri në menaxhimin e epilepsisë.

Rikonfirmohet se në përgjithësi rreziku për zhvillimin e epilepsisë te fëmijët e prindërve me epilepsi është mjaft i vogël.

Çrregullim neurologjik kompleks i shpeshtë te nënat, që kërkon menaxhim gjatë shtatzënisë dhe studimet demografike kanë treguar se 0.7% e shtatzënave janë me epilepsi.

Këshillimet para shtatzënisë janë të rëndësishme për të gjitha femrat që vuajnë nga epilepsia dhe duhet të rishikohen nga specialisti.

Shtatzënitë të femrat me epilepsi duhet të monitorohen në Klinikën Obstetrike me qasje të gjinekologu i cili ka edukim të veçantë në çrregullimet mjekësore në shtatzëni dhe te specialist i epilepsisë.

4.8.2 Kontrollimi i krizave gjatë shtatzënisë

Te femrat me epilepsi, nuk ka të dhëna krahasuese të kualitetit të menaxhimit të krizave te femrat shtatzëna dhe atyre te cilat nuk janë shtatzëna. Evidencat sugjerojnë se në shumicën e rasteve te femrat shtatzëna me epilepsi, frekuenca e krizave gjatë shtatzënisë përmirësohet ose ngel e pandryshuar dhe 50% ose me shumë prej tyre janë pa kriza gjatë shtatzënisë.

Femrat me epilepsi që janë pa kriza për 9 muaj ose më shumë para shtatzënisë janë të prira të jene pa kriza në 84-92% gjatë shtatzënisë. Kontrollimi i krizave është më i vështirësuar te femrat me kriza fokale se sa ato me kriza te gjeneralizuara (47% krahasuar me 58.7% të përsëritjes) . Femrat që marrin politerapi gjatë shtatzënisë janë më të prira të kenë kriza krahasuar me ato që marrin monoterapi.

4.8.3 Vdekshmëria dhe sëmundjet maternale

Rreziku mbetet prezent për dëmtim dhe më rrallë për vdekje tek femrat si pasojë e krizës edhe në shtatzëni. Frekuenca e statusit epileptik në femrat me epilepsi gjatë shtatzënisë është 0.55% në 1.8%. Statusi epileptik është shoqëruar me mortalitet fetal, po ashtu edhe maternal. Nuk ka evidencë të mjaftueshme që tregon se shpeshtësia e statusit epileptik dallon te femrat me epilepsi shtatzëna dhe joshtatzëna.

D

Kontrollimi i krizave gjate shtatzënisë arrihet më lehtë te femrat tek të cilat krizat kanë qenë nën kontroll para se të mbesnin shtatzënë. Kështu që duhet të tentohet optimizimi i menaxhimit të krizave para shtatzënisë (sidomos për krizat tonikoklonike të gjeneralizuara).

V

Gruaja me epilepsi që është shtatzënë ose e cila sapo ka mbetur shtatzënë dhe që ka nevojë për hospitalizim nuk duhet të qëndrojë vetëm në dhomë.

4.8.4 Dozimi dhe monitorimi i nivelit të barnave antiepileptike në gjak tek shtatzënat

Shtatzënia përcillet me ndryshime farmakokinetike duke përfshirë rritjen e vëllimit të shpërndarjes së barnave, rritjen e metabolizmit të barnave që janë induktorë enzimatikë të mëlçisë, reduktimin e koncentrimin të albuminave në serum dhe rritjen e klirensit renal. Në shtatzëni, ka një tendencë të rënies të nivelit të BAE-ve në plazmë, sidomos te lamotrigina dhe levetiracetami, por se çfarë ndikimi ka në kontroll të krizave dhe frekuencë të tyre, është vështirë të parashikohet.

Monitorimi i vlerave të BAE-ve ne gjak gjatë shtatzënisë është i pasigurt. Niveli total i BAE-ve në plazmë mund të jetë jo i saktë dhe marrëdhënia në mes të nivelit të BAE-ve dhe kontrollit të krizave është e ndërlikuar. Monitorimi i nivelit të BAE-ve në gjak mund të jetë i dobishëm në ato raste kur dyshojmë për toksicitet dhe marrje të rregullt të terapisë së përkshkruar. Ekziston raport i drejtë në mes të koncentrimin të fenitoinës ne gjak dhe menaxhimit të mirë të krizave, andaj matja e saj është e nevojshme. Për arsye se klirensi i lamotriginës rritet në shtatzëni, monitorimi i vlerave të lamotrigines në gjak është i rëndësishëm për të rregulluar dozimin gjatë periudhës së shtatzënisë dhe pas lindjes.

D

Gjatë shtatzënisë ndryshimi i dozës se shumicës se antiepileptikëve (me përjashtim te lamotrigines dhe levetiracetamit), mund të konsiderohet vetëm nëse ka ndryshime ne frekuencë te krizave dhe dyshime ne toksicitet.

D **Profesionistët shëndetësorë duhet ta kenë parasysh se doza e lamotriginës mund të ketë nevojë për rritje gjatë shtatzënisë. Për t’iu shmangur neurotoksicitetit postpartal, lamotrigina duhet të zvogëlohet herët në puerperum.**

✓ Pasi që në shtatzëni mund të bie koncentrimi i BAE-ve në gjak, profesionistët shëndetësorë duhet ta kenë parasysh që ndoshta kanë nevojë ta rrisin dozën.

✓ Nëse vjen deri te përkeqësimi i krizave gjate shtatzënisë, duhet të merren parasysh faktorët tjerë që mund të ndikojnë në nivelin e BAE-ve në shtatzëni (p.sh.: vjellja, interaksionet në mes të ilaçeve)

✓ Për femrat shtatzëna me epilepsi, monitorimi rutinor i BAE-ve në gjak nuk është i indikuar. Sidoqoftë, matja e tyre mund të jetë e dobishme në rrethana te caktuara siç janë: rregullimi i dozës së fenitoinës, vlerësimin e përmbajtjes ndaj BAE-s dhe dyshimin në toksicitet të BAE-s.

□ Interpretimi i nivelit të BAE-s në gjak më së miri do të ishte të bëhej nga specialisti i epilepsisë.

□ Çështjet që lidhen me monitorimin e BAE-s në gjak duhet të diskutohen me pacientin.

4.8.5 Komplikimet e shtatzënisë

Të dhënat që krahasojnë komplikimet obstetrike gjatë shtatzënisë te gratë me apo pa epilepsi nuk kanë nxjerr përfundime të qarta.

Te femrat me epilepsi nuk ka të dhëna të mjaftueshme për ta mbështetur ose kontestuar:

- Riskun e shtuar për hipertension nga shtatzënia
- Riskun e shtuar për preeklampsi tek ato femra që marrin BAE.

BAE induktorët enzimatikë të mëlçisë, (shih tabelen 3) e rrisin metabolizmin e kortikosteroideve të marra për preventivë të morbiditetit respirator neonatal. Femrat që marrin BAE induktorë enzimatikë të mëlçisë, e të cilat njëkohësisht kanë nevojë për trajtim me kortikosteroide para lindjes, duhet të marrin dozë dyfish më të madhe nga ajo normale.

Rekomandimet për administrimin e vitaminës K te të porsalindurit e nënave me epilepsi, nuk dallojnë nga të gjithë të porsalindurit e tjerë dhe 1 mg IM e vitaminës K duhet të jepet pas lindjes, nëse nuk ka kunderindikacion.

D **Femrat shtatzëna me epilepsi të cilat marrin BAE induktorë enzimatikë të mëlçisë, e të cilat njëkohësisht kanë nevojë të marrin kortikosteroide para lindjes për preventivë të sëmundjeve respiratore neonatale, duhet të marrin dozë të dyfishuar nga doza standarde e betametazonit/deksametazonit (48 mg për 12-24 orë).**

D **Të porsalindurve nga nënat me epilepsi duhet t’u jepet vitaminë K, 1 mg IM pas lindjes, nëse nuk ka ndonjë kundër indikacion.**

D **Nëse ka faktorë të shtuar rreziku për sëmundje hemorragjike te i porsalinduri (p.sh. sëmundje e mëlçisë te nëna, pritet lindja e parakohshme) duhet te shqyrtohet dhënia e vitaminës K oral nënës (fitomenadione 10 mg në dite) në tremujorin e tretë të shtatzënisë**

4.9 Procesi i lindjes dhe lindja

Shumica e femrave me epilepsi lindin me rrugë normale (vaginale) dhe në termin. Stresi, dhimbja, deprivimi i gjumit, hiperventilimi dhe dehidrimi e rrisin rrezikun për kriza gjatë aktit të lindjes. Nëse ndodhë kriza epileptike toniko-klonik gjatë lindjes, mund të vjen deri te hipoksia maternale, acidoza dhe hipoksia fetale.

D Femra me epilepsi duhet të pranohet në njësinë përkatëse obstetrike, në fazat e hershme të aktit të lindjes.

Gjate aktit të lindjes, duhet të jepet kujdes me shumë vëmendje nga ana e profesionistit dhe të jetë vazhdimisht nën observim nga një mami.

Faktorët predispozues që rrisin rrezikun e krizave gjatë lindjes duhet të reduktohen sa më shumë që të jenë të mundur dhe duhet të ulet pragu për administrim të anestezionit epidural.

D **BAE-të orale të përshkruara nga specialistit për pacienten, duhet të vazhdohet të jepen gjatë lindjes dhe në periudhën postnatale. Duhet të bëhet përpjekja e marrjes së rregullt të secilës dozë të BAE-ve nga ana e pacientes. Te femrat me epilepsi që nuk janë në gjendje t'i marrin BAE-të me rrugë orale, BAE-të mund të jepen me rrugë tjera.**

4.9.1 Krizat gjatë periudhës së lindjes

Përafërsisht 3.5-5% e grave me epilepsi mund të kenë kriza gjatë periudhës së lindjes dhe vetë lindjes. Intrapartum krizat janë më të shpeshta tek ato femra që kanë kriza antenatale dhe ndodhin më shpesh te femrat me kriza të gjeneralizuara primare se sa te femrat me kriza fokale. Nuk ka hulumtime klinike për përzgjedhjen e trajtimit emergjent të intrapartum krizave për femrat me epilepsi. Nëse kriza persiston, duhet të menaxhohet si status epileptik.

D **Krizat intrapartale të gjeneralizuara toniko-klonike, të cilat nuk janë të shkaktuara nga eklampsia, duhet të ndërpriten sa më shpejt.**

☐ Nëse kriza persiston duhet të menaxhohet si për status epileptik

☐ Rruga ajrore dhe oksigjenimi duhet të monitorohen vazhdimisht.

✓ Nëse mendohet se kriza gjatë periudhës së lindjes është si pasojë e eklampsisë, duhet të jepet ngadalë IV në bolus 4 gram magnez sulfat për 5 minuta, i përcjellë me 1 gram/orë për 24 orët e ardhshme, krahas dhënies së midazolamit, lorazepamit ose diazepamit.

✓ Pas krizës toniko-klonik të gjeneralizuar gjatë aktit të lindjes (pa marrë parasysh etiologjinë), lindja duhet të përshpejtohet nëse gjendja e nënës është stabile. Neonatologu duhet të jetë në dispozicion.

4.9.2 Indukimi i lindjes

Induksioni i lindjes duhet të ofrohet te femrat me epilepsi sipas indikacioneve standarde obstetrike. Eklampsia, në vetvete, nuk është indikacion për induksion të lindjes dhe nuk ka të dhëna që tregojnë se induksioni i

lindjes është i lidhur me përfundimin më të mirë të shtatzënisë te femrat me epilepsi. Megjithatë, mund të jetë e arsyeshme të konsiderohet induksioni te femrat me epilepsi me persistim të krizave në termin.

▢ Te femrat me epilepsi, induksioni i lindjes duhet të ofrohet sipas indikacioneve standarde obstetrike.

4.9.3 Prerja cezariane

Epilepsia nuk është indikacion për prerje cezariane dhe nuk ka dëshmi që tregojnë se prerja cezariane është e lidhur me përfundimin më të mirë të shtatzënisë te femrat me epilepsi. Lindja me prerje cezariane elektive, megjithatë, mund të jetë e arsyeshme te femrat me kriza të shpeshta toniko-klonike ose kriza fokale të prolonguara kah fundi i shtatzënisë.



Të qenët me epilepsi nuk është indikacion për lindje me prerje cezariane. Prerjet cezariane të përzgjedhura, duhet të merren parasysh nëse kanë qenë prezente krizat toniko-klonike të shpeshta ose krizat fokale të prolonguara gjatë tremujorit të tretë të shtatzënisë, në mënyrë që të evitohen përfundimet e padëshiruara të mundshme të krizave intrapartale.

4.9.4 Hemoragjitë obstetrike

Evidenca se femrat me epilepsi janë apo jo me rrezik të rritur për komplikimet me gjakderdhje është jokonsistente. Rishikimet sistematike të literaturës tregojnë se nuk ka rrezik të rritur, por në studimet e bazuara në popullatë kemi rritje të rrezikut për hemorragji pas lindjes te femrat me epilepsi krahasuar me ato pa epilepsi, sidomos te ato që marrin BAE. Janë të nevojshme hulumtime të reja për hemorragjinë postpartale tek femrat me epilepsi.

4.9.5 Prognoza e fetusit dhe neonatusit

Shumica e grave me epilepsi mund të kenë frekuencë të pandryshuar apo të përmirësuar të krizave gjatë shtatzënisë edhe pse më shumë se 1/3 do të përjetojnë rritje të frekuencës së krizave. Kjo rritje mund të jetë pasojë e shume faktorëve që indukojnë ndryshimet në farmakokinetikën e BAE-ve dhe bindjes së varfër të pacientit ndaj trajtimit sepse duhet të merret parasysh teratogjeniteti. Efekti afatgjatë i krizave maternale në fetus nuk është miri i vendosur, edhe pse teorikisht hipoksia dhe acidoza që ndodhin gjatë krizave mund të kenë efekte të dëmshme në fetus, sidomos nëse krizat janë të shpeshta dhe të zgjatura.



Femrat shtatzëna me epilepsi duhet të vetëdijesohen për rrezikun që krizat e pakontrolluara shkaktojnë te vetë ato si dhe te fetusit.

4.9.6 Rreziqet për fetusin nga barnat antiepileptike

Epilepsia është e shpeshtë te femrat e moshës fertile dhe ekspozimi i fetusit në BAE ndodh përafërsisht 1 në 250 shtatzëni.

Femrat me epilepsi kanë rrezik më të madh për të lindur fëmijë me malformacione kongjenitale se sa ato pa epilepsi. Epilepsia e patrajtuar nuk shoqërohet me rrezik të rritur për malformacione kongjenitale, por malformacionet kongjenitale ndodhin më shpesh te shtatzënat e trajtuara me BAE.



Një vlerësim i hollësishëm i anatomisë së fetusit për të zbuluar anomalitë kongjenitale të fetusit duhet t'ju ofrohet të gjitha grave shtatzëna me epilepsi në javët 18-20 të gestacionit.

4.9.7 Rreziket për fetusin nga monoterapia me antiepileptik

Normat e raportuara të malformacioneve kongjenitale të lidhura me monoterapitë e ndryshme me BAE-të ndryshojnë nga studimi në studim dhe qasjet e ndryshme metodologjike e bëjnë të vështirë krahasimin midis studimeve. Sidoqoftë, normat janë vazhdimisht më të larta për natrium valproatin se sa për antiepileptikët tjerë (shiko Tabelën 4).

Tabela 4: Rreziku absolut për keqformimime kongjenitale nga monoterapia me BAE

BAE	Rreziku për malformacione kongjenitale
*Natrium valproati	11.3% ²⁶² 10.7% ³¹² 8.9% ³¹⁴ 7.5% ³¹⁵ 6.3% ³¹⁶ 6.2% ²⁶³
*Karbamazepina	5.2% ³¹⁶ 4.6% ³¹² 3.3% ³¹⁷ 3.0% ²⁶² 2.2% ³¹⁸
Fenitoina	7.4% ³¹² 3.7% ³¹⁸ 2.9% ³¹⁶
*Lamotrigina	5.4% ³¹⁹ 5.2% ³¹⁶ 3.2% ³¹⁸ 2.9% ³¹² 2.2% ³²⁰ 1.9% ²⁶²
Gabapentina	4.1% ³²¹
Topiramati	4.8% ³¹³ 4.3% ³²² 3.1% ³¹⁶

Levetiracetami	0.7% ³²³ 0.0% ³²⁴
* Për monoterapië me lamotiginë, natrium valproat dhe karbamazepinë, ka evidence që sugjeron se rreziku për teratogjenitet rritet me rritjen e dozës. ^{318, 325, 326}	

Aktualisht nuk ka evidencë të mjaftueshme në të cilën mund të bazohemi për rrezikun teratogjenik nga monoterapia me vigabatrinë, etosuksimid, tiagabinë, pregabalina, zonisamidi, rufinamidi, lakosamidi dhe perampaneli gjatë shtatzënisë.

Natrium Valproati

Rreziku teratogjenik nga përdorimi i natrium valproatit është më i lartë se nga përdorimi i antiepileptikëve tjerë, qoftë si mono- apo politerapi (*shiko seksionin 5.6.4*). Efekti teratogjenik i natrium valproatit varet nga doza dhe është më i madh për dozat ditore mbi 1100 mg. Shkalla e lartë e malformacioneve kongjenitale të shoqëruara nga ekspozimi prenatal ndaj natrium valproatit ka më shumë gjasë të jetë nga doza totale ditore, se sa nga koncentrimi në serum. Përshkrimi i natrium valproatit me lirim të kontrolluar apo administrimi i tij në disa doza të ndara, nuk e ul rrezikun për malformacione kongjenitale.

D **Gratë me epilepsi duhet të informohen se natrium valproati shoqërohet me një shkallë më të lartë teratogjeniteti në krahasim me ilaçet e tjera antiepileptike.**

□ Kudo që të jetë e mundur, natrium valproati duhet të shmangët gjatë shtatzënisë.

✓ Për gratë me potencial të lindjes së fëmijëve, veçanërisht ato gra që mendojnë për shtatzëni, barnat e tjera antiepileptike duhet të merren parasysh karshi preferencës për natrium valproat. Sidoqoftë, natrium valproati mund të jetë bari i vetëm efektiv antiepileptik për disa gra dhe kjo nuk duhet të parandalojë përdorimin e tij.

✓ Duke pasur parasysh morbiditetin dhe rreziqet e vdekshmërisë të shoqëruara me krizat epileptike (përfshirë SUDEP-in), asnjë bari antiepileptik nuk duhet të ndërpritet gjatë shtatzënisë, përveç nëse kjo është diskutuar me një specialist të epilepsisë.

Malformacionet kongjenitale specifike

Malformacionet kongjenitale më të zakonshme që lidhen me BAE-të janë defektet e tubit neural (natrium valproati 3%, karbamazepina 1%), defektet kardiovaskulare, çarjet orale dhe defektet e traktit urinar. Teratogjeniteti me karbamazepinë duket se është relativisht specifik për spina bifida të fetusit, megjithëse rreziqet janë më të ulta se me natrium valproat. Sidoqoftë, ka prova kundërshtuese në lidhje me këtë ndërlidhje. Në vitin 2011, Administrata e Ushqimit dhe Barnave e SHBA-së lëshoi një paralajmërim për rritjen e rrezikut të çarjeve orofaciale të lidhura me përdorimin e topiramatit në shtatzëni, edhe pse prova të kufizuara janë në dispozicion për të konfirmuar ose hedhur poshtë këtë shoqërim, me studime që arrijnë në përfundime të ndryshme. Monoterapia me lamotiginë nuk duket se shoqërohet me një rrezik të shtuar të çarjeve të izoluara orofaciale krahasuar me malformacionet kongjenitale të tjera.

Terapia me ilaçe antiepileptike në shtatzëni gjithashtu e rrit rrezikun e keqformimeve të vogla duke përfshirë hipertelorizmin, palosjet epikantike dhe hipoplazinë e gishtave. Monoterapia me natrium valproati dhe karbamazepinë, por jo fenitoinë, klonazepam, lamotiginë ose gabapentinë, është treguar se shoqërohet me një ulje

të ndjeshme të perimetrit të kokës të neonatusi por jo mikrocefali (> 2 devijime standarde nën perimetrimin mesatar të kokës).

Sindromat antikonvulzuese fetale

Sindromat antikonvulzuese fetale, që përmbajnë paraqitje tipike dismorfike kraniofaciale dhe një shumëllojshmëri të anomalive muskulore-skeletore, janë përshkruar si të shoqëruara me trajtimin me BAE-të në shtatzëni. Edhe pse barnat individuale janë shoqëruar me modele specifike, ka mbivendosje, dhe faktorët gjenetikë mund të ndikojnë në ndjeshmërinë.

4.9.8 Rreziku për fetusin nga përdorimi i politerapisë me barna antiepileptike

Politerapia bart një rrezik shumë më të lartë të malformacioneve kongjenitale se sa monoterapia (shiko seksionin 5.6.3) - deri në 24% në gratë që marrin katër BAE. Studimet e politerapive përfshirë natrium valproatin kanë raportuar shkallët e malformacioneve kongjenitale të politerapia natrium valproat/lamotriginë në 9.1%, 9.6%, 10.7%.

- Politerapia natrium valproat/karbamazepinë, 8.8%, 10.7%.

Regjimet e politerapisë me lamotriginë që nuk përmbajnë natrium valproat shoqërohen me një shkallë të ulët të teratogjenitetit (2.8%, 2.9%).

Politerapia me BAE-të ka më shumë të ngjarë të rezultojë në mikrocefali, megjithëse provat sugjerojnë se kjo nuk ndikon në rezultatet e neurozhvillimit të fëmijëve në moshën 3 vjeç.

D **Gratë me epilepsi duhet të jenë të informuara se regjimet e politerapisë me antiepileptikë përfshirë natrium valproatin shoqërohen me norma më të larta të keqformimeve kongjenitale në krahasim me regjimet që nuk përfshijnë natrium valproatin.**

✓ Kurdo që të jetë e mundur, duhet të shmanget regjimi me politerapi antiepileptike, përfshirë natrium valproatin, tek gratë me potencial për lindjen e fëmijëve për shkak të rritjes së rrezikut të keqformimeve kongjenitale.

4.9.9 Rreziku i rishfaqjes së malformacioneve kongjenitale

Rreziku i malformacioneve kongjenitale tek gratë me epilepsi pa histori të këtyre malformacioneve është 9.8%. Ky rrezik rritet në 16.8-35.7% nëse ka histori në një fëmijë të mëparshëm, dhe 50% nëse dy fëmijë të mëparshëm janë prekur. Ekziston një prirje që rreziqet të jenë më të larta për gratë të ekspozuara ndaj natrium valproatit dhe topiramatit, por jo monoterapive të tjera. Rreziqet janë gjithashtu më të larta për regjimet e politerapisë ku doza e BAE-ve ishte rritur pas shtatzënësisë së parë.

✓ Çdo grua me epilepsi që ka lindur fëmijë me një keqformim kongjenital gjatë marrjes së një ilaçi antiepileptik duhet t'i ofrohet rishikim nga një mjek obstetër dhe një specialist i epilepsisë para çdo shtatzënie në të ardhmen

4.9.10 Pasojat perinatale

Shumica e grave me epilepsi do të lindin fëmijë të shëndetshëm në afat normal. Sidoqoftë, ekzistojnë disa prova që epilepsia mund të shoqërohet me rezultate të pafavorshme perinatale, veçanërisht për gratë që marrin BAE.

Provat për të përcaktuar nëse epilepsia është e lidhur apo jo me një rrezik të rritur të lindjes së frytit të vdekur dhe vdekje neonatale është e kufizuar, megjithëse një përmbledhje sistematike arriti në përfundimin se ndoshta nuk ka ndonjë rrezik thelbësisht të rritur të vdekshmërisë perinatale në pasardhësit e grave me epilepsi.¹ Një studim i madh danez nuk gjeti asnjë lidhje të përgjithshme midis përdorimit të BAE-ve gjatë shtatzënisë dhe abortit spontan ose lindjes së frytit të vdekur, megjithëse saktësia statistikore e kësaj të fundit ishte e ulët.

Në gratë me epilepsi që marrin BAE, rreziku për të pasur një të mitur për moshën gestacionale është dyfishi i nivelit të pritshëm në popullatën e përgjithshme të obstetrikës, por ndikimi i BAE-ve të ndryshme nuk dihet. Nuk ka prova të mjaftueshme për të mbështetur përdorimin e skanimit rutinë të ultrazërit në tremujorin e tretë të shtatzënisë për të zbuluar një fetus të mitur për moshën gestacionale, megjithatë, nëse për një fetus të tillë dyshohet klinikisht, duhet të bëhet një skanim me ultratingull për të vlerësuar biometrinë e fetusit. Nëse një fetus i tillë identifikohet në një grua me epilepsi, përdorimi i BAE-ve duhet të konsiderohet si një faktor potencial etiologjik.

Pasardhësit e grave me epilepsi që marrin BAE janë dy herë më të prira se sa pritej të kishin një rezultat Apgar në minutën e parë prej <7.

Nuk ka prova të mjaftueshme për të konkluduar nëse pasardhësit e grave me epilepsi janë në rrezik të shtuar të distresit respirator, kufizimit të rritjes intrauterine dhe pranimit në njësinë e kujdesit intensiv neonatal.

Kërkime të mëtejshme janë të nevojshme për të siguruar informacione përfundimtare mbi rezultatet perinatale për gratë me epilepsi që marrin barna antiepileptike, veçanërisht rezultatet perinatale për barna specifike antiepileptike.

C Gratë me epilepsi duhet të sigurohen që barnat antiepileptike nuk rrisin rrezikun e abortit spontan dhe lindjes së frytit të vdekur

4.9.11 Pasojat në fëmijëri

Nuk ka asnjë provë që epilepsia e patrajtuar te nëna është e lidhur me dëmtimin e zhvillimit kognitiv në pasardhësit.

Sidoqoftë, ka prova që sugjerojnë se pasardhësit e grave me epilepsi që marrin BAE janë në rrezik të rritur për rezultate të dobëta kognitive, megjithëse provat për të cilat BAE-të rrisin rrezikun janë jokonsistente.

Disa studime sugjerojnë që monoterapia me karbamazepinë nuk e rrit rrezikun për rezultate të dobëta kognitive në krahasim me kontrollet e paekspozuara, por që monoterapia me valpropat, fenitoinë dhe fenobarbital shoqërohet me një rrezik të shtuar. Një studim i ardhshëm në disa qendra që vlerëson koeficientin e inteligjencës në moshën 6 vjeç në 224 fëmijë të lindur nga gratë që marrin karbamazepinë, lamotiginë, fenitoinë ose natrium valproat, raportuan se koeficienti i inteligjencës ishte dukshëm më i ulët

pas ekspozimit ndaj natrium valproatit (me një lidhje të varur nga doza) se sa me BAE-të e tjera, me aftësitë e kujtesës dhe verbal janë probleme të veçanta (shiko seksionin 5.2.1).

Rezultate të tjera të pafavorshme që kanë qenë të lidhura me BAE-të përfshijnë ngecjen në aftësinë e komunikimit verbal tek fëmijët, të shoqëruar me ekspozimin e fetusit ndaj natrium valproatit, dëmtimet neurozhvillimore te infantët që i ekspozohen natrium valproatit apo karbamazepinës por jo lamotriginës dhe çrregullimi i spektrit autik dhe autizmit të fëmijëve në fëmijët e ekspozuar ndaj natrium valproatit në periudhën prenatale. Sidoqoftë, nuk ka prova të mjaftueshme për të dhënë rekomandime në lidhje me trajtimin me ndonjë BAE specifik ose kombinim të BAE-ve.

- ✓ Për gratë me epilepsi që kërkojnë trajtim me barna antiepileptike gjatë shtatzënisë, rreziqet relative të krizave epileptike dhe rreziqet e problemeve fetale, neonatale dhe fëmijërore duhet të diskutohen.
- ✓ Mund të merret në konsideratë tërheqja e barnave antiepileptike para mbetjes shtatzënë nëse rrethanat janë të favorshme. Vendimi duhet të merret vetëm nëse epilepsia është në remision, rreziku i krizave epileptike të përsëritura është i ulët dhe gruaja është e vetëdijshme për pasojat e krizave epileptike të përsëritura.
- ✓ Kur është e mundur, një grua duhet të trajtohet me dozën më të ulët efektive të një BAE të përshtatshme për sindromën e saj të epilepsisë. Nëse ajo ka një kontroll të mirë të krizave epileptike dhe është tashmë shtatzënë, ka shumë pak mundësi për të fituar duke ndryshuar antiepileptikët e saj

4.9.12 Këshillat për nënat pas lindjes

Pas lindjes, ndryshimet fiziologjike të shoqëruara me shtatzëninë gradualisht zvogëlohen dhe niveli i antiepileptikëve në gjak mund të rritet. Nëse dozimi i antiepileptikëve ishte rritur në shtatzëni, kjo mund të çojë në toksicitet pas lindjes dhe dozimi mund të duhet të zvogëlohet në këtë kohë.

Kujdesi për një fëmijë të ri shpesh shoqërohet me lodhje dhe privim të gjumit, të dyja mund të provokojnë krizë epileptik. Provat sugjerojnë që tre ditët e para pas lindjes shoqërohen me një rrezik më të lartë të krizave epileptike. Edhe pse dëmtimet tek foshnjat nga krizat epileptike të nënës mendohet se janë jo të zakonshme, foshnjat e grave me epilepsi, veçanërisht nënat me epilepsi mioklonike, janë në rrezik. Larjet e foshnjës janë potencialisht të rrezikshme nëse nëna ka kriza epileptike të shoqëruara me humbje të vetëdijes.

Kontrolli pas lindjes ofron një mundësi për të ekzaminuar foshnjën për çdo anomali.

- ✓ Të gjitha gratë shtatzëna me epilepsi duhet të inkurajohen të planifikojnë përpara lindjes së fëmijës së tyre.
- ✓ Kur kontrolli i krizave epileptike është i dobët dhe/ose faktorët socialë kanë potencialin të ndikojnë negativisht në rezultatet, një plan i menaxhimit të kujdesit duhet të merret në konsideratë para lindjes. Duhet të sigurohet që profesionistët e shëndetit, si në komunitet ashtu edhe në kujdesin sekondar, janë të vetëdijshëm për rreziqet e mundshme për gruan dhe foshnjën e saj..

- ✓ Këshillë duhet t'u jepet prindërve/kujdestarëve të rinj për sigurinë, veçanërisht në lidhje me ushqyerjen me gji dhe përkujdesjen ndaj fëmijës.
- ✓ Pas lindjes, duhet të bëhet një rishikim i terapisë antiepileptike të nënës.
Këshillat në lidhje me kontracepsionin, nevojën për planifikimin e shtatzënive në të ardhmen, kërkesat e acidit folik dhe rreziqet që lidhen me BAE-të në shtatzëni duhet të ofrohen në vizitën pas lindjes.
- ✓ Mbështetje shtesë duhet të jetë e disponueshme për nënat që kanë një aftësi të kufizuar fizike ose mësimore.

4.9.13 Kontracepsioni pas lindjes

Këshillat kontraceptive pas lindjes ndihmojnë gratë për të planifikuar shtatzënitë në të ardhmen dhe kontracepsioni i besueshëm duhet të diskutohet herët në periudhën pas lindjes (shiko seksionin 5.1). Intervalet e interpretimit të më pak se gjashtë muajve janë shoqëruar me një rrezik të rritur të rezultateve negative perinatale. Periudha e shkurtër ndërmjet shtatzënive gjithashtu rrit rreziqet për shëndetin e nënës, për këtë arsye shtyrja e shtatzënive për të ardhmen mund të jetë e dobishme për sa i përket shëndetit.

- ✓ Ashtu si me të gjitha gratë që ndjekin lindjen, këshillat në kohë duhet t'u jepen atyre me epilepsi në lidhje me kontracepsionin.
Kontracepsioni oral vetëm me progesteron, i cili shpesh është metoda kontraceptive e zgjedhjes tek gratë me gjidhënie, është e kundër ndikuar pas lindjes tek gratë me epilepsi që marrin antiepileptikë nxitës të enzimës hepatike, pasi këto rritin metabolizmin e progesteronit.

4.9.14 Këshilla rreth gjidhënjes

Përqendrimet e antiepileptikëve në plazmën e foshnjave që ushqehen me gji janë përgjithësisht më të ulëta se in utero, nëse foshnja ka lindur e shëndetshme dhe afër afatit. Megjithatë antiepileptikët kalojnë në qumështin e gjirit në nivele të ndryshme, nuk ka prova të qëndrueshme për të treguar akumulimin e ndonjë antiepileptiku në të porsalindurit që ushqehen me gji nga nëna me epilepsi. Të dhënat sugjerojnë depërtim të mundshëm në qumështin e gjirit të primidonit dhe levetiracetamit në sasi që mund të kenë rëndësi klinike, depërtim të mundshëm të gabapentinës, lamotriginës dhe topiramatis, dhe mbase nuk ka depërtim në sasi me rëndësi klinike të valproatis, fenobarbitalit, fenitoinës dhe karbamazepinës. Ushqyerja me gji dhe ndërprerja e mëvonshme zakonisht lejojnë një tërheqje graduale zakonisht pa sekuela negative për foshnjën.

Akumulimi i antiepileptikëve mund të ndodhë për shkak të mekanizmave të papjekur për eliminimin e barnave dhe për këtë arsye, rekomandohet monitorim i ngushtë, sidomos nëse foshnja ka lindur para kohe, ikterik, ose nëse nëna ka filluar të marrë antiepileptikë vonë në shtatzëni ose pas lindjes. Mund të ekzistojë gjithashtu një rrezik nga toksiciteti në foshnjën që ushqehet me gji nëse nëna është me një dozë të lartë të antiepileptikëve ose politerapisë. Prindërit duhet të jenë të vetëdijshëm për shenjat e toksicitetit në foshnja dhe të inkurajohen të kërkojnë këshilla mjekësore nëse ndodhin këto.

- ✓ Të gjitha nënat duhet të inkurajohen për gjidhënie dhe të marrin mbështetje nga kujdestari i tyre shëndetësor, mamia dhe mjeku i përgjithshëm.
- D Prindërit duhet të jenë të vetëdijshëm për shenjat e toksicitetit në foshnjat e grave me gjidhënie që marrin barna antiepileptike. Mundësia e qetësimit duhet të merret në konsideratë tek foshnjat e nënave që marrin barna me dozë të lartë antiepileptiku,**

politerapi, ose regjime duke përfshirë primidonin*, levetiracetamin, gabapentinën, lamotriginën dhe topiramatin.

4.9.15 Menopauza dhe epilepsia

Informacioni në lidhje me efektet e menopauzës në epilepsi është i kufizuar. Në një studim në 68 gra me epilepsi, menopauza ndodhi 3-4 vjet më parë në pacientët me më shumë se një krizë epileptik në muaj, të pavarur nga faktorët e tjerë. Ekzistojnë disa prova që sugjerojnë se frekuenca e krizave epileptike mund të ndryshojë në gratë para menopauzës, ndoshta për shkak të ndryshimit të përqendrimeve të estrogjenit dhe disa gra përjetojnë një rritje të krizave epileptike në këtë kohë. Osteoporoza tek femrat me antiepileptik, në fazën e menopauzës kërkon kujdes të veçantë.

Të dhënat në lidhje me terapinë për zëvendësimin e hormoneve dhe krizave epileptike janë konfliktuale. Kjo terapi mund ta përmirësojë kontrollin e krizave epileptike në ata që më parë kanë përjetuar epilepsi katameniale (kriza epileptike me menstruacione), por mund të shoqërohet me rritje të frekuencës së krizave epileptike në të tjerët. Një studim i vogël zbuloi se terapia që përmbante kombinimin e estrogjeneve të konjuguara të kuajve dhe medroksiprogesteron acetatin u shoqërua me përqendrim të krizave epileptike dhe me ulje të përqendrimit të lamotriginës.

Antiepileptikët që nxisin enzimën (shiko Tabelën 3) zvogëlojnë efikasitetin e dozave standarde të terapisë zëvendësuese hormonale. Kërkohet hulumtim i mëtejshëm mbi menopauzën te gratë me epilepsi.

D Gratë duhet të jenë të vetëdijshme që manifestimi i krizave epileptike mund të ndryshojë rreth menopauzës.

Terapia për zëvendësimin e hormoneve duhet të përshkruhet për të njëjtat indikacione si në gratë që nuk kanë epilepsi.

4.10 Komorbiditetet psikiatrike

Komorbiditetet psikiatrike te personat me epilepsi janë të shpeshta, por mund të mbesin të padiagnostikuara dhe të patrajuara. Studime të mëdha epidemiologjike raportojnë rritje të shkallës së komorbiditeteve psikiatrike te personat me epilepsi krahasuar me popullatën në përgjithësi dhe krahasuar me pacientët me sëmundje të tjera kronike; këto studime flasin për një shkallë depresioni prej 36.5% te personat me epilepsi krahasuar me 27.8% te pacientët me astmë dhe 11.6% te popullata grup kontrolli.

Depresioni madhor është komorbiditeti më i shpeshtë psikiatrik te personat me epilepsi me shkallë raportimi rreth 24%. Kjo paraqet një ngarkesë sinjifikante për pacientët, familjet e tyre dhe sistemin shëndetësor.

Është raportuar për shkallë të suicitit tek personat me epilepsi tri herë më shumë se sa tek popullata në përgjithësi, një studim tregon që suicidi ishte 13 herë më i shpeshtë te pacientët me epilepsi të cilët kanë edhe komorbiditete psikiatrike.

Psikoza te personat me epilepsi mund të prezantohet si gjendje kronike apo mund të jetë me natyrë episodike; kanë lidhshmëri direkte në kriza epileptike. Rishikimet sistematike tregojnë që 6% e pacientëve mund t'i kenë çrregullimet psikotike si gjendje komorbide, e kjo mund të shkojë deri në 7% te personat me epilepsi temporale.

Antidepressantët, sidomos SSRI, janë treguar të sigurt në përdorim te pacientët me epilepsi dhe depresion komorbid.

Problemet kognitive te personat me epilepsi më së shumti përfshijnë të mësuarit, kujtesën dhe funksionet ekzekutive (planifikimin, organizimin). Në një studim me 700 pacientë me epilepsi, 54% kishin probleme me kujtesën. Deficitet specifike të kujtesës te epilepsia përfshijnë harresën e përshpejtuar, dëmtimet e kujtesës afatgjatë dhe amnezinë transitorë epileptike.

Problemet me kujtesën dhe vëmendjen mund të identifikohen duke përdorur mjete kognitive skringu si “Addenbrook’s Cognitive Assessment (version i tretë)”, edhe pse nuk janë specifike për pacientët me epilepsi. Kur nevojitet qasje më e detajuar neuropsikologjike, kjo duhet të bëhet në klinika te specializuara neuropsikologjike.

Gjumi dhe epilepsia kanë ndërveprime reciproke: nga njëra anë gjumi mund të jetë nxitës për kriza në disa forma të epilepsisë, nga ana tjetër krizat e epileptike dhe barnat antiepileptike çrregullojnë gjumin normal, duke i kontribuar morbiditetit të epilepsia. Gjithashtu, diferencimi i çrregullimeve epileptike të gjumit nga krizat epileptike mund të jetë i vështirë dhe mund të kërkojë hulumtim specialistik. Të dhënat observacionale sugjerojnë që deprivimi i gjumit mund t’i precipitojë krizat epileptike te personat me epilepsi, sikurse aktivitetin jonormal në EEG. Ky efekt është më i shprehur te sindromat gjenetike epileptike dhe më pak te epilepsitë fokale. Po ashtu ka të dhëna që sugjerojnë që personat me kriza konvulsive nokturne frekvente kanë rrezik të shtuar për SUDEP, në rreth 60% të rasteve SUDEP ndodh gjatë gjumit.

D

Skriningu për depresion dhe tendenca suicidale duhet të konsiderohet te të gjithë pacientët me epilepsi.

NDDI-E, HADS-D, BDI-II apo PHQ-2 mund të përdoren për skringun e depresionit te adultët me depresion dhe epilepsi.



Kur skringu identifikon prezencën e komorbiditetit të mundshëm psikiatrik, personat me epilepsi duhet të referohen në qendra të specializuara të shëndetit mendor.



Mjetet e skringut të përdorura nga profesionistët shëndetësorë duhet të jenë lehtë të administrueshme dhe lehtë të kuptueshme.



Edhe pse jo me specifitet të validuar për përdorim në epilepsi, mjetet e skringut si “Glasgow Anxiety Scale” apo “Glasgow Depression Scale for People” për njerezit me aftësi të kufizuara, duhet të përdoren te pacientët me aftësi të kufizuara intelektuale.



Vlerësimi i anksozitetit dhe depresionit duhet të konsiderohet si pjesë e qasjes multidisciplinare – pacienti në qendër të kujdesit.



Trajtimi i anksozitetit dhe depresionit duhet të jetë relevant, duke pasur parasysh qasjen multidisciplinare-pacienti në qendër të kujdesit.

D

Trajtimi me barna antidepressive duhet të vije në konsiderim te pacientët me epilepsi dhe depresion komorbid.



Personat me epilepsi, kryesisht ata me epilepsi gjenetike, duhet të informohen që deprivimi i gjumit mund t’ua precipitojë krizat epileptike dhe duhet inkurajuar që të flenë mjaftueshëm me cikël të rregullt gjumë/zgjim.

- ✓ Personat me kriza nocturne duhet këshilluar rreh rrezikut të shtuar për SUDEP, si pjesë e këshillimeve rreth rreziqeve për epilepsi dhe masave preventive.

4.11 Vdekshmëria

Studimet nga e gjithë bota flasin për vdekje të parakohshme të adultët me epilepsi krahasuar me popullatën e gjerë, me një shkallë mortaliteti të standardizuar. Shumica e këtyre vdekjeve ndodhin te personat nën 55 vjeç. Një studim i gjithë popullatës në Skandinavi raporton një moshë mesatare të vdekjeve rreth 34.5 vite (21-44 vjet) me OR prej 11.0 për vdekje të parakohshme të personat me epilepsi.

Vdekjet e parakohshme në epilepsi kanë shkaqe të ndryshme përfshirë abuzimin me alkool, rrëzimet, aksidentet, dozimin e barnave.

Shkak tjetër i rëndësishëm i vdekjes së parakohshme është suicidi. Studimet tregojnë për një shkallë të sucidit të pacientet me epilepsi tri herë më të lartë sesa në popullatën në përgjithësi, me rritje të mëtejme të kësaj shkalle te personat me epilepsi dhe komorbiditete psikiatrike.

4.11.1 SUDEP

Nga të gjitha shkaqet e vdekjes së parakohshme të personat me epilepsi, SUDEP-i merr vëmendjen më të madhe sepse ka shfaqje të papritur. Definohet si vdekje e papritur, e befasishme, jotraumatike, e një personi me epilepsi me apo pa kriza epileptike, përjashtuar statusin epileptik, dhe në autopsi nuk gjenden shkaqe strukturale apo toksike.

Incidenca e SUDEP-it varet nga popullata e studiuar dhe metodologjia e studiuar. Studimet e bazuara në komunitet kanë një risk më të ulët të anshmërisë dhe japin një incidence ndërmjet 0.09 dhe 0.35/1000 pacient në vit. Studimet në popullatën prevalente japin një incidence 0.9 dhe 2.3/1000 pacient në vit. Mekanizimi i SUDEP-it nuk është i qartë. Një studim raporton 16 raste të SUDEP-it (14 nga të cilat kanë ndodhur natën) të përcjella me video EEG, tregohet që vdekjet kanë ndodhur pas krizave toniko-klonike të gjeneralizuara gjatë gjumit. Faza postiktale shoqërohet me takipne, bradikardi apo takikardi, pasuar nga apnea dhe asistolia terminale. Autorët konkludojnë që SUDEP-i ndodh pas krizave toniko-klonike të gjeneralizuara për shkak të çrregullimit të rëndë qendror të funksioneve kardiake dhe respiratore.

B Profesionistët shëndetësorë dhe pacientët duhet të kenë qellim ndërprerjen e krizave dhe reduktimin e riskut për SUDEP.

D Disiplina e marrjes së barnave antiepileptike duhet të respektohet në tërësi dhe pacienti të pyetet për efektet anësore, me qellim të reduktimit të mortalitetit dhe morbiditetit.

- ✓ Pacientët e hospitalizuar në klinikë për të realizuar video-EEG, të cilëve duhet t'u ndërpritet terapia antiepileptike për provokimin e krizave, duhet të njoftohen për rrezikun e SUDEP-it edhe pse ai është shumë i ulët.

- ☐ Do të ishte e përshtatshme që te këto raste, krahas video-EEG-së të bëhet edhe monitorimi i faturimit të oksigjenit dhe EKG-së.

- ☐ Qendra për video-EEG duhet të ketë staf të përgatitur që të veprojnë në rast se pacienti bëhet apneik apo nëse ndodhë arresti kardiak

D

Këshillimi për SUDEP-in duhet të bëhet te pacientet me epilepsi në një kohë të përshtatshme për pacientin nga një profesionist shëndetësor adekuat (neurolog, mjek me interes në epilepsi, apo infermiere e specializuar për epilepsi).

4.12 Nivelet organizative shëndetësore dhe epilepsia

Tabela 7: Komponentët kryesore për shërbimin e pacientëve me epilepsi në nivelet e ndryshme të kujdesit shëndetësor në Kosovë.

Lloji i shërbimit	Të nevojshme
Kujdesi primar shëndetësor	Mjek i përgjithshëm, specialist i mjekësisë familjare që referon pacientët me kriza të vetëdijes apo epilepsi për menaxhim në qendrat e nivelit sekondar apo terciar.
Kujdesi sekondar shëndetësor	Specialistë të neurologjisë, repart për trajtimin e sëmundjeve neurologjike. EEG laborator, TK-ja/MRI-ja.
Kujdesi terciar shëndetësor	Specialistë të neurologjisë, repart për trajtimin e sëmundjeve neurologjike. EEG laborator, MRI-ja (që interpretohet nga specialist Neuroradiolog). Monitorimi afatgjatë me EEG me EEG duke përfshirë polysomnografinë. Në të ardhmen të planifikohet për facilitetet e nevojshme për evaluimin e pacientëve me epilepsi refraktare dhe intervenime kirurgjikale te pacientët me epilepsi (SPECT, MRI, PET).

4.13 Si të informohet pacienti dhe familja mbi epilepsinë

Në këtë pjesë trajtohen çështjet për të cilat më së shumti brengosen pacientët dhe familjarët e tyre. Këto pika do të përdoren nga profesionistët mjekësor në momentin kur ata diskutojnë me pacientët dhe familjarët e tyre për sëmundjen e epilepsisë.

4.13.1 Këshillat dhe informacionet për epilepsi

Pacientët me epilepsi dhe familjarët e tyre duhet të informohen dhe këshillohen në mënyrë të saktë. Hulumtimet kanë treguar se 90% e pacientëve me epilepsi duan më shumë informacione. Po ashtu, ata kanë përshtypjen se kanë pranuar pak këshilla sa l përket shkaktarëve të epilepsisë, efekteve dhe interaksioneve të terapisë antiepileptike si dhe shmangies së situatave potencialisht të rrezikshme^{499, 450}. Në anën tjetër është e njohur se pacientët mund të harrojnë në masë të madhe nga ajo që u është thënë gjatë vizitës klinike. Kështu që, informacioni l shkruar, dhe ofrimi

I informative dhe qartësimi përmes linjave të ndara telefonike, duhet tu ofrohen të gjithë pacientëve.

Duhet të përgatiten fletëpalosje me informacione të përgjithshme për epilepsinë dhe ato t'u ofrohen të gjithë pacientëve menjëherë pas vendosjes së diagnozës. Informacionet që jepen duhet të jenë të kuptueshme për pacientin, që iu përshtaten me moshën, gjinisë, kulturës dhe nivelit të edukimit të pacientit⁴⁵⁴.

Është e domosdoshme që edhe mësimdhënësve nëpër shkolla, kolegje dhe universitete t'u ofrohen informacione dhe trajnime se si të reagojnë në rastet kur ndonjë nxënës/student pëson krizë epileptik. Është vërtetuar se informimi mbi epilepsinë dhe trajnimi i duhur i krizave epileptike rezulton në zvogëlimin e morbiditeteve të shoqëruar me epilepsinë.

- ✓ Informacioni duhet të ofrohet në mënyrë të drejtë dhe të mundësohet kohë e mjaftueshme që për përgjigje në pyetjet që shtron pacienti.
- ✓ Informacioni që ofrohet duhet të përsëritet dhe profesionisti shëndetësor duhet të sigurohet që pacienti e ka kuptuar
- ✓ Pacientit duhet t'i ofrohen informacione të përgjithshme për epilepsinë dhe krizat epileptike në formë të fletëpalosjeve.
- ✓ Informacioni duhet të ofrohet në gjuhën që e kupton pacienti.

4.13.2 Lista me informacione të rëndësishme për pacientin

Në këtë pjesë do të jepen shembuj se si duhet të jetë informacioni për pacientët/familjarët në periudha të ndryshme të sëmundjes. Kjo listë është përpiluar nga përpiluesit e protokolleve në bazë të të dhënave të bazuara në evidencë dhe në bazë të përvojës së tyre.

Informacioni i përgjithshëm mbi epilepsinë	Pasojat e mundshme psikologjike
Pacientëve dhe familjarëve duhet t'u sqarohet: ☐ Çka është epilepsia* ☐ shkaktarët, nëse dihen ☐ Përshkrimi i procedurave diagnostike ☐ Klasifikimi i krizave ☐ Prognostika* ☐ Lloji i sindromit epileptik, nëse dihet ☐ Gjenetika, nëse është e nevojshme ☐ Vdekja e përm menjëhershme e papritur nga epilepsia (SUDEP)* ☐ Shëndeti i kockave	Të mundësohet kohë e mjaftueshme për të diskutuar edhe: ☐ Stigmatizimin dhe atë se çfarë pacienti mendon për epilepsinë* ☐ Çështjet që kanë të bëjnë me kujtesën* ☐ gjendjen shpirtërore/çrregullimet e ankthit ☐ Mirëmbajtja e shëndetit mental ☐ Vetëvlerësimi
BAE	Çështjet që kanë të bëjnë me femrat
Diskutimi për opsionet terapeutike me pacientin: ☐ Përzgjedhja e terapisë* ☐ Efikasiteti* ☐ Efektet anësore* ☐ përmbajtja e terapisë, mënyra si ajo duhet të merret dhe dozimi* ☐ Interaksionet ndërmjet barnave* ☐ Çfarë duhet ndërmarr në rast se harrohet apo vonohet marrja e barit	Çështjet e poshtëshënuara duhet të diskutohen me femrat ☐ Kontracepsioni * ☐ Planifikimi i shtatzënisë ☐ Shtatzënia dhe gjidhënja*
Nxitësit e krizave epileptike	Stili i jetës
Njoftimi i pacientëve se çka mund ta nxisë një krizë epileptike. ☐ Mungesa e gjumit* ☐ Alkooli dhe drogat rekreative* ☐ Stresi* ☐ Fotosensitiviteti	Diskutimi (nëse është i aplikueshëm) edhe për çështjet si: ☐ Rregullat e vozitjes ☐ E drejta për lirim të pagesës me autobus urban ☐ Punësimi ☐ Edukimi ☐ Lidhjet sentimentale ☐ Siguria në shtëpi ☐ Asistenca sociale
Ndihma e parë	Format

Njoftimi i pacientëve dhe familjarëve për: ☐ Protokolet për ndihmën e parë* ☐ Momenti kur duhet të thirret ndihma e shpejtë*	Informacioni duhet të të ofrohet në mënyrë të drejtë dhe ti përshtatet mundësisë së pacientit që ta kuptoj atë, p.shh. veb faqet, audio, skicat dhe specifikat gjuhësore. Duhet të konsiderohet: ☐ niveli i edukimit të pacientit ☐ Paaftësia në të mësuar ☐ problemet me dëgjim
Informacionet e rëndësishme për epilepsi duhet të jepen edhe në formë të shkruar	

* këto konsiderohen me të rëndësishme për diskutim

4.14 Karakteristikat e epilepsies te fëmijët

Incidenca e epilepsisë në fëmijëri është e lartë, duke shënuar një rënie në moshën e rritur dhe përsëri një rritje në moshat më të vjetra. Epilepsia jo gjithmonë shoqërohet me morbiditet sinjifikant. Shumë persona me epilepsi vazhdojnë të jetojnë një jetë produktive dhe frytdhënëse pa ndonjë ndikim të madh të saj në jetën e tyre. Megjithatë, është e rëndësishme të dihet që disa persona me epilepsi mund të kenë probleme të tjera shoqëruese, p.sh.: disa fëmijë me epilepsi mund të kenë probleme me vëmendjen dhe vështirësi në nxënie.

Diagnoza dhe menaxhimi i epilepsisë gjatë viteve të para të jetës mund të jenë shumë sfiduese. Për këtë arsyeje, fëmijët që dyshohet të kenë epilepsi duhet të referohen herët në kujdesin terciar për shkak të efekteve zhvillimore, bihvjorale (sjelljes) dhe psikologjike që mund të shoqërojnë krizat e vazhdueshme. Prandaj, rekomandohet që të gjithë fëmijët dhe të rinjtë, që përjetojnë një krizë për herë të parë, që nuk shoqërohet me temperaturë të ngritur trupore, të vizitohen te një specialist për epilepsi për të siguruar diagnozën e hershme dhe të saktë, si dhe fillimin e terapisë adekuate.

Te fëmijët dhe të rinjtë duhet të bëhen edhe hulumtime të tjera, duke përfshirë analizat biokimike të gjakut dhe urinës, për të përjashtuar diagnozat e tjera dhe për të përcaktuar shkaktarin e epilepsisë. EEG-ja tek fëmijët duhet të realizohet vetëm për të mbështetur diagnozën e epilepsisë. Nëse EEG-ja konsiderohet e nevojshme, ajo duhet të realizohet pas krizës së dytë epileptike, por në raste të caktuara, kur vlerësohet nga specialisti, edhe pas krizës të parë epileptike. Te fëmijët, EEG e gjumit është realizuar tradicionalisht me deprivim gjumi një natë para realizimit të EEG-së. Megjithatë, sot kjo procedurë nuk pranohet mirë nga prindërit e fëmijëve me epilepsi dhe si alternativë fëmijëve mund t'u jepet melatoninë orale për të indukuar gjumin.

4.14.1 Spazmat infantile (sindroma West)

Spazmat infantile përbëjnë një lloj specifik krizash, që paraqiten gjatë vitit të parë të jetës, më së shpeshti mes moshës 3 dhe 9 muajshe. Spazmet janë lëvizje të shkurta aksiale, që zgjasin 0.2-2 sekonda, zakonisht të natyrës fleksive, me fleksion të trupit dhe ekstension të ekstremiteteve të sipërme dhe të poshtme. Në mënyrë tipike, ato paraqiten në grupe, më së shpeshti gjatë zgjimit nga gjumi. Karakteristikë në EEG janë valë dhe majë të ngadalshme me voltazh të lartë, e njohur si hipsaritm, që bashkë me platonë zhvillimore, e cila vërehet në kohën kur fillojnë të paraqiten spazmet, përbëjnë triasin e sindromës West. Megjithatë, jo gjithmonë paraqiten kriteret e plota të hipsaritmisë në EEG, sidomos në fillim, por edhe në këto rrethana, menaxhimi duhet të jetë i njëjtë. Spazmat mund të kenë shumë shkaktarë, qoftë gjenetik (p.sh. mutacioni i gjenit CDKL5), strukturor/metabolik (p.sh. skleroza tuberoze) ose të panjohur.

Proгноза афатгјате është jo e favorshme në aspektin e zhvillimit nervor (85% të rasteve). Shumë pacientë reagojnë ndaj terapisë së linjës së parë; progresi афатгјатë neurozhvillimor мendoheг të jetë më i mirë nëse fillohet më herët me terapi, si dhe në rastet e reagimit më të shpejtë ndaj terapisë. Megjithatë, 60% e pacientëve do të zhvillojnë më vonë epilepsinë edhe nëse spazmat fillimisht kontrollohen me terapi.

- C** Të diskutohet me, ose të referohet tek, një specialist të nivelit terciar për epilepsi, kur paraqitet një foshnje me spazme infantile
- C** Të ordinoheг steroide (prednisolone ose tetracosactide*) ose vigabatrin si trajtim i linjës së parë te foshnjat me spazme infantile, shkaktar i të cilave nuk është skleroza tuberoze. Të merret në konsideratë me kujdes raporti riskë-benefit kur përdoret vigabatrina ose steroidet.
- C** Të ofrohet vigabatrin si trajtim i linjës së parë te foshnjat me spazme infantile, shkaktar i të cilave është skleroza tuberoze. Nëse vigabatrina nuk është efektive, të ofrohet një steroid (prednisolone ose tetracosactide). Të merret në konsideratë me kujdes raporti riskë-benefit kur përdoret vigabatrina ose steroidet.

4.14.2 Sindroma Dravet

Epilepsia mioklonike e rëndë e foshnjërisë, që sot referohet specifikisht si sindroma Dravet (siç është përshkruar për herë të parë nga epileptologia Charlotte Dravet) është një sindromë epileptike në kuadër të spektrit GEFS+ (epilepsi gjenetike me konvulsione febrile 'plus'). Në mënyrë tipike, fëmijët paraqiten gjatë vitit të parë të jetës me konvulsione të zgjatura febrile, shpesh fokale, që pasojnë me paraqitjen e llojeve të tjera të konvulsioneve, përfshirë fokale, të gjeneralizuara toniko-klonike dhe mioklonike, gjatë vitit të dytë (ose deri vitin e katërt të jetës). Zakonisht zhvillimi është normal gjatë vitit të parë, por më pas, gjatë vitit të dytë, fillon të ngadalësohet. Së paku 80% e fëmijëve me këtë sindromë elektro-klinike kanë mutacion në gjenin e kanaleve të natriumit, SCN1A. Qëllimi i trajtimi mbetet kontrolli i krizave dhe minimizimi i zhvillimit të statusit epileptik, kur është e mundur. Është e rëndësishme të dihet që disa barna antiepileptike (bllokatorët e kanaleve të natriumit), sidomos lamotrigina, mund të përkeqësojnë krizat, në mënyrë specifike ato mioklonike. Proгноза афатгјате është e dobët edhe në aspektin e kontrollit të konvulsioneve, dhe atë neurozhvillimor, si dhe ka një shkallë më të lartë mortaliteti, përfshirë vdekjen e papritur tek epilepsia (SUDEP).

- ✓** Të diskutohet me, ose të referohet tek, një specialist të nivelit terciar për epilepsi, kur paraqitet një fëmijë me dyshimin për sindromën Dravet.
- ✓** Të merret në konsideratë natrium valproati ose topiramati si terapi e linjës së parë te fëmijët me sindromën Dreve
- C** Të diskutohet me një specialist të nivelit terciar për epilepsi, nëse trajtimet e linjës së parë nuk janë efektive ose nuk tolerohen te fëmijët, të rinjtë dhe adultët me sindromën Dravet, dhe të merret në konsideratë clobazam ose stiripentol si trajtim shtesë
- ✓** Mos të ofrohet karbamazepina, gabapentina, lamotrigine, oxcarbazepine, fenitoin, pregabalin, tiagabine ose vigabatrin.

4.14.3 Sindroma Lennox-Gastaut

Sindroma Lennox Gastaut është një sindromë epileptike që karakterizohet nga lloje të ndryshme krizash (përfshirë atonike, tonike, shpesh të referuara si 'drop attacks'], toniko-klonike dhe absans atipike),

çrregullime kognitive dhe karakteristika specifike në EEG. Në mënyrë tipike fillon midis moshës 3 dhe 10 vjeçare, zakonisht para moshës 8 vjeçare, ku 10-30% kanë të dhëna për spazme infantile të mëparshme. Tabloja tipike në EEG karakterizohet me majë dhe valë të ngadalshme difuze (<2.5Hz). Episodet e statusit epileptik jo-konvulsiv janë të shpeshta, por mund të kalojnë pa u vërejtur. Prognoza afatgjate edhe në aspektin neurokognitiv, edhe atë të kontrollit të krizave është e pa favorshme, me një shkallë të lartë të çrregullimit të sjelljes. Qëllimet e menaxhimit duhet të diskutohen me kujdes me secilën familje dhe barnat të jepen në dozën minimale, kur është e mundur, për të evituar efektet toksike.

- ☒ **Të diskutohet me, ose të referohet tek, një specialist të nivelit terciar për epilepsi, kur paraqitet një fëmijë me dyshimin për sindromën Lennox–Gastaut**
- ☒ **Të ofrohet natrium valproati si trajtim i linjës së parë fëmijëve me sindromën Lennox–Gastaut. Të merren parasysh rreziqet teratogjene të vaproatit të natriumit**
- ☐ **Të ofrohet lamotrigine si trajtim shtesë te fëmijët, të rinjtë dhe adultët me sindromën Lennox–Gastaut nëse trajtimi i linjës së parë me valproat natriumi nuk është efektiv ose nuk tolerohet.**
- ☐ **Të diskutohet me një specialist të nivelit terciar për epilepsi nëse trajtimi shtesë nuk është efektiv ose nuk tolerohet. Antiepileptikët e tjerë, që mund të merren në konsideratë nga specialisti i nivelit terciar janë rufinamide dhe topiramate.**
- ☐ **Të mos ofrohen karbamazepine, gabapentin, okskarbazepine, pregabalin, tiagabine ose vigabatrin**
- ☐ **Të ofrohet felbamate* vetëm në qendrat e kujdesit specialistik terciar për epilepsi dhe kur trajtimi me të gjithë antiepileptikët.**

4.14.4 Epilepsia beninje centrotemporale (Rolandike)

Epilepsia beninje centrotemporale (e njohur më parë si epilepsia beninje rolandike) është një nga format më të shpeshta të epilepsisë në fëmijëri. Ajo karakterizohet nga kriza motorike fokale, në shumicën e rasteve në gjumë, tek një person përndryshe i shëndoshë. Karakteristikë në EEG-në janë fokuset në regjionet centrotemporale, unilaterale ose bilaterale, që theksohen më shumë në gjumë. Shumica e fëmijëve paraqiten midis moshës 5 dhe 8 vjeçare, me kriza që tërhiqen tërësisht deri në moshën 14 vjeçare. Shpeshtësia e krizave dallon shumë nga personi në person; tek disa, krizat nuk janë të shpeshta. Prandaj, në fillim të paraqitjes mund të ketë dilema nëse është i nevojshëm trajtimi, duke pas parasysh që termi beninj i referohet prognozës dhe jo vetë krizave. Disa familje preferojnë t'i shmangen trajtimit, nëse është e mundur. Disa autorë kanë raportuar disa deficite verbale gjatë testimeve të detajuara në kohën kur epilepsia ka qenë aktive; nuk dihet nëse trajtimi ka efekt në këtë fenomen.

4.14.5 Sindroma Panayiotopoulos

Sindroma Panayiotopoulos është një epilepsi me fillim të hershëm, mesatarisht në moshën 5 vjeçare (nga 1-14), që karakterizohet nga kriza jo të shpeshta, zakonisht të zgjatura. Krizat fillojnë me tipare autonome, si vjellje, zbehje dhe dërsitje, pasuar nga devijimi i syve dhe çrregullimi i vetëdijes. Mund të zhvillohet dhe statusi epileptik. Prognoza është e shkëlqyer, shumë persona mund të kenë vetëm një ose dy kriza, prandaj shpesh trajtimi nuk është i nevojshëm. Fillimisht është përshkruar si epilepsi oksipitale, ka evidenca që

rajonet jashtë lobit oksipital gjenerojnë krizat, prandaj sot është më e saktë t'i referohet si epilepsi autonome. EEG mund të tregojë fokuse oksipitale, edhe pse gjithashtu shpesh shihen ndryshime multifokale.

4.14.6 Epilepsia oksipitale e fëmijërisë (Gestatut)

Epilepsia oksipitale e fëmijërisë me fillim të vonshëm (Gastaut type) është një epilepsi, që paraqitet më vonë, në moshën mesatare 8 vjeçare (nga 3-16). Krizat karakterizohen fillimisht nga halucinacione vizuale (që shpesh mund të përshkruhen në detaje) dhe/ose verbëri dhe iluzione iktale. Krizat janë të shpeshta, të shkurta dhe paraqiten gjatë ditës; çrregullimi i vetëdijes është i rrallë përveç kur shoqërohet me konvulsione hemi-klonike ose të gjeneralizuara. Është e shpeshtë kokëdhembja postiktale. EEG-ja karakterizohet nga fokuse oksipitale, që zbuten me hapjen e syve (theksohen me mbylljen e syve). Krizat shpesh tërhiqen për 2-5 vjet.

✓ Të diskutohet me fëmijën ose të riun dhe familjen /kujdestarin e tyre, nëse indikohet trajtimi me antiepileptik për epilepsinë beninje centrotemporale, sindromën Panayiotopoulos ose epilepsinë oksipitale të fëmijërisë me fillim të vonshëm (tipi Gastaut).

C Të ofrohet karbamazepine ose lamotrigine si trajtim i linjës së parë fëmijëve dhe të rinjve me epilepsi beninje centrotemporale, sindromën Panayiotopoulos ose epilepsinë oksipitale të fëmijërisë me fillim të vonshëm (tipi Gastaut)

C Të ofrohet levetiracetam, okskarbazepina, ose valproat natriumi, nëse karbamazepina dhe lamotrigina janë të papërshtatshme ose nuk tolerohen. Nëse antiepileptiku i parë i provuar nuk është efektiv, të ofrohet një alternativë nga këta pesë antiepileptikë. Të merret parasysh që karbamazepina dhe okskarbazepina mund të përkeqësojnë ose demaskojnë majat dhe valët e vazhdueshme gjatë gjumit, që mund të paraqiten te disa fëmijë me epilepsi beninje me fokuse centrotemporale. Të merren parasysh rreziqet teratogjene të valproatit të natriumit.

Të merret në konsideratë trajtimi shtesë nëse antiepileptiku i dytë i toleruar mirë nuk është efektiv.

C Të ofrohet karbamazepine, klobazam, gabapentin, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, valproat natriumi ose topiramate si trajtim shtesë fëmijëve dhe të rinjve me epilepsi beninje me fokuse centrotemporale, sindromën Panayiotopoulos ose epilepsi beninje oksipitale me fillim të vonshëm (tipi Gastaut) nëse trajtimet e linjës së parë nuk janë efektive ose nuk tolerohen.

✓ Të merret në konsideratë trajtimi shtesë nëse antiepileptiku i dytë i toleruar mirë nuk është efektiv. Antiepileptikët e tjerë, që mund të marrë në konsideratë specialisti i nivelit terciar, janë: eslikarbazepina, lakosamidi, fenobarbitoni, fenitoina, pregabalina, tiagabina, vigabatrin dhe zonisamide. Të merret në konsideratë me kujdes raporti risk-benefit kur përdoret vigabatrina për shkak të rrezikut nga efekti joreversibil në fushat vizive.

4.14.7 Epilepsia e gjeneralizuar idiopatike (IGE)

Epilepsitë e gjeneralizuara idiopatike janë një grup epilepsish, që karakterizohen nga absansa tipike, dridhje mioklonike dhe konvulsione të gjeneralizuara toniko klonike, të vetme ose të kombinuara, tek persona përndryshe të shëndoshë. Ato përbëjnë me gjasë rreth një të tretën e të gjitha epilepsive dhe janë të përcaktuara gjenetikisht. EEG-ja është karakteristike, me shkarkime të gjeneralizuara polimajë valë dhe /ose majë të gjeneralizuara, që mund të provokohen me hiperventilim dhe deprivim gjumi. Disa forma të epilepsive të gjeneralizuara idiopatike janë të lidhura me fotosensitivitet.

Varësisht nga prevalenca relative e llojeve të krizave, mosha e fillimit dhe shpeshtësia e aktivitetit majë valë, epilepsitë e gjeneralizuara idiopatike mund të ndahen më tej në disa sindroma. Karakteristikat kryesore të tyre janë të paraqitura në tabelë.

Kjo pjesë përmban studime, që kanë analizuar epilepsitë e gjeneralizuara idiopatike (duke përfshirë të gjitha), si dhe nëngrupet e mëposhtme veç e veç:

- Epilepsia vetëm me kriza toniko-klonike
- Epilepsia absansë e fëmijërisë, epilepsia absans juvenile dhe sindromat e tjera absans
- Epilepsia mioklonike juvenile.

C Të ofrohet natrium valproati si trajtim i linjës së parë fëmijëve, të rinjve dhe adultëve të diagnostikuar me epilepsi të gjeneralizuar idiopatike, sidomos nëse ka reagim fotoparoksizmal në EEG. Të merren parasysh rreziqet teratogjene të valproatit të natriumit

✓ Të ofrohet lamotrigine nëse natrium valproati nuk është i përshtatshëm ose nuk tolerohet. Të merret parasysh që lamotrigina mund të përkeqësojë krizat mioklonike. Nëse dyshohet për epilepsi mioklonike juvenile, shih rekomandimet.

✓ Të merret në konsideratë topiramati por duke pasur parasysh që ka profil efektsh anësore më pak të favorshëm se valproati i natriumit dhe lamotrigina.

✓ Të ofrohet lamotrigine, levetiracetam, valproat natriumi ose topiramate si trajtim shtesë fëmijëve, të rinjve dhe adultëve me epilepsi të gjeneralizuar idiopatike nëse trajtimet e linjës së parë nuk janë efektive ose nuk tolerohen. Të merren parasysh rreziqet teratogjene të acidit valproik.

✓ Nëse trajtimi shtesë nuk është efektiv ose nuk tolerohet, të diskutohet me, ose të referohet tek, një specialist i nivelit terciar për epilepsi dhe të merret në konsideratë terapia me klobazam, klonazepam ose zonisamid.

Të mos ofrohet karbamazepine, gabapentin, okskarbazepine, fenitoin, pregabalin, tiagabine ose vigabatrin

Tab1.1. Karakteristikat klinike dhe elektrofiziologjike të sindomave të veçanta:

Sindroma epileptike	Mosha e fillimit	Lloji i sulmit dominues/shpeshtësia	EEG	Proгноza
---------------------	------------------	-------------------------------------	-----	----------

Epilepsia absans e fëmijërisë	4-10 vjeç	Absans, shumë kriza/ditë. Krizave të gjeneralizuara toniko klonike të rralla	3 Hz majë dhe vale të gjeneralizuara	80% tërhiqen deri në moshën adulte
Epilepsia absans juvenile	9-13 vjeç	Absans Kriza të gjeneralizara toniko klonike në 80% Dridhje mioklonike të rralla	3-4Hz majë dhe valë të gjeneralizuara Fotosensitivitet 8%	E përjetshme; kontrolli i krizave në 70-80%
Epilepsia mioklonike juvenile	5-16 vjeç	Dridhje mioklonike pas zgjimit tek të gjithë Kriza të gjeneralizuara te shumica Absansë tek >30% (mund të jenë krizat e para)	3-6 Hz polimajë dhe vale të gjeneralizuara Fotosensitivitet në >30%	E përjetshme; kontrolli i krizave deri në 90% të pacientëve
Epilepsia vetëm me kriza të gjeneralizuara toniko klonike	6-30 vjeç	Kriza të gjeneralizuara toniko klonike 1-2 orë pas zgjimit	Polimajë vale të gjeneralizuara tek rreth 50% e pacientëve	E përjetshme; kontrolli i krizave në 90%

4.14.8 Epilepsia e gjeneralizuar idiopatike (IGE)

Trajtimi i linjës së parë te fëmijët, të rinjtë dhe adultët me epilepsi mioklonike juvenile.

C

Të ofrohet natrium valproati si trajtim i linjës së parë te fëmijët, të rinjtë dhe adultët, të diagnostikuar me epilepsi mioklonike juvenile, përveç kur kjo nuk është e përshtatshme. Të merren parasysh rreziqet teratogjene të valproatit të natriumit

C

Të merret në konsideratë trajtimi me lamotrigine, levetiracetam, ose topiramate nëse natrium valproati nuk është i përshtatshëm ose nuk tolerohet. Duhet patur parasysh që topiramati ka profil efektshëm anësor më pak të favorshëm se lamotrigina, levetiracetami dhe valproati i natriumit dhe që lamotrigina mund të përkeqësojë krizat mioklonike.

Trajtimi shtesë te fëmijët, të rinjtë dhe adultët me epilepsi mioklonike juvenile

C

Të ofrohet lamotrigine, levetiracetam, valproat natriumi ose topiramate si trajtim shtesë fëmijëve, të rinjve dhe adultëve me epilepsi mioklonike juvenile nëse trajtimet e linjës së parë nuk janë efektive ose nuk tolerohen. Të merren parasysh rreziqet teratogjene të valproatit të natriumit

C

Nëse trajtimi shtesë nuk është efektiv ose nuk tolerohet, të diskutohet me, ose të referohet tek, një specialist të nivelit terciar për epilepsi dhe të merret në konsideratë klobazam, klonazepam ose zonisamide.

C

Mos të ofrohet karbamazepine, gabapentin, okskarbazepin, fenytoin, pregabalin, tiagabine ose vigabatrin.

Trajtimi i linjës së parë te fëmijët, të rinjtë dhe adultët e diagnostikuar me epilepsi vetëm me kriza të gjeneralizuara toniko klonike

C Të ofrohet lamotrigine ose valproat natriumi si trajtim i linjës së parë fëmijëve, të rinjve dhe adultëve me epilepsi vetëm me kriza të gjeneralizuara toniko klonike. Nëse dyshohet të kenë kriza mioklonike, ose dyshohet të kenë epilepsi mioklonike juvenile, të ofrohet valproat natriumi fillimisht, përveç kur nuk është i përshtatshëm. Të merren parasysh rreziqet teratogjene të vaproatit të natriumit.

C Të merret në konsideratë karbamazepina dhe oxcarbazepina por duke pasur parasysh rrezikun e përkeqësimit të krizave mioklonike ose atyre në formë absans.

C Të ofrohet klobazam, lamotrigina, levetiracetami, valproat natriumi ose topiramati si trajtim shtesë fëmijëve, të rinjve dhe adultëve me epilepsi vetëm me kriza të gjeneralizuara toniko klonike, nëse trajtimet e linjës së parë nuk janë efektive ose nuk tolerohen. Të merren parasysh rreziqet teratogjene të valproatit të natriumit.

Trajtimi i linjës së parë te fëmijët, të rinjtë të dhe adultët me epilepsi absans të fëmijërisë, epilepsi absans juvenile dhe sindroma të tjera epileptike të formës absans.

C Të ofrohet etosuksimidi ose valproat natriumi si trajtim të linjës së parë fëmijëve, të rinjve dhe adultëve me sindroma absansë. Nëse ka rrezik të lartë për kriza të gjeneralizuara toniko klonike, të ofrohet valproat natriumi fillimisht, përveç kur ai nuk është i përshtatshëm. Të merren parasysh rreziqet teratogjene të vaproatit të natriumit.

C Të ofrohet lamotrigina nëse etosuksimidi dhe valproati i natriumit nuk janë të përshtatshme, efektive ose nuk tolerohen.

Trajtim shtesë te fëmijët, të rinjtë dhe adultët me epilepsi absans të fëmijërisë, epilepsi absans juvenile dhe sindroma të tjera epileptike të formës absans.

C Nëse dy linjat e para të antiepileptikëve nuk janë efektive te fëmijët, të rinjtë dhe adultët me sindroma absansë, të merret në konsideratë kombinimi i dy nga këta tre antiepileptikë si trajtim shtesë: etosuksimid, lamotriginë ose valproat natriumi. Të merren parasysh rreziqet teratogjene të valproatit të natriumit.

C Të ofrohet lamotrigine nëse etosuximide dhe vaproati i natriumit nuk janë të përshtatshëm, efektiv ose nuk tolerohen. Nëse trajtimi shtesë nuk është efektiv ose nuk tolerohet, të diskutohet me, ose të referohet tek, një specialist të nivelit terciar për epilepsi dhe të merren në konsideratë klobazami, klonazepami, levetiracetami, topiramati ose zonisamidi.

4.15 Vlerësimi dhe menaxhimi i krizave tek fëmijët

Hapi i parë në menaxhimin e pacientit me kriza është vlerësimi dhe mbështetja e rrugëve të frymëmarrjes, frymëmarrjes dhe qarkullimit të gjakut. Kjo do të sigurojë që kriza të mos komprometojë furnizimin e trurit me gjak të oksigjenuar dhe që nuk është gjendje sekondare ndaj hipoksisë dhe/ose iskemisë.

Parakushti i parë është kalueshmëria e rrugëve të frymëmarrjes. Nëse rrugët e frymëmarrjes nuk janë të kalueshme, ato duhet të hapen dhe mbahen me manovrën e tërheqjes së kokës/ngritjen e mjekrës ose nifullës derisa fëmijë është në pozicionin shtrirë në shpinë.

Nëse frymëmarrja është e komprometuar për shkak të konvulsionit, kontrollimi i krizës epileptike me antiepileptikë përgjithësisht do të kontrollojë edhe frymëmarrjen. Edhe nëse rrugët e frymëmarrjes janë të kalueshme, mund të jetë i nevojshëm aspirimi i lehtë i sekrecionit nga orofarinksi. Pas pastrimit fillestar të rrugëve të frymëmarrjes, frymëmarrja duhet të monitorohet dhe të ruhet, sipas nevojës. Pas krizës së gjeneralizuar, fëmija duhet të vendoset në një rënë anë (pozicioni i rikuperimit).

4.15.1 Frymëmarrja

Të vlerësohen të mëposhtmet për gjendjen e frymëmarrjes duke përdorë metodën 'shiko, dëgjo dhe ndjej':

- Përpjekjet e frymëmarrjes:
 - retraksionet
 - frekuenca e frymëmarrjes
 - rënkimi. Kjo mund të shkaktohet nga kriza dhe të mos jetë shenjë e distresit respirator në këtë rast.
- Efikasiteti i frymëmarrjes:
 - zhurmat e frymëmarrjes
 - zgjerimi i krahavorit/lëvizjet abdominale
 - monitorimi i saturimit të oksigjenit me pulsoksimetër
- Efektet e frymëmarrjes:
 - frekuenca e zemrës
 - ngjyra e lëkurës

Të gjithë fëmijëve në krizë duhet t'ju vendoset oksigjeni me rrjedhje të lartë me anë të maskës, në momentin që vlerësohet kalueshmëria e rrugëve të frymëmarrjes.

Nëse frymëmarrja e fëmijës nuk është normale, ajo duhet të mbështetet me oksigjen me ambu maskë dhe të kërkohet ndihma e një kliniciisti me përvojë.

Krizat e zgjatura dhe/ose dozat e përsëritura të barnave antiepileptike mund të komprometojnë rrugët e frymëmarrjes dhe frymëmarrjen, duke kërkuar mbështetje të vazhdueshme përfshirë intubimin. Në këto raste, duhet të ketë ndihmë nga kliniciistët me përvojë, nëse e nevojshme edhe përmes telepajisjeve, për intubim.

4.15.2 Qarkullimi i gjakut

Të vlerësohen të mëposhtmet për gjendjen e statusit kardiovaskular:

- Frekuenca e zemrës: prania e bradikardisë ose hipertensionit do të sugjerojë për rritjen e presionit intrakranial

- Vëllimi i pulsit: të vlerësohet qarkullimin duke palpuar pulset qendrore (femoral, brakial)
- Rifilli kapilar: rifilli kapilar duhet të jetë tre sekonda ose më pak dhe matet duke ushtruar presion në lëkurë në qendër të sternumit për 5 sekonda.
- Shtypja e gjakut: hipertension sinjifikant (>percentilin 97 për moshën) tregon për etiologjinë e mundshme të krizës.
- Efektet e pamjaftueshmërisë cirkulatore në organet e tjera – zbehje, cianozë ose lëkurë e ftohtë.
- Vendosja e vijës venoze. Nëse nuk mund të vendoset lehtë qasja vaksulare, duhet të jepen doza fillestare të antiepileptikëve me rrugë bucale, intranazale ose intramuskulare.

Qasja intraoseale duhet të gjendet menjëherë të fëmijët me shenja shoku, nëse vija intravenoze nuk gjendet lehtë. Qasja intraoseale mund të nevojitet për dhënien e antiepileptikëve me veprim të zgjatur, nëse nuk sigurohet qasja intravenoze pas dy dozash të një benzodiazepine.

Të jepen shpejt 20 mL/kg në bolus 0.9% klorur natriumi të çdo pacient me shenja shoku ose sepse - shih Paediatric Sepsis Pathway.

Të jepen antibiotik të çdo fëmijë me dyshimin për meningjit ose sepsë sipas N S W Bacterial Meningitis Clinical Practice Guideline ose CEC Paediatric Sepsis Pathway. Nëse është e mundur, fillimisht duhet të merret gjaku për hemokulturë, por kjo nuk duhet të vonojë dhënien e antibiotikëve.

Të kontrollohet shtypja e gjakut pas ndërprerjes së krizës.

4.15.3 Vlerësimi i funksioneve neurologjike

Të vlerësohen funksionet neurologjike, siç janë:

- Vlerësimi i 'gjendjes zgjuar, reagimit ndaj stimujve verbal, reagimi ndaj stimujve të dhembshëm dhe mosreagimi fare' (AVPU) nuk mund të bëhet në mënyrë adekuate gjatë krizës pasi që kriza e gjeneralizuar deprimon nivelin e vetëdijes.
- Duhet të vlerësohen madhësia e pupilave (bebëzave), reagimi dhe simetria e tyre. Ndryshimet e pupilave mund të ndodhin gjatë krizës por gjithashtu mund të jenë si rezultat i helmimit ose rritjes së shtypjes intrakraniale. Pupilat shumë të vogla sugjerojnë për dëmtim të trungut trunor ose helmim me opiate, pupilat e mëdha sugjerojnë për helmim me amfetaminë, atropine ose antidepressivë treciklikë
- Duhet të vlerësohet pozita e fëmijës. Pozita decerebruese tek një fëmijë i shëndoshë më parë sugjeron për rritje të presionit intrakranial. Këto pozita mund të ngatërrohen nganjëherë me fazën tonike të krizës.
Gjithashtu, merrni në konsideratë mundësinë e distonisë së shkaktuar nga barnat, që dallon nga statusi epileptik toniko-klonik
- Duhet të vlerësohet shtangimi i qafës të një fëmijë dhe fontanelën e fryrë tek një foshnje, shenja që sugjerojnë për meningjit.

Duhet të dokumentohet çfarëdo shenje neurologjike fokale, qoftë gjatë apo pas sulmit. Krizat e zgjatura dhe/ose dozat e përsëritura të antiepileptikëve mund të shkaktojnë depnim të zgjatur të vetëdijes dhe të komprometojnë rrugët e frymëmarrjes dhe frymëmarrjen, gjë që kërkon mbështetje të vazhdueshme përfshirë intubimin.

4.15.4 Ekspozimi

- Të shikohet për rash dhe hematoma si shenja të sepsës ose lëndimit
- Të matet temperatura trupore

4.15.5 Lëngjet

Të korrigjohen çrregullimet e lëngjeve dhe elektroliteve sipas protokoleve. Shih: Standards for Paediatric IV Fluids: NSW Health (Second Edition).

4.15.6 Glukoza

“Asnjëherë mos e harroni glukozën”. Të bëhet testi i glikemisë me traka dhe me anë të testit laboratorik. Të jepet në b o l u s 2 mL/kg 10% glukozë te pacientët me hipoglikemi (niveli i glukozës në gjak < 3 mmol/L). Nëse është e mundur, të merret 10 mL gjak të mpiksur para dhënies së glukozës për hulumtimin e mëtejme të gjendjes hipoglikemike.

Pas bolusit fillestar:

- Të kontrollohet niveli i glukozës në gjak
- Të fillohet me lëngjet standarde, klorur natriumi 0.9% me glukozë 5-10% në përputhje me NSW Standards for Paediatric IV Fluids at standard ratës
- Të matet shpesh niveli i glukozës në gjak.

Hipoglikemia për shkak të një çrregullimi metabolik të lindur zakonisht reagon ndaj sasive të rritura të glukozës, p.sh. klorur natriumi me 10% glukozë me 5mL/kg/hr (duke siguruar që shkon 8mg/kg/min). Mund të nevojiten sasi edhe më të mëdha glukoze për korrigjimin e hipoglikemisë për shkak të hiperinsulinizmit.

Te fëmijët, që paraqiten me kriza hipoglikemike, duhet të bëhen insulina në serum, kortizoli dhe përpunimi metabolik sipas Infants and Children: Acute Management of Altered Consciousness in Emergency Departments (1st Edition). Duhet të konsultohet me kohë pediatri endokrinolog ose metabolik.

4.15.7 Monitorimi dhe rivlerësimi i vazhdueshëm A – G

Përveç obervimit të vazhdueshëm dhe monitorimit me EKG dhe oksimetër, duhet të bëhet vlerësimi i shpeshtë i shenjave vitale dhe statusit neurologjik dhe të dokumentohet në kartelën standarde pediatrike të monitorimit:

- Pas secilës dozë të antiepileptikut
- Çdo 5 minuta gjatë kohëzgjatjes së krizës
- Çdo 15 minuta pas krizës deri në rikthimin e vetëdijes.

4.16 Barnaterapia që përdoren te krizat akute

Midazolami bukal ose intranazal mund të jepet në menaxhimin emergjent të krizës së zgjatur^{1,6} kur nuk mund të gjendet vija venoze. Midazolami bukal ose intranazal mund të përdoret në kombinim me antiepileptikët e tjerë. Midazolami ose diazepami i dhënë <1 orë para ardhjes të mjeku, duhet të konsiderohet si dozë fillestare e dhënë.

Teknia e dhënies së midazolamit intranazal dhe bukal

Dhënia e midazolamit me rrugë bucale bëhet duke vendosur dozën adekuate midis pjesës së poshtme të faqes dhe gjingjivës kur pacienti është i vendosur në pozitën e rikuperimit. Kjo teknikë ndihmon absorbimin e drejtpërdrejtë përmes mukozës bucale, duke siguruar absorbim më të shpejtë se gëlltitja e midazolamit

Dhënia intranazale bëhet duke aplikuar dozën adekuate në hundë, disa pika përnjëherë ose duke përdorur pajisjen për aplikimin nazal (MucosalAtomiserDevice(MAD) në njërën ose dy vrimat e hundës.

Emri i barit: rruga/ët e përdorimit	Doza dhe mënyra e dhënies
Midazolam: bukal/intranazal Midazolami bukal/intranazal	0.3 mg/kg (maksimum 10 mg) Përdorim jashtë klasifikimi (Off label)– shih konsiderata të veçanta
Midazolami: intravenoz/intraoseal/intramuskular	0.15 mg/kg (max 10 mg)
Diazepami: intravenoz/intraoseal	0.25 mg/kg (max 10 mg)
Fenitoina: intravenoz/intraoseal	20 mg/kg në 0.9% klorur natriumi Nëse ≤ 50 kg infuzioni gjatë 20 minutave * Për adoleshentët>50kg, të jepet 50 mg/minutë ose më ngadalë. Kërkohet monitorim me EKG dhe i shtypjes së gjakut. ¹ Për më shumë informata shkarko aplikacionin e Medscape ose UptoDate.

Emri i barit: rruga/ët e përdorimit	Doza dhe mënyra e dhënies
-------------------------------------	---------------------------

Fenobarbitoni: intravenoz/intraoseal	20 mg/kg (maximum 1 g) Nëse ≤30kg infuzioni gjatë 20 minutave Për pacientët >30kg infuzioni 30mg/min ¹ <i>Për më shumë informata shkarko aplikacionin e Medscape ose UptoDate.</i>
Levetiracetami: intravenoz/intraoseal* (evidenca të kufizuara, shih faqen 13)	20 mg/kg (doza maksimale 1.5 g) Mund të ketë nevojë për doza të tjera dhe kjo duhet të bazohet vetëm në rekomandimet e neuropediatrit Tretet me 100 ml klorur natriumi 0.9% ose glukozë 5% dhe jepet gjatë 15 minutave. Nëse është e nevojshme, mund të përdoret solucionin më i koncentruar 5mg/ml. <i>Për më shumë informata shkarko aplikacionin e Medscape ose UptoDate.</i>
Piridoksina: intravenoz/ oral enteral	Duhet të përdoret vetëm pas konsultimit me neuropediatrin. Jepet 50–100 mg si dozë e vetme fillestare (jo në mg/kg) Doza mund të përsëritet pas 10 minutash. Doza maksimale totale deri 500 mg. Nëse jepet në formë intravenoze, jepet si injeksion ngadalë. Monitorim dhe pajisjet adekuate në repart – shih faqe15.
Tiopentone: intravenoz/intraoseal*	Sot rrallë indikohet dhe duhet të merret në konsideratë vetëm në konsultim me intenzivistin 2-5 mg/kg

Emri i barit: rruga/ët e përdorimit	Doza dhe mënyra e dhënies
Valproati i natriumit: Intravenoz/intraoseal*	Duhet të merret në konsideratë vetëm në konsultim me neuropediatrin 20-40 mg/kg gjatë 3-5 minutave, pastaj infuzioni 1-5 mg/kg/orë. Tretet me klorur natriumi 0.9% ose glukozë 5%.. *Përdorim i kujdesshëm te fëmijët nën moshën 3 vjeçare ⁷ OSE të çrregullimet mitokondriale OSE te anamneza familjare pozitive për pamjaftueshmëri të mëlçisë për shkak të rrezikut nga encefalopatia akute dhe pamjaftueshmëria e mëlçisë.

4.17 Kujdesi pas krizës

- Fëmija duhet të vendoset në pozitën e rikuperimit, në anën e majtë
- Duhet të mirëmbahen rrugët e frymëmarrjes (ngritja e mjekrës, nofullës, aspirimi)

- Duhet të monitoroni në vazhdimësi pulsi, frekuenca respiratore, oksigjenimi dhe statusi neurologjik derisa fëmija të rikupërohet plotësisht.

4.17.1 Analizat e gjakut

Te çdo fëmijë, që vazhdon të jetë në gjendje të krizës ose nuk i është rikthyer vetëdija tërësisht, duhet të bëhet kalciumi, magnezi, niveli i glukozës në gjak, dhe analizat gazore venoze. Duhet të bëhen elektrolitet, urea, kreatinina, nëse ka pasur vjellje ose diarre të vazhdueshme. Dioksidi i karbonit (CO₂) zakonisht është i lartë gjatë dhe menjëherë pas krizës.

Kjo mund të tolerohet nëse oksigjenimi është adekuat, konvulsionet kontrollohen dhe përmirësohet niveli i vetëdijes. Duhet të matet niveli i antiepileptikëve në gjak, nëse fëmija ka qenë me antiepileptikë rregullisht. Pasqyra dhe kultura e gjakut duhet të merren nëse fëmija ka kriza të zgjatura me temperaturë të ngritur, ose nëse dyshohet për sepsë. Nëse kriza është fokusale, duhet të planifikohet imazheria e trurit. Nëse dyshohet për meningjit, duhet të fillohet menjëherë me antibiotikë intravenoz sipas Bacterial Meningitis Clinical Practice Guideline and/or Paediatric Sepsis Pathway. Duhet të merret në konsideratë punkcioni lumbal nëse dyshohet për meningjit dhe nuk ka asnjë kundërindikacion.

4.17.2 Anamneza/ekzaminimi

Duhet të kërkohet shkaktari bazë (lëndim i kokës, sepsë, meningjit, metabolik), dhe të lokalizohet infeksioni, kur ka febrilitet (kur është e nevojshme, referojuni Clinical Practice Guidelines e.g. Fever, Meningitis, Recognition of the Sick Child. Për helmime mund të sugjerojnë të dhënat anamnestike, pasqyra klinike përkatëse (antikolinergjike, serotoninina, simpatomimetikët), kompleksi QRS i zgjeruar ose hipoglikemia.

4.17.3 Antibiotikët

Duhet të merren në konsideratë antibiotikët nëse sepsa bakteriale nuk mund të përjashtohet.

4.17.4 Evidencat për përdorimin e antiepileptikëve

Në përzgjedhjen e një antiepileptiku, është marrë parasysh efekti që ai ka në ndërprerjen më të shpejtë të krizave akute, incidenca e ulët e efekteve anësore, me koston të ulët. Gjithashtu, janë marrë në konsideratë dallimet në disponueshmërinë e barnave antiepileptike në nivel regjional. Trajtimi i hershëm është esencial, pasi krizat që vazhdojnë për më shumë se 15 minuta është më e vështirë të kontrollohen.

Për krizat refraktare, antiepileptiku i linjës së dytë duhet të jetë kompatibil me agjentin e linjës së parë. Agjentët e linjës së dytë idealisht duhet të veprojnë në mënyrë sinergjike pa kontribuar në efektet anësore dhe të jenë më efektiv në parandalimin e krizave refraktare. Fenitoina dhe fenobarbitoni mbesin shtylla e terapisë së linjës së dytë. Përvojat me levetiracetamin si bar i linjës së dytë për krizat refraktare janë të kufizuara.

Disa antiepileptikë, të paraqitur në këtë udhërrëfyes, konsiderohen me përdorim jashtë klasifikimi në raste të caktuara (off label). Termi jashtë klasifikimit i referohet barnave të regjistruara, në rastet kur përdoren në forma/mënyra të tjera nga ato të specifikuar në Agjensoni Medicinal European (EMA) , si p.sh. kur bari përdoret për moshën/gjininë për të cilën nuk është regjistruar të përdoret, ose kur përdoret me rrugë tjetër

dhënies, në dozë apo indikacion tjetër nga ai për çfarë është i regjistruar. 22 Përgjithësisht ka më pak evidenca dhe udhëzues lidhur me efikasitetin, sigurinë dhe efektivitetin e këtyre barnave. 22

Në përcaktimin e arsyeshmerisë së nevojës klinike për përdorimin e këtyre barnave, jashtë klasifikimit, në këtë udhërrëfyes, palët punuese kanë marrë në konsideratë:

- evidencat aktuale
- mendimin e neuropediatërve
- udhëzuesit e farmacistëve pediatrik

për të paraqitur mendimet më të mira ekzistuese lidhur me menaxhimin akut të krizave te foshnjat dhe fëmijët.

4.18 Antiepileptikët e linjës së parë për statusin epileptik

Midazolami – ka zëvendësuar diazepamën rektal si bar të linjës së parë para se të vendoset vija venoze, për shkak të efikasitetit më të mirë, mënyrës së dhënies më të preferuar (bukal kundrejt rektal).¹ Si antiepileptik i linjës së parë, shumica e krizave ndërpriten brenda një minute pas dhënies intravenoze të 0.1–0.3 mg/kg dhe brenda 5-10 minutash pas dhënies intramuskulare të midazolamit. Midazolami intramuskular absorbohet më mirë në krahasim me diazepamën dhe lorazepamën për shkak të tretshmërisë së tij në ujë. Midazolami intranazal dhe intramuskular është adoptuar nga NSW Ambulance Service si bar i linjës së parë në statusin epileptik.

Edhe pse gjerësisht e përdorur, rruga bucale dhe intranazale mbesin si rrugë përdorimi jashtë klasifikimi për këtë bar (off label). Në praktikë, solucioni për injektim përdoret për dhënien bucale dhe intranazale, zakonisht në formë ampulash plastike 5mg/mL. Solucioni është i hidhur dhe acidik dhe mund të shkaktojë iritim nazal kur jepet me rrugë intranazale.

Midazolami dhe benzodiazepinat e tjera mund të shkaktojnë deprivim respirator, më shumë te pacientët që marrin disa doza. Një dozë e vetme e midazolamit e dhënë bukal ose intranazal 0.5 mg/kg është vërtetuar të ketë rrezik minimal për deprimim respirator. Nëse nuk ka reagim ndaj DY dozave të midazolamit, të dhëna me çfarëdo rruge, brenda 20 minutash duhet të fillohet me antiepileptikët e linjës së dytë, antiepileptikët me veprim të gjatë (p.sh. fenitoinë, fenobarbiton, levetiracetam).

Diazepami – është përdorë intravenoz dhe rektal si bar i linjës së parë në statusin epileptik. Dhënia intravenoze siguron kontroll të shpejtë të krizave në rreth 80 % të pacientëve. Diazepami rektal nuk rekomandohet më pasi midazolami, i dhënë qoftë bukal, nazal apo intramuskular, është më efektiv.

Lorazepami – nuk ka dallim sinjifikant të efektivitetit midis lorazepamit intravenoz dhe diazepamit intravenoz te fëmijët në status epileptik.

4.19 Antiepileptikët e linjës së dytë për statusin epileptik refraktar

Fenitoina, si dozë e veçantë 20 mg/kg intravenoz siguron kontroll të mirë të konvulsioneve në 60–80% të fëmijëve brenda 20 minutash. Ka më pak gjasa të shkaktojë deprimim respirator se fenobarbitoni, sidomos

pas dhënies së benzodiazepineve. Ka pak efekte anësore akute kur jepet në dozën e rekomanduar. Duhet pasur kujdes kur bëhet fjalë për fëmijët obezë. Nuk ka rekomandime standarde për përshtatjen e dozës së fenitoinës tek obeziteti, është propozuar përshtatja e peshës trupore (d.m.th. pesha trupore e përshtatur (kg) = pesha trupore ideale (PTI) + 1.33 (pesha e vlerësuar – PTI) për dozat goditëse deri në maksimumin për adultët²³. Pesha trupore ideale duhet të përdoret për dozat e ardhshme mbajtëse nën monitorimin adekuat terapeutik të barit dhe duke bërë përshtatjet e duhura të dozës sipas nevojës.

Fenitoina është dobët e tretshme dhe duhet të diluohet vetëm me klorur natriumi 0.9%. Pas inspektimit për shenja të precipitimit (turbullirë), produkti i përgatitur duhet dhënë menjëherë. Duhet pasur kujdes që produkti i përgatitur të mos përzihet me medikamente të tjera ose lëngje joadekuate. Duhet të përdoret filtri prej 0.22-0.55 mikron, nëse ka në dispozicion.

¹ Për më shumë informata shkarko aplikacionin e Medscape ose UptoDate.

Flebiti është efekti anësor më i shpeshtë, rekomandohet shpërlarje me klorur natriumi 0.9% para dhe pas infuzionit, si dhe dhënia përmes një vene të madhe. Vendi i vendosjes së kanilës gjithashtu duhet të monitorohet.

Rreziku kryesor i terapisë akute të dhënë shpejt është asistola; kjo është e rrallë kur bari jepet me shpejtësinë e përshkruar (Tabela 1). Nëse paraqitet hipotensioni ose bradikardia, shpejtësia e infuzionit duhet të përgjysmohet dhe pacienti të monitorohet nga afër.

Fenobarbitoni përdoret për kontrollin e krizave që nga viti 1912 dhe përdoret në mbarë botën. Është në dispozicion, i lirë dhe shumë efektiv. Pas dhënies intravenoze, ka një distribuim bifazik dhe organet me vaskularizim të lartë, përjashtuar trurin, përfitojnë të parat. Edhe pse depërtimi në tru është raportuar të ndodhë 12-60 minuta pas dhënies, kjo mund të ndodhë më shpejt në statusin epileptik për shkak të rritjes së qarkullimit të gjakut në tru. Në kombinim me dhënien paraprake të benzodiazepinës, ka rrezik për privimin respirator. Te fëmijët, që janë me fenobarbiton si terapi mbajtëse, strategjia e dhënies së dozës goditëse prej 5–10 mg/kg edhe pa ditur nivelin aktual, shpesh është e dobishme.

Përdorimi i valproatit të natriumit në trajtimin e epilepsive fokale dhe të gjeneralizuara është i studiuar mirë. Ky bar është në dispozicion në formë injektuese që nga viti 1993. Një studim sistematik, që ka vlerësuar efikasitetin dhe sigurinë e valproatit të natriumit intravenoz për trajtimin e statusit epileptik, gjeti që shkalla e ndërprerjes së statusit epileptik ishte 70.9%.¹⁷ Studimet mbi përdorimin e valproatit të natriumit te fëmijët me status epileptik kanë raportuar efikasitet midis 80 deri 100% me doza goditëse prej 25 deri 40mg/kg.¹⁸ Te fëmijët, valproati i natriumit intravenoz duket të jetë ekuivalent me midazolamin dhe diazepam.¹⁹ Përdorimi i tij në statusin epileptik është jashtë klasifikimit.

Efektet e padëshiruara janë marramendja, trombocitopenia dhe hipotensioni i lehtë, pavarësisht shpejtësisë së infuzionit. Për shënim, në këto studime janë vëzhguar edhe tolerueshmëria kardiovaskulare dhe respiratore, edhe në doza të larta dhe aplikim të shpejtë të infuzionit. Shqetësimi më serioz lidhet me mundësinë e encefalopatisë akute, më shpesh te fëmijët nën moshën 2 vjeçare, ose te ata me çrregullim bazë metabolik, dhe kjo mund të jetë e lidhur me anomalitë e mëlçisë dhe hiperamonieminë.

Krizat e varura nga **piridoksina** janë më të shpeshta në periudhën neonatale. Incidenca është e rrallë pas periudhës neonatale, me vetëm 1 në 1,000,000 foshnje mes moshës 3 muajshe dhe 2 vjeçare, që përjetojnë kriza të varura nga piridoksina.¹² Dhënia në formë testi e piridoksinës në dozë prej 50–100 mg

(shënim: jo mg/kg) është një praktikë e pranueshme, që kërkon monitorim të afërt dhe përshtatje të dozës.¹³ Ekziston një rrezik për kolaps kardiovaskular me apne kur jepet piridoksina si injeksion intravenoz prandaj duhet të jenë në dispozicion mjetet reanimuese. Rekomandohet monitorimi i vazhdueshëm i frekuencës së zemrës, frekuencës respiratore dhe shtypjes së gjakut. Edhe pse janë raportuar episode apneje pas një doze të vetme të piridoksinës orale, foshnjët që marrin dozën e njejtë të piridoksinës por me rrugë orale/enterale për periudha të shkurta (ditë) rrallë kanë efekte anësore.

Përdorimi i piridoksinës në menaxhimin e krizat konsiderohet si përdorim jashtë klasifikimit. Piridoksina në formë intravenoze nuk përdoret gjerësisht dhe dhënia e saj nuk është pa potencial për përkeqësimin e krizave. Përdorimi i piridoksinës nuk rekomandohet pa diskutimin paraprak me neuropediatrin.

4.20 Efektet anësore kronike sistematike

Disa antiepileptikë shoqërohen me humbje, ndersa të tjerat me shtim të peshës trupore. Efekti i medikamenteve të ndryshme në peshën trupore, mund të ndikohet edhe nga faktorët tjerë siç janë regjimi terapeutik (p.sh doza, mono- ose politerapi) dhe barnat tjera të cilat mund t'i përdorë pacienti. Mundësia e shtimit ose humbjes së peshës trupore duhet të diskutohet në fillim të përpilimit të planit të trajtimit me pacientin.

Nder efektet anësore kryesore të pacientëve në fillim të trajtimit me terapi antiepileptike janë sedacioni dhe marramendja, por ato zakonisht kalojnë vetvetiu. Sedacioni është më pak i shprehur te antiepileptikët të licencuar pas vitit 1990, sidomos lamotrigina, okskarbazepina dhe levetiracetami. Shumë pacientë me terapi të gjatë antiepileptike raportojnë për probleme kognitive, por kjo me studime është parë se mund të jetë kontradiktore dhe e kushtëzuar edhe nga vetë epilepsia kronike.

Efekti në sistemin kockor është i lidhur me epilepsinë kronike dhe trajtimin e saj dhe kjo gjithashtu duhet të përfshihet në keshillimet e pacientit përafërsisht pas dignostikimit. Politerapia natyrisht se përcillet me më shumë efekte anësore se monoterapia.

Antiepileptikët nuk duhet të jepen në doza më të mëdha sesa ato të rekomanduara nga prodhuesi i barit.

C Pacientët duhet të informohen për efektet potenciale anësore më të shpeshta dhe duhet të këshillohen, të kërkojnë ndihmën mjekësore menjëherë, nëse simptomat përfshijnë ekzemën, hematomën, përgjumjen ose vjelljen në javët e para të trajtimit.

D Testet funksionale të mëlçisë dhe hemogrami komplet nuk duhen të monitorohen në mënyrë rutinore.

4.20.1 Efektet anësore psikiatrike të medikamenteve antiepileptike

Një studim për efektet anësore të barnave antiepileptike zbuloi se levetiracetami, tiagabina, zonisamidi, topiramati dhe vigabatrina janë të lidhura me efekte psikotrope kryesisht negative. Janë raportuar psikozat me përdorimin e levetiracetamit, tiagabinës, topiramatit dhe vigabatrines (shiko seksionin 6.2.2) .

Gabapentina, pregabalina dhe lamotrigina shoqërohen me efekte psikotrope pozitive, veçanërisht në lidhje me simptomat afektive.

B

Efektet e mundshme negative psikotrope të barnave antiepileptike duhet të merren parasysh kur vendoset për trajtimin me to.

✓

Barnat antiepileptike duhet të përdoren me kujdes të çrregullimet biheviorale ose psikiatrike paraekzistuese.

4.21 Ndërprerja e terapisë antiepileptike

A

Evidenca për rrezikun e episodeve epileptike rekurente pas ndërprerjes së terapisë u siguroi nga një testim i madh, multicentrik, i rasteve me trajtim të vazhdueshëm antiepileptik kundrejt të rriturve dhe fëmijëve me ndërprerje graduale të terapisë, të cilët për të paktën dy vjet nuk kishin përjetuar kriza epileptike. Rezultatet kanë treguar se ndërprerja e barnave shoqërohet me rrezik të shtuar të episodeve rekurrente, dhe ndikohet nga kohëzgjatja e periudhës pa kriza, historia e llojeve të krizave, shfaqja e një ose më shumë krizave pas fillimit të terapisë dhe nga ajo nëse pacienti ishte duke u trajtuar me një ose më shumë medikamente antiepileptike. Të dhënat nga studimi u përdorën për të zhvilluar një indeks prognostik për përsëritjen e krizave. Kjo është përdorur për t'i llogaritur rreziqet e përsëritjes së krizave me trajtim të vazhdueshëm ose me tërheqje të ngadaltë të barnave (shih Tabelat 1 dhe 2). Një EEG jonormale në kohën e hyrjes në studim u shoqërua vetëm me një rrezik të vogël të përsëritjes së episodeve. Rreziqet më të larta të përsëritjes së episodeve kanë pacientët me epilepsi mioklonike juvenile. Në faktorë të rëndësishëm që ndikojnë në vendimin për tërheqjen nga barnat të tërë përfshihen vozitja, punësimi, frika nga krizat e mëtejshme, rreziqet nga dëmtimi ose vdekja si dhe shqetësimi për trajtimin afatgjatë me barna antiepileptike. Duhet të ndiqen rekomandimet e Agjencisë për licencim të shoferëve dhe automjeteve.

Treguesit e indeksit prognostik* mund të përdoren për të dhënë një vlerësim të rreziqeve të përsëritjes së episodeve pas tërheqjes së barnave antiepileptike.

✓

Çështja e trajtimit të vazhdueshëm ose tërheqjes së barnave antiepileptike duhet të diskutohet me pacientët të cilët kanë të paktën dy vjet pa kriza epileptike. Faktorët që duhet të diskutohen duhet të përfshijnë vozitjen, punësimin, frikën dhe rreziqet nga krizat tjera dhe shqetësime në lidhje me trajtimin afatgjatë me barna antiepileptike.

✓

Ndërprerja e barnave duhet të bëhet në mënyrë të ngadalshme, zakonisht gjatë disa muajve, apo edhe më gjatë te pacientët e trajtuar me barbiturate, benzodiazepina. Barnat duhet të ndërpriten një nga një.

4.22 Terapia komplementare

Terapia komplementare është gjithnjë e më preferuar tek pacientët, të cilët mund ta përdorin bashkë me terapinë konvencionale. Terapia plotësuese përfshin një larmi trajtimesh si akupunktura, trajtimi kiropraktik, terapia bimore, homeopatia, osteopatia, joga, terapia tradicionale kineze dhe kanabinoidet. Nuk ka prova të qëndrueshme që e mbështesin ose përjashtojnë definitivisht përdorimin e ndonjë lloji të veçantë të terapisë plotësuese për të përmirësuar frekuencën e krizave epileptike te pacientët me epilepsi. Të dhënat nga rishikimet sistematike që përfshinin një varg qasjesh, përfshirë teknikat e meditimit, akupunkturën, terapinë biheviorale kognitive, jogën dhe terapinë relaksuese ishin të pamjaftueshme ose nuk mund të gjeneralizoheshin për popullatën skoceze (për shembull akupunktura) dhe cilësia e studimeve shpesh ishte

e dobët. Rishikimet sistematike të studimeve të randomizuara në përdorimin e mjekësisë tradicionale kineze dhe kanabinoidet gjetën vetëm studime me cilësi të dobët dhe arritën në përfundimin se nuk kishte prova të mjaftueshme për të mbështetur përdorimin e këtyre qasjeve në trajtimin e epilepsisë.

Pacientët duhet të pyeten nëse përdorin ndonjë bar plotësues dhe paralajmërohen për mundësinë e efekteve anësore. Probleme mund të shfaqen me përdorimin e disa barnave bimore për shkak të ndërveprimit me ilaçet e përshkruara. Reduktimi i mundshëm i përqendrimeve plazmatike të karbamazepinës, fenobarbitalit dhe fenitoinës duhet të theksohet nëse përdoret bima e Shën Gjonit njëkohësisht. Formulari Kombëtar Britanik nuk e këshillon këtë. Rekomandohet kujdes edhe në përdorimin e vajit të agulicës, por provat për këtë janë më të dobëta.

Disa përbërës të aroma terapisë (për shembull lavanda, rozmarina, kopra e ëmbël, sherbela dhe bima e Artemisë) mund të kenë efekt stimulus në tru dhe kështu mund të përkeqësojnë krizat.

4.23 Referimi për trajtim kirurgjik

Procedurat neurokirurgjike janë trajtim efektiv për disa pacientë me epilepsi rezistente ndaj terapisë me barna. Është e rëndësishme që kirurgjia të merret në konsideratë sapo të konstatohet se epilepsia është rezistente ndaj terapisë me barna, pasi përfitimet janë më të mëdha te pacientët e rinj. Disa procedura neurokirurgjike përfshijnë reseksionin e një pjese të trurit, dhe qëllimi është të ndërpriten krizat epileptike. Procedurat që kryhen më së shpeshti, përfshijnë reseksionin e lobit temporal anterior dhe medial dhe pas procedurës rreth 70% e pacientëve nuk do të kenë kriza. Procedurat e tjera janë paliative dhe përfshijnë kallosotominë, transeksionin subpial, stimulimin e nervit vagus dhe stimulimin e drejtpërdrejtë të trurit (shiko seksionin 4.9.2). Vlerësimi i përshtatshmërisë për trajtim kirurgjik duhet të bëhet në një njësi të specializuar. Për secilin individ përfitimet e mundshme të kontrollit të krizave, cilësia e jetës dhe reduktimi i mundshëm i barnave antiepileptike duhet të merren në konsideratë ndaj rreziqeve që ka procedura kirurgjikale.

Referimi për vlerësim për trajtim neurokirurgjik duhet të konsiderohet nëse epilepsia është rezistente ndaj barnave.

B

Vlerësimi i përshtatshmërisë për procedurën resektive potenciale kurative duhet të behet para se të merren parasysh procedurat paliative, siç është stimulimi i nervit vagus.

4.24 Stimulimi i nervit Vagus*

Evidenca e katër rishikimeve sistematike sugjeron që stimulimi i nervit vagus (SNV) është një trajtim efektiv dhe relativisht i sigurt te pacientët me epilepsi farmakorezistente, edhe pse cilësia e njërit nga studimet e përfshira mund të jetë e kufizuar. Sidoqoftë një studim, që krahasonte SNV-në me terapinë e vazhduar ose të modifikuar me barna antiepileptike, nuk arriti të tregonte dallim sinjifikant ndërmjet dy trajtimeve. Efektet anësore të shkaktuara nga SNV-ja janë të rralla dhe përfshijnë ngjirjen e zërit, kollën, dhimbjen, parestezinë dhe dispnenë. Implikimet e kostonë së SNV-së në lidhje me implantimin, zëvendësimin e baterisë dhe monitorimin e pajisjes, si edhe kufizimin e mundshëm në hulumtimin me RM duhet të merret në konsideratë kur shqyrtohet SNV-ja.

Stimulimi i nervit vagus mund të konsiderohet te pacientët e rritur për të cilët është konstatuar se terapia resektive kirurgjikale është e papërshtatshme.

4.25 Stimulimi i thellë i trurit

Stimulimi i thellë i trurit (SThT) është përdorur për të trajtuar pacientët me epilepsi rezistente ndaj terapisë me barna, të cilët nuk janë kandidatë për kirurgji. Në një studim të randomizuar tek të rriturit, SThT-ja dukej se zvogëlonte frekuencën e krizave por studimi kishte kufizime thelbësore.

4.26 Stimulimi magnetik transkranial dhe i nervit trigeminal

Nuk ka dëshmi të mjaftueshme mbi të cilat mund të bazohet rekomandimi për këto mënyra të trajtimit.

4.27 Si të menaxhohet krizat e zgjatura edhe statusi epileptik

Shumica e krizave largohen spontanisht pa ndërhyrje. Nëse ndërprerja spontane nuk ndodh, atëherë menaxhimi duhet të përshkallëzohet.

Definicioni i statusit epileptik është i larmishëm me kohëzgjatje minimale prej pesë ose 30 minutash. Protokollet studimore përfshijnë ndërhyrjen pas pesë minutave të krizës. Për qëllimet e këtij udhëzimi, të gjitha krizat e zgjatura janë grupuar së bashku. Trajtim emergjent duhet të kërkohet ose të jepet nëse krizëi persiston, ose ka kriza serike, për pesë minuta ose më shumë. Statusi epileptik me kriza toniko-klonike të gjeneralizuara është urgjencë mjekësore me morbiditet të konsiderueshëm dhe mortalitet midis 16% dhe 39%. Morbiditeti dhe mortaliteti mund të përkeqësohen nga trajtimi joadekuat ose i vonuar.

Trajtimi nga ana e mjekëve pas pesë minutash të krizës toniko-klonik çon në një rezultat më të mirë sesa të pritët derisa pacienti të arrijë në departamentin e emergjencës. Statusi epileptik jokonvulsiv, përfshirë edhe statusin epileptik fokal dhe absans mund të jenë klinikisht të pahetueshëm sa ta vonojnë diagnozën dhe trajtimin, por kanë rrezik shumë më të ulët të morbiditetit.

Diferencimi i shpejtë dhe i saktë i statusit epileptik nga pseudostatusi dhe çrregullimet e tjera joepileptike është thelbësor nëse duhet shmangur trajtimi i papërshtatshëm dhe simptomatologjia iatrogjenike.

Meqenëse krizat dhe barnat sedative mund të reduktojnë nivelin e vetëdijes dhe për shkak se aktiviteti i krizës nuk shkakton gjithmonë lëvizje dhe shtangime te pacienti, EEG-ja është metoda më e mirë për ta konfirmuar diagnozën dhe vlerësimin e përgjigjes së trajtimit kur krizat janë klinikisht të lehta, për shembull në status epileptik jokonvulsiv ose pas trajtimit të statusit epileptik toniko-klonik. Mosdisponueshmëria e EEG-së mund të çojë në trajtim të zgjatur të pseudostatusit epileptik dhe/ose zgjatje të sedimit dhe ventilimit.

EEG-ja duhet të përdoret për konfirmimin e diagnozës dhe monitorimin e trajtimit te pacientët me status epileptik. EEG-ja duhet të jetë e disponueshme si evaluim emergjent për të gjithë pacientët të cilët janë duke u trajtuar për status epileptik apo tek të cilët dyshohet për status epileptik.



Mos disponueshmëria e EEG-së nuk duhet të pengojë ose vonojë trajtimin e pacientëve me status epileptik.

Pacientët të cilët janë të prirë për kriza të zgjatura kërkojnë menaxhim specifik.

4.28 Masat e menjëhershme

Sapo të kalojnë pesë minuta aktivitet të krizës, trajtimi duhet të jepet sa më shpejt që të jetë e mundur. Menaxhimi fillestar i krizave të tilla të zgjatura duhet të jetë me benzodiazepina. Studimet kanë ekzaminuar efikasitetin krahasues dhe tolerueshmerinë e midazolamit, lorazepamit dhe diazepamit. Ndërsa nuk ka benefit përfundimtar për benzodiazepinat individuale ose mënyrat e administrimit, zgjedhja e rrugës ose benzodiazepinat specifike do të përcaktohen nga lehtësia dhe shpejtësia e administrimit, qasja në ilaçe të depozituara siç duhet dhe dinjiteti i pacientit. Benzodiazepinat nuk janë të sigurta kur jepen nga personeli jomjekësor në një mjedis jashtëspitalor.

Efikasiteti dhe siguria e midazolamit intramuskular (IM) dhe lorazepamit intravenoz (IV) është i ngjashëm, megjithëse lehtësia e administrimit dhe lehtësia e ruajtjes mund të favorizojnë midazolamin (lorazepami duhet të ruhet në temperaturë të kontrolluar). Midazolami intramuskular aktualisht nuk është i licencuar për përdorim te pacientët me status epileptik.

Administrimi i midazolamit përmes rrugës bucale ose intranazale aktualisht nuk është i licencuar tek të rriturit dhe evidenca për përdorimin e tij është e kufizuar. Një meta-analizë (me gjashtë studime, pesë me pacientë pediatrikë) arriti në përfundimin se midazolami jo-IV (që administrohet me rrugë tjera, jo-IV) ishte i sigurt dhe efektiv në krahasim me diazepamin në trajtimin e pacientëve me status epileptik. Tre nga studimet raportuan efektivitet më të madh të midazolamit bukal në krahasim me diazepamin rektal, por tre nuk raportuan asnjë ndryshim midis midazolamit jo-IV dhe diazepamit IV. Dy studime të vogla që krahasojnë midazolamin bukal me diazepam rektal tek të rriturit në ambiente rezidenciale treguan efikasitet të ngjashëm midis të dyve por pranueshmëri më të mirë e midazolamit bukal.

Në bazë të provave tek fëmijët për lehtësinë e përdorimit, qasjes së shpejtë, efektivitetit dhe dinjitetit të pacientit, konsiderohet se midazolami bukal /nazal është trajtimi i preferuar i linjës së parë tek të rriturit. Dëshmia e drejtpërdrejtë për efektivitetin e midazolamit bukal/intranazal krahasuar me lorazepamin IV aktualisht mungon.



Sa më shpejt që të jetë e mundur:

- siguroni rrugët ajrore
- jepni oksigjen
- vlerësoni funksionin kardiak dhe respirator
- siguroni akses IV në venat e mëdha



Te pacientët me kriza të zgjatura toniko-klonike që kanë zgjatur pesë minuta ose më shumë duhet të jepet:

- ☒ **midazolam 10 mg bukal ose intranazal, ose**
- ☒ **lorazepam 4 mg IV nëse midazolami nuk është i disponueshëm, ose**
- ☒ **diazepam 10 mg IV ose në mënyrë rektale nëse midazolami dhe lorazepami nuk janë të disponueshëm.**

4.29 Trajtimi brendahospitalor (pas dështimit inicial të trajtimit me benzodiazepina)

Nëse krizat vazhdojnë edhe pas dozës së parë me benzodiazepina, doza e dytë e benzodiazepinave duhet të aplikohet në përcjellje klinike. Në qoftë se edhe pas dy dozave me benzodiazepina nuk arrihet sukses në kontrollimin e krizave, kërkohet trajtimi me një antiepileptik shtesë. Fenitoina IV është një zgjedhje tradicionale, por kemi disa të dhëna prej studimeve të cilat kanë krahasuar efikasitetin e medikamenteve të ndryshme se natrium valproati ka efikasitet të ngjashëm me fenitoinën por më pak efekte anësore, edhe pse duhet të përmendim se këto studime janë të vogla dhe me risk për anshmëri. Po ashtu, disa studime tjera sugjerojnë se levetiracetami* IV është me efikasitet më të lartë se sa lorazepamit dhe natrium valproati.

Përdorimi i acidit valproik është i kontraindikuar në shtatzëni dhe te femrat që potencialisht mund të lindin. Te gjendet emergjente kur balancohet rreziku dhe benefiti, në radhë të parë vjen në konsideratë kontrolli i shpejtë dhe optimal i krizes epileptike.

B

Nëse nuk kemi përgjigje, pas 10 minutash te përsëritet doza e benzodiazepinave në kushte hospitalore.

✓

- Te merret gjaku për analiza: pasqyra gjakut, urea, kreatinina, elektrolitët, hepatogrami, kalciumi, glikemia, trombotesti, niveli i barnave antiepileptike në serum dhe të ruhet një sasi e gjakut për analiza të mëvonshme eventuale.
- Të bëhen analizat gazore dhe te vlerësohet statusi acidobazik.
- Të matet niveli i glukozës (kapilarike, në gisht), nëse është <3.0 mmol/l (60 mg/dl) të administrohen 100 mg tiaminë (vitaminë B1) IV dhe pastaj 50ml glukozë 50% IV.

✓

Për një kontroll të qëndrueshëm të krizave te pacientët e diagnostikuar me epilepsi, të jepet oral apo përmes sondës nazogastrike terapia e zakonshme antiepileptike (apo IV nëse është e domosdoshme, fenitoina, natrium valproati, fenobarbitoni, levetiracetami apo lakosamidi).

D

Nëse krizat vazhdojnë edhe pas 30 minutave:

✓

- **Të jepet natrium valproati 20-30mg/kg IV, 40mg/min, apo fenitoina 18mg/kg IV, 50mg/min nën monitorim me EKG. Rrjedha e infuzionit me fenitoinë duhet zvogëluar nëse lajmërohet hipotensioni dhe aritmia te pacientët e moshuar apo te ata me insuficiencë renale/ hepatike**

✓

Nëse pacienti mbetet joreaktiv edhe pas trajtimit fillestar, duhet bërë EEG-ja për të bërë diferencimin e krizave të prolonguara prej sedacionit jatrogjen.

Duhet të vendosen politika të qarta që të eliminohet konfuzioni lidhur me dozat, formulimet, rrugët dhe shpejtesitë e administrimit të fosfenitoinës* dhe fenitoinës.

4.29.1 Krizat që persistojnë më gjatë se 30 minuta

Nëse krizat persistojnë pacienti të vendoset në kujdesin intenziv dhe nën EEG monitorim që të diferencohet se a është çrregullimi i nivelit të vetëdijes pasojë e krizave epileptike apo është i shkaktuar nga barnat.

Midazolami, pentobarbitali, propofoli apo tiopentoni, më së shpeshti përdoren në këto raste.

D

Nëse statusi persiston, atëherë brenda 60 minutave

- ▣ **pacienti vendoset në trajtim në kujdesin intensiv dhe anestezi të përgjithshme**
- ▣ **konsultohet anesteziologu**

D **Të bëhet EEG-ja për të vlerësuar përgjigjen ndaj terapisë antiepileptikë**

4.30 Statusi epileptik jokonvulsiv

Manifestimet klinike të krizave me kohë ndryshojnë, konvulsionet behën minimale apo zhduken. Kjo mund të sjellë vështirësi diagnostike nëse rënia e nivelit të vetëdijes është pasojë e krizave apo e efektit të barnave sedative dhe anestetike. Vazhdimi i krizave përbën rrezik për jetën.

Sikurse te diagnostikimi i pseudostatusit epileptik dhe krizave klinikisht fine, EEG-monitorimi i trajtimit dhe efektin e terapisë në statusin epileptik jokonvulsiv është i rëndësishëm.

✓ **Pacientët me status epileptik jokonvulsiv duhet të menaxhohen si vijon:**

- ▣ **të mbahet apo të rivendoset terapia e zakonshme orale antiepileptike**
- ▣ **të merret në konsideratë trajtimi me benzodiazepina (Midazolam 10mg per os apo sprej intranasal, Lorazepam 4mg IV apo Diazepam 10mg IV)**
- ▣ **të konsultohet specialisti përkatës (neurologu)**

D **EEG-ja duhet të përdoret për diagnostikimin dhe monitorimin e përgjigjes ndaj terapisë te pacientët me status epileptik jokonvulsiv**

✓ **Mosdisponueshmëria e EEG-së nuk duhet ta pengojë apo vonojë trajtimin e pacientëve me status epileptik jokonvulsiv.**

4.31 Pacientët me kriza të prolonguara rekurente apo kriza serike në komunitet

Te disa pacientë epilepsia është aq e rëndë sa që krizat e rënda dhe të prolonguara janë dukuri e zakonshme. Ne këto raste, kujdestari i pacientit me kriza të prolonguara dhe të përsëritura apo me episode të krizave serike mund të jetë në gjendje t'i trajtojë këto kriza që ta parandalojë zhvillimin e statusit epileptik dhe ta evitojë hospitalizimin e panevojshëm përmes dhënies së midazolamit 10mg bukal apo intranasal ose diazepamit 10-20 mg rektal, në fillim të atakut. Midazolami bukal/intranasal, megjithëse aktualisht nuk është i licencuar për përdorim të rritur, të dhënat për përdorimin e tij janë nxjerrë nga studimet me fëmijë dhe adoleshentë.

Kujdestarët duhet t'i nënshtrohen një trajnimit t'u informuar rreth dhënies dhe arsyeve për dhënien e barit antiepileptik. Kur është e mundur ata duhet motivuar që t'i incizojnë krizat epileptike si dhe të jenë të njoftuar për efikasitetin dhe përdorimin e barit shpëtues në planin e kujdesit për pacientin.

B **Pacientët me kriza të prolonguara rekurente apo me kriza serike në komunitet fillimisht duhet të menaxhohen nga kujdestari, i cili duhet t'ju japë midazolam 10 mg bukal apo intranasal, ose diazepam 10-20 mg rektal në përputhje me protokollin e**

pranuar të administrimit të barit.

D

Të gjithë kujdestarët e pacientëve me epilepsi të cilët mund të kenë nevojë për midazolam bukal apo diazepam rektal duhet të kenë një trajnim për t'u njoftuar rreth përdorimit të tyre.

4.32 Barnat të cilat i përkeqësojnë krizat epileptike

Që të dy llojet e medikamenteve, si ato të përshkruara edhe ato popullore (të palicencuara) munden kohë pas kohe t'i precipitojnë krizat epileptike, posaçërisht te pacientët me epilepsi. Kauzaliteti nuk është gjithnjë i qartë dhe mund të jetë multifaktorial.

Mekanizmat përmes të cilave barnat e ndryshme mund t'i precipitojnë krizat mund të jenë:

- Duke e ulur prapën e krizës. Kjo zakonisht varet prej raportit dozë/përqendrim në plazmë, rënia e funksioneve të veshkës (p.sh. petidina), dhënia së bashku e barnave që kanë interaksion të ndërsjellë (p.sh. ciprofloksacina/teofilina).
- Duke e ulur nivelin e medikamenteve antiepileptike përmes ndikimit në farmakokinetikën e barit (p.sh. induksioni i enzimave mikrozomale të mëlçisë me rifampicinë)
- Efektet sekondare, siç janë p.sh. gjendjet e shkaktuara prej medikamenteve, si hiponatremia iatrogjene apo sindroma e serotoninës.
- Barnat antiepileptike vetë mund të shkaktojnë përkeqësimin e disa llojeve të krizave
- Ndërprerja e përnjëhershme e marrjes së barit p.sh.: antiepileptikëve, benzodiazepinave, barbiturateve, ndërprerja e përnjëhershme konsumimit të alkoolit.

✓

Profesionistët shëndetësorë duhet të jenë vigjilentë gjatë përshkrimit të barnave që mund të shkaktojnë apo përkeqësojnë krizat epileptike te pacientët me epilepsi.

✓

Janë raportuar një numër i madh i barnave që precipitojnë apo ekzacerbojnë krizat te pacientët me apo pa histori epileptike. Ky rrezik nuk do të duhej të parandalonte trajtimin e sëmundjeve shoqëruese të pacientëve me epilepsi.

4.33 Menaxhimi i pacientëve me epilepsi në periudhën perioperative

Humbja e kontrollit ndaj krizave epileptike për shkak të mosmarrjes së barit oral mund të ndodhë te ndërhyrjet kirurgjikale, gjatë operimit apo për shkak të vështirësive në gjëllitje. Nganjëherë ndryshimi i dozës apo i shpeshtësisë së dhënies së barit është i domosdoshëm për shkak të diferencave farmakokinetike.

Profesionistët shëndetësorë duhet të kenë parasysh pasojat e mosmarrjes së dozës së barit antiepileptik kur planifikojnë pranimin e pacientit në spital.

✓

✓

Barnat antiepileptike në këtë rast duhet të jepen me rrugë alternative apo duke dhënë doza shtesë nëse është e nevojshme. Edhe në rastet kur pacientët për shkak të intervenimit abstenojnë nga ushqimit edhe aty duhet dhënë dozën e zakonshme të antiepileptikut, megjithëse absorbimi i tyre është i zvogëluar.

✓

Në rastet kur hasim në problem të tejzgjatur me dhënien e barnave antiepileptike oral të cilët nuk jepen me rrugë parenterale, atëherë vjen në konsideratë zëvendësimi i tyre me antiepileptikë të disponueshëm parenteral.

5. Shkurtesat:

BAE - Barnat antiepileptike

EEG - Elektroencefalografia

EKG - Elektrokardiografia

IGE - Epilepsia e gjeneralizuar idiopatike

ILAE - Liga Ndërkombëtare Kundër Epilepsisë

MSh - Ministria e Shëndetësisë

OBSH - Organizata Botërore e Shëndetësisë

PSG - Polisomnografia

RM - Rezonanca magnetike

SNV - Stimulimi i nervit vagës

SThT - Stimulimi i thellë i trurit

SUDEP - Vdekja e përnjëhershme e papritur nga epilepsia

TK - Tomografia e kompjuterizuar

UK - Udhërrëfyes klinik

6. Referencat

1. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve-stimulation for treatment of medically intractable seizures. The Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Neurology* 1995;45(2):224-30.
2. Abbasi F, Krumholz A, Kittner SJ, Langenberg P. Effects of the menopause on seizures in women with epilepsy. *Epilepsia* 1999;40(2):205-10.
3. Adverse reactions to antiepileptic drugs: a multicenter survey of clinical practice. Collaborative Group for Epidemiology of Epilepsy. *Epilepsia* 1986;27(4):323-30.
4. Agarwal P, Kumar N, Chandra R, Gupta G, Antony AR, Garg N. Randomized study of intravenous valproate and phenytoin in status epilepticus. *Seizure* 2007;16(6):527-32.
5. Aldrich MS, Jahnke B. Diagnostic value of video-EEG polysomnography. *Neurology* 1991;41(7):1060-6.
6. Almgren M, Kallen B, Lavebratt C. Population-based study of antiepileptic drug exposure in utero - influence on head circumference in newborns. *Seizure* 2009;18(10):672-5.
7. Alper K, Schertz KA, Kolts RL, Khan A. Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials: an analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. *Biol Psychiatry* 2007;62(4):345-54.
8. Alldredge BK, Eall DB, Ferriero DM. Effect of prehospital treatment on the outcome of status epilepticus in children. *Pediatr Neurol* 1995;12(3):213-6.
9. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, Allen F, Ulrich S, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2001;345(9):631-7.

10. Amato L, Minozzi S, Vecchi S, Davoli M. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 3.
11. Andermann F. Brain structure and epilepsy: the impact of modern imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997;18(2):302-6.
12. Arias AJ, Steinberg K, Banga A, Trestman RL. Systematic review of the efficacy of meditation techniques as treatments for medical illness. *J Altern Complement Med* 2006;12(8):817-32.
13. Avbersek A, Sisodiya S. Does the primary literature provide support for clinical signs used to distinguish psychogenic nonepileptic seizures from epileptic seizures? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81(7):719-25.
14. Ballard C BA, Corbett A, Livingston G, Rasmussen J. Helping you to assess cognition: A practical toolkit for clinicians. [cited 19 Feb 2015]. Available from url: http://www.alzheimers.org.uk/site/scripts/download_info.php?fileID=2487
15. Banach R, Boskovic R, Einarson T, Koren G. Long-term developmental outcome of children of women with epilepsy, unexposed or exposed prenatally to antiepileptic drugs: a meta-analysis of cohort studies. *Drug Saf* 2010;33(1):73-9.
16. Barker I, Grant IS. Convulsions after abrupt withdrawal of baclofen. *Lancet* 1982;2(8297):556-7.
17. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia* 2013;54(9):1621-7.
18. Baulac M, Brodie MJ, Patten A, Segieth J, Giorgi L. Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlled-release carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2012;11(7):579-88.
19. Beavis J, Kerr M, Marson AG, Dojcinov I. Pharmacological interventions for epilepsy in people with intellectual disabilities. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 3.
20. Bech BH, Kjaersgaard MI, Pedersen HS, Hoëards PP, Sorensen MJ, Olsen J, et al. Use of antiepileptic drugs during pregnancy and risk of spontaneous abortion and stillbirth: population based cohort study. *BMJ* 2014;349:g5159.
21. Benbadis SR, Johnson K, Anthony K, Caines G, Hess G, Jackson C, et al. Induction of psychogenic nonepileptic seizures without placebo. *Neurology* 2000;55(12):1904-5.
22. Benbadis SR, Siegrist K, Tatum EO, Heriaud L, Anthony K. Short-term outpatient EEG video with induction in the diagnosis of psychogenic seizures. *Neurology* 2004;63(9):1728-30.
23. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Van Emde Boas E, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia* 2010;51(4):676-85.
24. Betts T, Boden S. Diagnosis, management and prognosis of a group of 128 patients with non-epileptic attack disorder. Part I. *Seizure* 1992;1(1):19-26.
25. Betts T, Fox C. Proactive pre-conception counselling for women with epilepsy-is it effective? *Seizure* 1999;8(6):322-7.
26. Beyenburg S, Stavem K, Schmidt D. Placebo-corrected efficacy of modern nonenzyme-inducing AEs for refractory focal epilepsy: systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2012;53(3):512-20.
27. Bhatia M, Sinha PK, Jain S, Padma MV, Maheshwari MC. Usefulness of short-term video EEG recording with saline induction in pseudoseizures. *Acta Neurol Scand* 1997;95(6):363-6.

28. Bianchi A, Viaggi S, Chiossi E, Lice Episcreeen Group. Family study of epilepsy in first degree relatives: data from the Italian Episcreeen Study. *Seizure* 2003;12(4):203-10.
29. Bird J. Epilepsy and learning disabilities. In: Russell O, editor. *Seminars in the Psychiatry of Learning Disabilities*. London: Royal College of Psychiatrists; 1997.
30. Biton V, Mirza E, Montouris G, Vuong A, Hammer AE, Barrett PS. Eeight change associated eith valproate and lamotrigine monotherapy in patients eith epilepsy. *Neurology* 2001;56(2):172- 7.
31. Blackburn SC, Oliart AD, Rodríguez LA, Gutthann SP. Antiepileptics and blood dyscrasias: a cohort study. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 1998;18(6):1277-83.
32. Borthen I, Eide MG, Daltveit AK, Gilhus NE. Delivery outcome of eomen eith epilepsy: a population-based cohort study. *BJOG* 2010;117(12):1537-43.
33. Boylan LS, Flint LA, Labovitz DL, Jackson SC, Starner K, Devinsky O. Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. *Neurology* 2004;62(2):258-61.
34. Bradford JC, Kyriakedes CG. Evaluation of the patient eith seizures: an evidence based approach. *Emerg Med Clin North Am* 1999;17(1):203-20.
35. Bradley PM, Lindsay B. Care delivery and self-management strategies for adults eith epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviewes* 2008, Issue 1.
36. Bridgers SL. Epileptiform abnormalities discovered on electroencephalographic screening of psychiatric inpatients. *Arch Neurol* 1987;44(3):312-6.
37. Briggs G. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 4th edition. Baltimore: Eilliams and Eilkins; 1994.
38. Brodie MJ, Dichter MA. Antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 1996;334(3):168-75.
39. Brodie MJ, Elder AT, Kean P. Epilepsy in later life. *Lancet Neurol* 2009;8(11):1019-30.
40. Brodie MJ, French JA. Management of epilepsy in adolescents and adults. *Lancet* 2000;356(9226):323-9.
41. Brodie MJ, Mintzer S, Pack AM, Gidal BE, Vecht CJ, Schmidt D. Enzyme induction eith antiepileptic drugs: Cause for concern? *Epilepsia* 2013;54(1):11-27.
42. Brodie MJ, Overstall PE, Giorgi L. Multicentre, double-blind, randomised comparison beteeen lamotrigine and carbamazepine in elderly patients eith neely diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res* 1999;37(1):81-7.
43. Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, Ben-Menachem E, Meencke HJ, Levetiracetam Monotherapy Study Group. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in neely diagnosed epilepsy. *Neurology* 2007;68(6):402-8.
44. Brodie MJ, Richens A, Yuen AE. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in neely diagnosed epilepsy. UK Lamotrigine/Carbamazepine Monotherapy Trial Group. *Lancet* 1995;345(8948):476-9.
45. Brodie MJ, Yuen AE. Lamotrigine substitution study: evidence for synergism eith sodium valproate? 105 Study Group. *Epilepsy Res* 1997;26(3):423-32.
46. Broen S, Betts T, Craeford P, Hall B, Shorvon S, Eallace S. Epilepsy needs revisited: a revised epilepsy needs document for the UK. *Seizure* 1998;7(6):435-46.
47. Broene TR, Holmes GL. Epilepsy. *N Engl J Med* 2001;344(15):1145- 51.
48. Bronen RA, Fulbright RK, Spencer DD, Spencer SS, Kim JH, Lange RC, et al. Refractory epilepsy: comparison of MR imaging, CT, and histopathologic findings in 117 patients. *Radiology* 1996;201(1):97-

105.

49. Buck D, Jacoby A, Baker GA, Graham-Jones S, Chadwick DE. Patients' experiences of and satisfaction with care for their epilepsy. *Epilepsia* 1996;37(9):841-9.
50. Butler CR, Zeman AZ. Recent insights into the impairment of memory in epilepsy: transient epileptic amnesia, accelerated long-term forgetting and remote memory impairment. *Brain* 2008;131(Pt 9):2243-63.
51. Campbell E, Devenney E, Morroë J, Russell A, Smithson EH, Parsons L, et al. Recurrence risk of congenital malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsia* 2013;54(1):165-71.
52. Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, Daëson A, Drife J, Garrod D, et al. Saving Mothers' Lives. Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom: . *BJOG* 2011;118(Suppl 1):1-203.
53. Carbone LD, Johnson KC, Robbins J, Larson JC, Curb JD, Eaton K, et al. Antiepileptic drug use, falls, fractures, and BMD in postmenopausal women: findings from the women's health initiative (EHI). *J Bone Miner Res* 2010;25(4):873-81.
54. Cereghino JJ, Mitchell EG, Murphy J, Kriel RL, Rosenfeld EE, Trevathan E. Treating repetitive seizures with a rectal diazepam formulation: a randomized study. The North American Diastat Study Group. *Neurology* 1998;51(5):1274-82.
55. Chambers A, Boëen JM. Electrical stimulation for drug-resistant epilepsy: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2013;13(18):1-37.
56. Chappell B, Smithson EH. Patient views on primary care services for epilepsy and areas where additional professional knowledge would be welcome. *Seizure* 1998;7(6):447-57.
57. Cheuk DK, Eong V. Acupuncture for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4.
58. Chilcott J, Hoëell S, Kemeney A, Rittey CD, Richards C. The effectiveness of surgery in the management of epilepsy. Sheffield: Trent Institute for Health Services Research; 1999.
59. Choi-Këon S, Yoon SM, Choi MR, Kang DE, Lee SK. The difference in perceptions of educational need between epilepsy patients and medical personnel. *Epilepsia* 2001;42(6):785-9.
60. Christensen J, Gronborg TK, Sorensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013;309(16):1696-703.
61. Christensen J, Vestergaard M, Mortensen PB, Sidenius P, Agerbo E. Epilepsy and risk of suicide: a population-based case-control study. *Lancet Neurol* 2007;6(8):693-8.
62. Chung EH, Hung SI, Hong HS, Hsih MS, Yang LC, Ho HC, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004;428(6982):486.
63. Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Mayer SA. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. *Epilepsia* 2002;43(2):146-53.
64. Clancy MJ, Clarke MC, Connor DJ, Cannon M, Cotter DR. The prevalence of psychosis in epilepsy; a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2014;14:75.
65. Clark MK, Soëers M, Levy B, Nichols S. Bone mineral density loss and recovery during 48 months in first-time users of depot medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2006;86(5):1466-74.
66. Clayton-Smith J, Donnai D. Fetal valproate syndrome. *J Med Genet* 1995;32(9):724-7.

67. Clinical policy for the initial approach to patients presenting with a chief complaint of seizure who are not in status epilepticus. American College of Emergency Physicians. *Ann Emerg Med* 1997;29(5):706-24.
68. Cochrane HC, Marson AG, Baker GA, Chadwick DE. Neuropsychological outcomes in randomized controlled trials of antiepileptic drugs: a systematic review of methodology and reporting standards. *Epilepsia* 1998;39(10):1088-97.
69. Cockerell OC, Johnson AL, Sander JW, Hart YM, Goodridge DM, Shorvon SD. Mortality from epilepsy: results from a prospective population-based study. *Lancet* 1994;344(8927):918-21.
70. Conde-Agudelo A, Rosas-Bermúdez A, Kafury-Goeta AC. Birth spacing and risk of adverse perinatal outcomes: a meta-analysis. *JAMA* 2006;295(15):1809-23.
71. Cott JM. Herb-drug interactions: focus on pharmacokinetics. *CNS Spectr* 2001;6(10):827-32.
72. Coulam CB, Annegers JF. Do anticonvulsants reduce the efficacy of oral contraceptives? *Epilepsia* 1979;20(5):519-25.
73. Coulter DL. Comprehensive management of epilepsy in persons with mental retardation. *Epilepsia* 1997;38 Suppl 4:S24-S31.
74. Craeford P, Appleton R, Betts T, Duncan J, Guthrie E, Morroë J. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. The Women with Epilepsy Guidelines Development Group. *Seizure* 1999;8(4):201-17.
75. Craeford P, Lee P. Gender difference in the management of epilepsy-what women are hearing. *Seizure* 1999;8(3):135-9.
76. Craig J, Russell A, Parsons L, Robertson I, Morrison P, Eaddell R, et al. The UK pregnancy register: update of results 1996-2002. [Abstract 079]. *Epilepsia* 2002;43(Suppl 8):56.
77. Cramer JA, Blum D, Fanning K, Reed M, Epilepsy Impact Project Group. The impact of comorbid depression on health resource utilization in a community sample of people with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004;5(3):337-42.
78. Cramer JA, DeRue K, Devinsky O, Edrich P, Trimble MR. A systematic review of the behavioral effects of levetiracetam in adults with epilepsy, cognitive disorders, or an anxiety disorder during clinical trials. *Epilepsy Behav* 2003;4(2):124-32.
79. Cumbo E, Lorig LD. Levetiracetam, lamotrigine, and phenobarbital in patients with epileptic seizures and Alzheimer's disease. *Epilepsy Behav* 2010;17(4):461-6.
80. Cummings C, Steuart M, Stevenson M, Morroë J, Nelson J. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96(7):643-7.
81. Cunnington MC, Eil JG, Messenheimer JA, Ferber S, Yerby M, Tennis P. Final results from 18 years of the International Lamotrigine Pregnancy Registry. *Neurology* 2011;76(21):1817-23.
82. Cutting S, Lauchheimer A, Barr E, Devinsky O. Adult-onset idiopathic generalized epilepsy: clinical and behavioral features. *Epilepsia* 2001;42(11):1395-8.
83. Cuthill FM, Espie CA, Cooper SA. Development and psychometric properties of the Glasgow Depression Scale for people with a Learning Disability. Individual and carer supplement versions. *Br J Psychiatry* 2003;182:347-53.
84. Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992;327(26):1832-5.

85. Dansky LV, Andermann E, Rosenblatt D, Sherëin AL, Andermann F. Anticonvulsants, folate levels, and pregnancy outcome: a prospective study. *Ann Neurol* 1987;21(2):176-82.
86. Dasheiff RM. Sudden unexpected death in epilepsy: a series from an epilepsy surgery program and speculation on the relationship to sudden cardiac death. *J Clin Neurophysiol* 1991;8(2):216-22.
87. Day SC, Cook EF, Funkenstein H, Goldman L. Evaluation and outcome of emergency room patients with transient loss of consciousness. *Am J Med* 1982;73(1):15-23.
88. De Haan GJ, Edelbroek P, Segers J, Engelsman M, Lindhout D, Devile-Notschaele M, et al. Gestation-induced changes in lamotrigine pharmacokinetics: a monotherapy study. *Neurology* 2004;63(3):571-3.
89. de Haan GJ, van der Geest P, Doelman G, Bertram E, Edelbroek P. A comparison of midazolam nasal spray and diazepam rectal solution for the residential treatment of seizure exacerbations. *Epilepsia* 2010;51(3):478-82.
90. Dean JC, Moore SJ, Osborne A, Hoëe J, Turnpenny PD. Fetal anticonvulsant syndrome and mutation in the maternal MTHFR gene. *Clin Genet* 1999;56(3):216-20.
91. Deckers CL, Czuczëar SJ, Hekster YA, Keëser A, Kubova H, Meinardi H, et al. Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanisms of action: the evidence reviewed. *Epilepsia* 2000;41(11):1364-74.
92. DeGiorgio CM, Soss J, Cook IA, Markovic D, Gornbein J, Murray D, et al. Randomized controlled trial of trigeminal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy. *Neurology* 2013;80(9):786-91.
93. Delgado-Escueta AV, Enrile-Bacsal FE. Juvenile myoclonic epilepsy of Janz. *Neurology* 1984;34(3):285-94.
94. Department of Health. Ëhy mothers die. Report on confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom 1994- 1996. ëcited 20 Feb 2015]. Available from url: <http://ëebarchive.nationalarchives.gov.uk/20140131031506/http://www.archive.official-documents.co.uk/document/doh/ëmd/ëmd-hm.htm>
95. Department of Health. Government response to the Confidential Inquiry into premature deaths of people with learning disabilities. ëcited 19 Feb 2015]. Available from url: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/212077/Government_Response_to_the_Confidential_Inquiry_into_Premature_Deaths_of_People_with_Learning_Disabilities_-_full_report.pdf
96. Derry CP, Duncan S. Sleep and epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013;26(3):394-404.
97. Devinsky O, Sanchez-Villasenor F, Vazquez B, Kothari M, Alper K, Luciano D. Clinical profile of patients with epileptic and nonepileptic seizures. *Neurology* 1996;46(6):1530-3.
98. Dlugos DJ, Sammel MD, Strom BL, Farrar JT. Response to first drug trial predicts outcome in childhood temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2001;57(12):2259-64.
99. Dolk H, Jentink J, Loane M, Morris J, de Jong-van den Berg LT, EUROCAT Antiepileptic Drug Working Group. Does lamotrigine use in pregnancy increase orofacial cleft risk relative to other malformations? *Neurology* 2008;71(10):714-22.
100. Doose H, Maurer A. Seizure risk in offspring of individuals with a history of febrile convulsion. *Eur J Pediatr* 1997;156(6):476-81.
101. Doose H, Neubauer BA. Preponderance of female sex in the transmission of seizure liability in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Res* 2001;43(2):103-14.

102. Doppelbauer A, Zeithofer J, Zifko U, Baumgartner C, Mayr N, Deecke L. Occurrence of epileptiform activity in the routine EEG of epileptic patients. *Acta Neurol Scand* 1993;87(5):345-52.
103. Dreifuss FE, Rosman NP, Cloyd JC, Pellock JM, Kuzniecky RI, Lo ĘD, et al. A comparison of rectal diazepam gel and placebo for acute repetitive seizures. *N Engl J Med* 1998;338(26):1869-75.
104. Duncan JS. Imaging and epilepsy. *Brain* 1997;120(2):339-77.
105. Duncan S, Brodie MJ. Sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2011;21(4):344-51.
106. Durner M, Keddache MA, Tomasini L, Shinnar S, Resor SR, Cohen J, et al. Genome scan of idiopathic generalized epilepsy: evidence for major susceptibility gene and modifying genes influencing the seizure type. *Ann Neurol* 2001;49(3):328-35.
107. DVLA. For medical practitioners. At a glance guide to the current medical standards of fitness to drive. Ęcited 18 Feb 2015]. Available from url: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/390134/aagv1.pdf
108. Elster A, Mirza Ę. MR imaging in chronic partial epilepsy: role of contrast enhancement. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991;12(1):165-70.
109. Engel J Jr, ILAE. A proposed diagnostic scheme for people Ęith epileptic seizures and Ęith epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;42(6):796-803.
110. Engelberts NH, Klein M, Ader HJ, Heimans JJ, Trenite DG, van der Ploeg HM. The effectiveness of cognitive rehabilitation for attention deficits in focal seizures: a randomized controlled study. *Epilepsia* 2002;43(6):587-95.
111. Englot DJ, Chang EF, Auguste KI. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response. *J Neurosurg* 2011;115(6):1248-55.
112. Epilepsy Action. Epilepsy advice and information: complementary treatments. Ęcited 18 Feb 2015]. Available from url: <https://www.epilepsy.org.uk/info/treatment/effects-of-other-things-on-treatment>
113. Epilepsy Expert Group. Clinical management algorithm for Ęomen and girls Ęith epilepsy treated Ęith antiepileptic drugs. *Prog Neurol Psychiatry* 2013;17(Suppl 1).
114. Epilepsy Society. Living Ęith Epilepsy: looking after yourself: complementary therapies. Ęcited 18 Feb 2014]. Available from url: <http://www.epilepsysociety.org.uk/complementary-therapies>
115. Erel T, Guralp O. Epilepsy and menopause. *Arch Gynecol Obstet* 2011;284(3):749-55.
116. Ettinger A, Reed M, Cramer J, Epilepsy Impact Project Group. Depression and comorbidity in community-based patients Ęith epilepsy or asthma. *Neurology* 2004;63(6):1008-14.
117. EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology* 2006;66(3):354-60.
118. Ęalczak TS, Leppik IE, D'Amelio M, Rarick J, So E, Ahman P, et al. Incidence and risk factors in sudden unexpected death in epilepsy: a prospective cohort study. *Neurology* 2001;56(4):519-25.
119. Ęalker MC, HoĘard RS, Smith SJ, Miller DH, Shorvon SD, Hirsch NP. Diagnosis and treatment of status epilepticus on a neurological intensive care unit. *QJM* 1996;89(12):913-20.
120. Ęalker MC, Smith SJ, Shorvon SD. The intensive care treatment of convulsive status epilepticus in the UK. Results of a national survey and recommendations. *Anaesthesia* 1995;50(2):130-5.
121. Ęaltz S, Stephani U. Inheritance of photosensitivity. *Neuropediatrics* 2000;31(2):82-5.
122. Ęallace H, Shorvon S, Tallis R. Age-specific incidence and prevalence rates of treated epilepsy in

- an unselected population of 2,052,922 and age-specific fertility rates of women with epilepsy. *Lancet* 1998;352(9145):1970-3.
123. Eiebe S, Blume ET, Girvin JP, Eliasziw M, Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001;345(5):311-8.
 124. Eilkinson H, Holdstock JS, Baker G, Herbert A, Clague F, Doenes JJ. Long-term accelerated forgetting of verbal and non-verbal information in temporal lobe epilepsy. *Cortex* 2012;48(3):317-32.
 125. Eilson RD, Johnson JA, Eyatt P, Allen V, Gagnon A, Langlois S, et al. Pre-conceptional vitamin/folic acid supplementation 2007: the use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can* 2007;29(12):1003-26.
 126. Eilliams J, Laethom C, Dunstan FD, Daeson TP, Kerr MP, Eilson JF, et al. Variability of antiepileptic medication taking behaviour in sudden unexplained death in epilepsy: hair analysis at autopsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77(4):481-4.
 127. Einaeer MR, Shinnar S. Genetic epidemiology of epilepsy or what do we tell families? *Epilepsia* 2005;46 Suppl 10:24-30.
 128. Eong IC, Lhatoo SD. Adverse reactions to new anticonvulsant drugs. *Drug Saf* 2000;23(1):35-56.
 129. Eoodford HJ, George J. Cognitive assessment in the elderly: a review of clinical methods. *QJM* 2007;100(8):469-84.
 130. Eorking Group of the International Association of the Scientific Study of Intellectual Disability. Clinical guidelines for the management of epilepsy in adults with an intellectual disability. *Seizure* 2001;10(6):104-9.
 131. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. Emergency contraception. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2012. cited 19 Feb 2015]. Available from url: <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUguidanceEmergencyContraception11.pdf>
 132. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare Clinical Effectiveness Unit. Drug Interactions with Hormonal Contraception. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2012. cited 19 Feb 2015]. Available from url: <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUguidancedruginteractions hormonal.pdf>
 133. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare Clinical Effectiveness Unit. Antiepileptic Drugs and Contraception - CEU Statement (January 2010). cited 20 Feb 2015]. Available from url: <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUStatementADC0110.pdf>
 134. Fairgrieve SD, Jackson M, Jonas P, Ealshaë D, Ehte K, Montgomery TL, et al. Population based, prospective study of the care of women with epilepsy in pregnancy. *BMJ* 2000;321(7262):674-5.
 135. Faught E, Duh MS, Eeiner JR, Guerin A, Cunningham MC. Nonadherence to antiepileptic drugs and increased mortality Findings from the RANSOM Study. *Neurology* 2008;71(20):1572-8.
 136. Fazel S, Eolf A, Langstrom N, Neeton CR, Lichtenstein P. Premature mortality in epilepsy and the role of psychiatric comorbidity: a total population study. *Lancet* 2013;382(9905):1646-54.
 137. Ferrer P, Ballarin E, Sabate M, Vidal X, Rottenkolber M, Amelio J, et al. Antiepileptic drugs and suicide: a systematic review of adverse effects. *Neuroepidemiology* 2014;42(2):107-20.
 138. Fischbacher E. Effect of reduction of anticonvulsants on wellbeing. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;285(6339):423-4.
 139. Fisher R, Salanova V, Eitt T, Eorth R, Henry T, Gross R, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus

- of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010;51(5):899-908.
140. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55(4):475-82.
 141. Foële AJ, Binnie CD. Uses and abuses of the EEG in Epilepsy. *Epilepsia* 2000;41(suppl 3):S10-S8.
 142. Foldvary N, Caruso AC, Mascha E, Perry M, Klem G, McCarthy V, et al. Identifying montages that best detect electrographic seizure activity during polysomnography. *Sleep* 2000;23(2):221-9.
 143. Foldvary-Schaefer N, De Ocampo J, Mascha E, Burgess R, Dinner D, Morris H. Accuracy of seizure detection using abbreviated EEG during polysomnography. *J Clin Neurophysiol* 2006;23(1):68-71.
 144. Forcadas MI, Peña Mayor P, Salas Puig J. Special situations in epilepsy: women and the elderly. *Neurologist* 2007;13(6 Suppl 1):S52-S61.
 145. Forsgren L, Edvinsson SO, Nystrom L, Blomquist HK. Influence of epilepsy on mortality in mental retardation: an epidemiologic study. *Epilepsia* 1996;37(10):956-63.
 146. Fountain NB, Kim JS, Lee SI. Sleep deprivation activates epileptiform discharges independent of the activating effects of sleep. *J Clin Neurophysiol* 1998;15(1):69-75.
 147. Fried S, Kozier E, Nulman I, Einarson TR, Koren G. Malformation rates in children of women with untreated epilepsy: a meta-analysis. *Drug Saf* 2004;27(3):197-202.
 148. Friedman DE, Kung DH, Laoattana S, Kass JS, Hrachovy RA, Levin HS. Identifying depression in epilepsy in a busy clinical setting is enhanced with systematic screening. *Seizure* 2009;18(6):429-33.
 149. Froescher E, Eichelbaum M, Niesen M, Dietrich K, Rausch P. Carbamazepine levels in breast milk. *Ther Drug Monit* 1984;6(3):266-71.
 150. Fujii H, Goel A, Bernard N, Pistelli A, Yates LM, Stephens S, et al. Pregnancy outcomes following gabapentin use: results of a prospective comparative cohort study. *Neurology* 2013;80(17):1565-70.
 151. Gaffield ME, Cullell KR, Lee CR. The use of hormonal contraception among women taking anticonvulsant therapy. *Contraception* 2011;83(1):16-29.
 152. Gamble CL, Williamson PR, Marson AG. Lamotrigine versus carbamazepine monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1.
 153. Gandy M, Sharpe L, Perry KN, Miller L, Thayer Z, Boserio J, et al. Assessing the efficacy of 2 screening measures for depression in people with epilepsy. *Neurology* 2012;79(4):371-5.
 154. Gandy M, Sharpe L, Perry KN. Cognitive behavior therapy for depression in people with epilepsy: A systematic review. *Epilepsia* 2013;54(10):1725-34.
 155. George JR, Davis GG. Comparison of anti-epileptic drug levels in different cases of sudden death. *J Forensic Sci* 1998;43(3):598-603.
 156. Gilad R, Izkovitz N, Dabby R, Rapoport A, Sadeh M, Eeller B, et al. Treatment of status epilepticus and acute repetitive seizures with i.v. valproic acid vs phenytoin. *Acta Neurol Scand* 2008;118(5):296-300.
 157. Gilad R, Lampl Y, Gabbay U, Eshel Y, Sarova-Pinhas I. Early treatment of a single generalized tonic-clonic seizure to prevent recurrence. *Arch Neurol* 1996;53(11):1149-52.
 158. Gilliam F, Hecimovic H, Sheline Y. Psychiatric comorbidity, health, and function in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003;4 Suppl 4:S26-30.
 159. Gilliam F, Kuzniecky R, Faught E. Ambulatory EEG monitoring. *J Clin Neurophysiol*

- 1999;16(2):111-5.
160. Gilliam FG, Barry JJ, Hermann BP, Meador KJ, Vahle V, Kanner AM. Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicentre study. *Lancet Neurol* 2006;5(5):399-405.
 161. Giorgi FS, BAEstri M, Guida M, Di Coscio E, Carnicelli L, Perini D, et al. Controversial Issues on EEG after Sleep Deprivation for the Diagnosis of Epilepsy. *Epilepsy Res Treat* 2013;2013:614685.
 162. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kalviainen R, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013;54(3):551-63.
 163. Glauser T, Kluger G, Sachdeo R, Krauss G, Perdomo C, Arroyo S. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology* 2008;70(21):1950-8.
 164. Gloss D, Vickrey B. Cannabinoids for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 6.
 165. Goldstein LH, Minchin L, Stubbs P, Fenwick PB. Are what people know about their epilepsy and what they want from an epilepsy service related? *Seizure* 1997;6(6):435-42.
 166. Goodin DS, Aminoff MJ. Does the interictal EEG have a role in the diagnosis of epilepsy? *Lancet* 1984;1(8381):837-9.
 167. Green ME, Seeger JD, Peterson C, Bhattacharyya A. Utilization of topiramate during pregnancy and risk of birth defects. *Headache* 2012;52(7):1070-84.
 168. Gregory RP, Oates T, Merry RT. Electroencephalogram epileptiform abnormalities in candidates for aircrew training. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993;86(1):75-7.
 169. Guberman AH, Besag FM, Brodie MJ, Dooley JM, Duchoňny MS, Pellock JM, et al. Lamotrigine-associated rash: risk/benefit considerations in adults and children. *Epilepsia* 1999;40(7):985-91.
 170. Gudmundsson G. Epilepsy in Iceland. A clinical and epidemiological investigation. *Acta Neurol Scand* 1966;43:Suppl 25:1-124.
 171. Guidelines for neuroimaging evaluation of patients with uncontrolled epilepsy considered for surgery. Commission on Neuroimaging of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1998;39(12):1375-6.
 172. Guillebaud J. The Pill: and other forms of hormonal contraception. 5th edition. Oxford: Oxford University Press; 1997.
 173. Hannah JA, Brodie MJ. Epilepsy and learning disabilities—a challenge for the next millennium? *Seizure* 1998;7(1):3-13.
 174. Harden CL, Herzog AG, Nikolov BG, Koppel BS, Christos PJ, Foeller K, et al. Hormone replacement therapy in women with epilepsy: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 2006;47(9):1447-51.
 175. Harden CL, Hopp J, Ting TY, Pennell PB, French JA, Hauser EA, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy - focus on pregnancy (an evidence-based review): obstetrical complications and change in seizure frequency. report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society *Neurology* 2009;73(2):126-32.
 176. Harden CL, Koppel BS, Herzog AG, Nikolov BG, Hauser EA. Seizure frequency is associated with age at menopause in women with epilepsy. *Neurology* 2003;61(4):451-5.
 177. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, Hauser EA, Gronseth GS, French JA, et al. Practice parameter

- update: management issues for women with epilepsy - focus on pregnancy (an evidence-based review): teratogenesis and perinatal outcomes: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* 2009;73(2):133-41.
178. Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, Hovinga CA, Gidal B, Meador KJ, et al. Management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding: 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(5):1247-55.
 179. Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, Hovinga CA, Gidal B, Meador KJ, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): 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 American Epilepsy Society. *Neurology* 2009;73(2):142-9.
 180. Harden CL, Pulver MC, Ravdin L, Jacobs AR. The effect of menopause and perimenopause on the course of epilepsy. *Epilepsia* 1999;40(10):1402-7.
 181. Harden J, Tonberg A, Chin RF, McLellan A, Duncan S. 'If you're gonna die, you're gonna die': Young adults' perceptions of sudden unexpected death in epilepsy. *Chronic Illn* 2014.
 182. Harding GF, Edson A, Jeavons PM. Persistence of photosensitivity. *Epilepsia* 1997;38(6):663-9.
 183. Hart Y, Sander J, Shorvon S, Johnson A. National General Practice Study of Epilepsy: recurrence after a first seizure. *Lancet* 1990;336(8726):1271-4.
 184. Hart YM, Shorvon SD. The nature of epilepsy in the general population. I. Characteristics of patients receiving medication for epilepsy. *Epilepsy Res* 1995;21(1):43-9.
 185. Haukkanen M. Contraception by NORPLANT subdermal capsules is not reliable in epileptic patients on anticonvulsant treatment. *Contraception* 1986;33(6):559-65.
 186. Helbig I, Loëenstein DH. Genetics of the epilepsies: where are we and where are we going? *Curr Opin Neurol* 2013;26(2):179-85.
 187. Helmstaedter C, Loeferer B, Hölzl R, Hammen A, Saar J, Steinhoff BJ, et al. The effects of cognitive rehabilitation on memory outcome after temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsy Behav* 2008;12(3):402-9.
 188. Hernandez-Diaz S, Eerler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000;343(22):1608-14.
 189. Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser EA. Risk of unprovoked seizure after acute symptomatic seizure: effect of status epilepticus. *Ann Neurol* 1998;44(6):908-12.
 190. Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, Sander JE, Nilsson L, Langan Y, et al. Do antiepileptic drugs or generalized tonic-clonic seizure frequency increase SUDEP risk? A combined analysis. *Epilepsia* 2012;53(2):249-52.
 191. Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, Sander JE, Nilsson L, Langan Y, et al. Combined analysis of risk factors for SUDEP. *Epilepsia* 2011;52(6):1150-9.
 192. Hitiris N, Suratman S, Kelly K, Stephen LJ, Sills GJ, Brodie MJ. Sudden unexpected death in epilepsy: a search for risk factors. *Epilepsy Behav* 2007;10(1):138-41.
 193. Hodges J. Addenbrooke's Cognitive Examination-III (ACE-III). cited 19 Feb 2015]. Available from url:

194. Hoëell SJ, Oëen L, Chadëick DË. Pseudostatus epilepticus. QJM 1989;71(266):507-19.
195. Holmes LB, Baldëin EJ, Smith CR, Habecker E, Glassman L, Ëong SL, et al. Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy.ëErratum appears in Neurology. 2009 Apr 21;72(16):1449]. Neurology 2008;70(22 Pt 2):2152-8.
196. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, Huntington KB, Khoshbin S, Hayes AM, et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. N Engl J Med 2001;344(15):1132-8.
197. Holmes LB, Mittendorf R, Shen A, Smith CR, Hernandez-Diaz S. Fetal effects of anticonvulsant polytherapies: different risks from different drug combinations. Arch Neurol 2011;68(10):1275-81.
198. Holsti M, Dudley N, Schunk J, Adelgais K, Greenberg R, Olsen C, et al. Intranasal midazolam vs rectal diazepam for the home treatment of acute seizures in pediatric patients ëith epilepsy. Arch Pediatr Adolesc Med 2010;164(8):747-53.
199. Hollinger P, Khatami R, Gugger M, Hess CË, Bassetti CL. Epilepsy and obstructive sleep apnea. Eur Neurol 2006;55(2):74-9.
200. Hopkins A, Garman A, Clarke C. The first seizure in adult life: Value of clinical features, electroencephalography, and computerised tomographic scanning in prediction of seizure recurrence. Lancet 1988;1(8588):721-6.
201. Hunt S, Russell A, Smithson ËH, Parsons L, Robertson I, Ëaddell R, et al. Topiramate in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. Neurology 2008;71(4):272-6.
202. Hvas CL, Henriksen TB, Ostergaard JR, Dam M. Epilepsy and pregnancy: effect of antiepileptic drugs and lifestyle on birthëeight. BJOG 2000;107(7):896-902.
203. Hyser CL, Drake ME Jr. Status epilepticus after baclofen ëithdraëal. J Natl Med Assoc 1984;76(5):533, 7-8.
204. Irizarry MC, Jin S, He F, Emond JA, Raman R, Thomas RG, et al. Incidence of neë-onset seizures in mild to moderate Alzheimer disease. Arch Neurol 2012;69(3):368-72.
205. Jain P, Patterson VH, Morroë JL. Ëhat people ëith epilepsy ëant from a hospital clinic. Seizure 1993;2(1):75-8.
206. Jannuzzi G, Cian P, Fattore C, Gatti G, Bartoli A, Monaco F, et al. A multicenter randomized controlled trial on the clinical impact of therapeutic drug monitoring in patients ëith neëly diagnosed epilepsy. The Italian TDM Study Group in Epilepsy. Epilepsia 2000;41(2):222-30.
207. Jedrzejczak J, Oëczarek K, Majkoëski J. Psychogenic pseudoepileptic seizures: clinical and electroencephalogram (EEG) video-tape recordings. Eur J Neurol 1999;6(4):473-9.
208. Jennett B. Epilepsy after non-missile head injuries. 2nd Ed. London: Heinemann Medical; 1975.
209. Jentink J, Dolk H, Loane MA, Morris JK, Ëellesley D, Garne E, et al. Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic revieë and case-control study. BMJ 2010;341:c6581.
210. Jentink J, Loane MA, Dolk H, Barisic I, Garne E, Morris JK, et al. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. N Engl J Med 2010;362(23):2185-93.
211. Jettë N, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, McChesney J, Leslie ËD. Association of antiepileptic drugs ëith nontraumatic fractures: a population-based analysis. Arch Neurol 2011;68(1):107-12.
212. Johannessen SI, Helde G, Brodtkorb E. Levetiracetam concentrations in serum and in breast milk at birth and

- during lactation. *Epilepsia* 2005;46(5):775-7.
213. Johnsen S, Tarby T, Sidell A. Carbamazepine-induced seizures. *Ann Neurol* 1984;16(3):392-3.
 214. Joint Epilepsy Council. A guideline on training standards for the administration of rectal diazepam. Leeds: The Council; 2000.
 215. Joint Epilepsy Council. Epilepsy prevalence, incidence and other statistics. cited 16 Feb 2015]. Available from url: [http://www.epilepsyscotland.org.uk/pdf/Joint_Epilepsy_Council_Prevalence_and_Incidence_September_11_\(3\).pdf](http://www.epilepsyscotland.org.uk/pdf/Joint_Epilepsy_Council_Prevalence_and_Incidence_September_11_(3).pdf)
 216. Joint Formulary Committee. British National Formulary (online) London: BMJ Group and Pharmaceutical Press. cited 16 Feb 2015]. Available from url: <https://www.medicinescomplete.com>
 217. Kaneko S, Battino D, Andermann E, Eada K, Kan R, Takeda A, et al. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 1999;33(2-3):145-58.
 218. Kanner AM, Kozak AM, Frey M. The use of sertraline in patients with epilepsy: Is it safe? *Epilepsy Behav* 2000;1(2):100-5.
 219. Katz JM, Devinsky O. Primary generalized epilepsy: a risk factor for seizures in labor and delivery? *Seizure* 2003;12(4):217-9.
 220. Katz JM, Pacia SV, Devinsky O. Current management of epilepsy and pregnancy: fetal outcome, congenital malformations, and developmental delay. *Epilepsy Behav*. 2001;2(2):119-23.
 221. Kerr M, Guidelines Working Group, Scheepers M, Arvio M, Beavis J, Brandt C, et al. Consensus guidelines into the management of epilepsy in adults with an intellectual disability. *J Intellect Disabil Res* 2009;53(8):687-94.
 222. Kean P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser E, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51(6):1069-77.
 223. Kean P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342(5):314-9.
 224. Kean P, Brodie MJ. Effectiveness of first antiepileptic drug. *Epilepsia* 2001;42(10):1255-60.
 225. Kean P, Brodie MJ. Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. *Lancet* 2001;357(9251):216-22.
 226. Kean P, Brodie MJ. Phenobarbital for the treatment of epilepsy in the 21st century: a critical review. *Epilepsia* 2004;45(9):1141-9.
 227. Kean P, Sills GJ, Brodie MJ. The mechanisms of action of commonly used antiepileptic drugs. *Pharmacol Ther* 2001;90(1):21-34.
 228. King MA, Neetun MR, Jackson GD, Fitt GJ, Mitchell LA, Silvapulle MJ, et al. Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. *Lancet* 1998;352(9133):1007-11.
 229. Kjaer D, Horvath-Puho E, Christensen J, Vestergaard M, Czeizel AE, Sorensen HT, et al. Antiepileptic drug use, folic acid supplementation, and congenital abnormalities: a population-based case-control study. *BJOG* 2008;115(1):98-103.
 230. Knight M, Kenyon S, Brocklehurst P, Neilson J, Shakespeare J, Kurinczuk JJ (Eds), et al. Saving lives, improving mothers' care. Lessons learned to inform future maternity care from the UK and Ireland confidential enquiries into maternal deaths and morbidity 2009-2012. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford; 2014. cited 19 Feb 2015]. Available from url: <https://www.npeu.ox.ac.uk/downloads/files/mbrace->

uk/reports/Saving%20Lives%20Improving%20Mothers%20Care%20 report%202014%20Full.pdf

231. König S, Elger E, Vassella F. Empfehlung zu blutuntersuchungen und klinischer überwachung zur früherkennung des valproat- assoziierten lebersversagens. *Nervenarzt Schweiß Ärztezeitung* 1998;79(14):580-5.
232. Krauss GL, Krumholz A, Carter RC, Li G, Kaplan P. Risk factors for seizure-related motor vehicle crashes in patients with epilepsy. *Neurology* 1999;52(7):1324-9.
233. Krishnamurthy KB, Drislane FE. Depth of EEG suppression and outcome in barbiturate anesthetic treatment for refractory status epilepticus. *Epilepsia* 1999;40(6):759-62.
234. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The Patient Health Questionnaire-2: validity of a two-item depression screener. *Med Care* 2003;41(11):1284-92.
235. Krumholz A. Non-epileptic seizures: diagnosis and management. *Neurology* 1999;23(5 suppl 2):s76-s83.
236. Kuhn KU, Quednoe BB, Thiel M, Falkai P, Maier E, Elger CE. Antidepressive treatment in patients with temporal lobe epilepsy and major depression: a prospective study with three different antidepressants. *Epilepsy Behav* 2003;4(6):674-9.
237. Kuyk J, Leijten F, Meinardi H, Spinhoven P, Van Dyck R. The diagnosis of psychogenic non-epileptic seizures: A review. *Seizure* 1997;6(4):243-53.
238. Labiner DM, Paradis PE, Manjunath R, Duh MS, Lafeuille MH, Latremouille-Viau D, et al. Generic antiepileptic drugs and associated medical resource utilization in the United States. *Neurology* 2010;74(20):1566-74.
239. Laeden MC, Eke T, Degg C, Harding GF, Eild JM. Visual field defects associated with vigabatrin therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67(6):716-22.
240. Laen N, Kelly A, Dunne J, Lee J, Eesseldine A. First seizure in the older patient: clinical features and prognosis. *Epilepsy Res* 2013;107(1-2):109-14.
241. Lammers ME, Hekster YA, Keyser A, Meinardi H, Renier EO, van Lier H. Monotherapy or polytherapy for epilepsy revisited: a quantitative assessment. *Epilepsia* 1995;36(5):440-6.
242. Lander CM, Eadie MJ. Plasma antiepileptic drug concentrations during pregnancy. *Epilepsia* 1991;32(2):257-66.
243. Langan Y, Nashef L, Sander JE. Case-control study of SUDEP. *Neurology* 2005;64(7):1131-3.
244. Langan Y, Nashef L, Sander JE. Sudden unexpected death in epilepsy: a series of witnessed deaths. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68(2):211-3.
245. Lathers CM, Koehler SA, Eecht CH, SchrBAEer PL. Forensic antiepileptic drug levels in autopsy cases of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2011;22(4):778-85.
246. Leach JP, Lauder R, Nicolson A, Smith DF. Epilepsy in the UK: misdiagnosis, mistreatment, and undertreatment? The Exham area epilepsy project. *Seizure* 2005;14(7):514-20.
247. Leavy Y, Goodwin M, Higgins S, Myson V. The Adult Epilepsy Specialist Nurse Competency Framework. [cited 20 Feb 2015]. Available from url: <https://www.epilepsy.org.uk/sites/epilepsy/files/professionals/ESN%20Competency%20Framework-12.pdf>
248. Lee RH, Lyles KE, Colon-Emeric C. A review of the effect of anticonvulsant medications on bone mineral density and fracture risk. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010;8(1):34-46.
249. Leis DP, Van Dyke DC, Stumbo PJ, Berg MJ. Drug and environmental factors associated

- with adverse pregnancy outcomes. Part II: Improvement with folic acid. *Ann Pharmacother* 1998;32(9):947-61.
250. Leis AA, Ross MA, Summers AK. Psychogenic seizures: ictal characteristics and diagnostic pitfalls. *Neurology* 1992;42(1):95-9.
 251. Lempert T, Bauer M, Schmidt D. Syncope: a videometric analysis of 56 episodes of transient cerebral hypoxia. *Ann Neurol* 1994;36(2):233-7.
 252. Lhatoo SD, Johnson AL, Goodridge DM, MacDonald BK, Sander JE, Shorvon SD. Mortality in epilepsy in the first 11 to 14 years after diagnosis: multivariate analysis of a long-term, prospective, population-based cohort. *Ann Neurol* 2001;49(3):336-44.
 253. Li Q, Chen X, He L, Zhou D. Traditional Chinese medicine for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3.
 254. Lippi G, Franchini M. Vitamin K in neonates: facts and myths. *Blood Transfus* 2011;9(1):4-9.
 255. Lo BE, Kyu HH, Jichici D, Upton AM, Akl EA, Meade MO. Meta-analysis of randomized trials on first line and adjunctive levetiracetam. *Can J Neurol Sci* 2011;38(3):475-86.
 256. MacDonald BK, Johnson AL, Goodridge DM, Cockerell OC, Sander JE, Shorvon SD. Factors predicting prognosis of epilepsy after presentation with seizures. *Ann Neurol* 2000;48(6):833-41.
 257. MacDonald BK, Johnson AL, Sander JE, Shorvon SD. Febrile convulsions in 220 children—neurological sequelae at 12 years follow-up. *Eur Neurol* 1999;41(4):179-86.
 258. MacDonald D, Torrance N, Edd S, Eomersley J. General-practice- based nurse specialists—taking a lead in improving the care of people with epilepsy. *Seizure* 2000;9(1):31-5.
 259. Maier G, Briggs M, Baker GA, Bromley R, Coyle H, Eatock J, et al. Pregnancy with epilepsy: obstetric and neonatal outcome of a controlled study. *Seizure* 2010;19(2):112-9.
 260. Maehinney E, Campbell J, Craig J, Russell A, Smithson E, Parsons L, et al. Valproate and the risk for congenital malformations: Is formulation and dosage regime important? *Seizure* 2012;21(3):215- 8.
 261. Maehinney E, Craig J, Morroë J, Russell A, Smithson EH, Parsons L, et al. Levetiracetam in pregnancy: results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers. Erratum appears in *Neurology*. 2013 Feb 12;80(7):691]. *Neurology* 2013;80(4):400-5.
 262. Maguire M, Marson AG, Ramaratnam S. Epilepsy (generalised). *Clinical Evidence* 2012;02:1201.
 263. Maloë BA, Eatherëax KJ, Chervin RD, Hoban TF, Marzec ML, Martin C, et al. Identification and treatment of obstructive sleep apnea in adults and children with epilepsy: a prospective pilot study. *Sleep Med* 2003;4(6):509-15.
 264. Maloë BA, Passaro E, Milling C, Minecan DN, Levy K. Sleep deprivation does not affect seizure frequency during inpatient video-EEG monitoring. *Neurology* 2002;59(9):1371-4.
 265. Margrove K, Mensah S, Thapar A, Kerr M. Depression screening for patients with epilepsy in a primary care setting using the Patient Health Questionnaire-2 and the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy. *Epilepsy Behav* 2011;21(4):387-90.
 266. Margulis AV, Mitchell AA, Gilboa SM, Eerler MM, Mittleman MA, Glynn RJ, et al. Use of topiramate in pregnancy and risk of oral clefts. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207(5):405.e1-7.
 267. Marsan CA, Zivin LS. Factors related to the occurrence of typical paroxysmal abnormalities in the EEG records of epileptic patients. *Epilepsia* 1970;11(4):361-81.
 268. Marson A, Jacoby A, Johnson A, Kim L, Gamble C, Chadëick D, et al. Immediate versus deferred antiepileptic

- drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365(9476):2007-13.
269. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alëaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadëick DĚ, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369(9566):1000-15.
 270. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alëaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadëick DĚ, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369(9566):1016-26.
 271. Marson AG, Kadir ZA, Hutton JL, Chadëick DĚ. The neë antiepileptic drugs: a systematic revieë of their efficacy and tolerability *Epilepsia* 1997;38(8):859-80.
 272. Martin R, Vogtle L, Gilliam F, Faught E. Health-related quality of life in senior adults ëith epilepsy: ëhat ëë knoë from randomized clinical trials and suggestions for future research. *Epilepsy Behav* 2003;4(6):626-34.
 273. Matok I, Gorodischer R, Koren G, Landau D, Ėiznitzer A, Levy A. Exposure to folic acid antagonists during the first trimester of pregnancy and the risk of major malformations. *Br J Clin Pharmacol* 2009;68(6):956-62.
 274. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, Smith DB, Delgado-Escueta AV, Broëne TR, et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Engl J Med* 1985;313(3):145-51.
 275. Mathias CJ, Deguchi K, Schatz I. Observations on recurrent syncope and presyncope in 641 patients. *Lancet* 2001;357(9253):348-53.
 276. McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, Farrell JJ, Kasperavičiūtė D, Carrington M, et al. HLA-A* 3101 and carbamazepine- induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med* 2011;364(12):1134-43.
 277. McCrory PR, Bladin PF, Berkovic SF. Retrospective study of concussive convulsions in elite Australian rules and rugby league footballers: phenomenology, aetiology, and outcome. *BMJ* 1997;314(7075):171-4.
 278. McGonigal A, Oto M, Russell AJ, Greene J, Duncan R. Outpatient video EEG recording in the diagnosis of non-epileptic seizures: a randomised controlled trial of simple suggestion techniques. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72(4):549-51.
 279. McGonigal A, Russell AJ, Mallik AK, Oto M, Duncan R. Use of short term video EEG in the diagnosis of attack disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(5):771-2.
 280. McIntosh AM, Ėilson SJ, Berkovic SF. Seizure outcome after temporal lobectomy: current research practice and findings. *Epilepsia* 2001;42(10):1288-307.
 281. McKee P, Brodie M. Therapeutic drug monitoring. In: Engle J, Pedley TA, editors. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p.1181-94.
 282. McLaughlin DP, Pachana NA, McFarland K. The impact of depression, seizure variables and locus of control on health related quality of life in a community dëelling sample of older adults. *Seizure* 2010;19(4):232-6.
 283. McMullan J, Sasson C, Pancioli A, Silbergleit R. Midazolam versus diazepam for the treatment of status epilepticus in children and young adults: a meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2010;17(6):575-82.

284. Meador K, Reynolds ME, Crean S, Fahrbach K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res* 2008;81(1):1-13.
285. Meador KJ, Baker G, Cohen MJ, Gaily E, Eesterveld M. Cognitive/ behavioral teratogenetic effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 2007;11(3):292-302.
286. Meador KJ, Baker GA, Broening N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013;12(3):244-52.
287. Meads C, Burls A, Bradley P. Systematic reviews of specialist epilepsy services. *Seizure* 2002;11(2):90-8.
288. Medical Services Advisory Committee. Vagus nerve stimulation for epilepsy Canberra: Commonwealth of Australia; 2008. [cited 18 Feb 2015]. Available from url: https://www.epilepsy-society.org.au/downloads/VNS_MSAC_final_report_June_2008.pdf
289. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Off-label or unlicensed use of medicines: prescribers' responsibilities. *Drug Safety Update* 2009;2(9):6.
290. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Valproate medicines contraindicated in women and girls of childbearing potential unless conditions of Pregnancy Prevention Programme are met. *Drug Safety Update* volume 11, issue 9; April 2018:1. Available at www.gov.uk/drug-safety-update/valproate-medicines.
291. Meierkord H, Eill B, Fish D, Shorvon S. The clinical features and prognosis of pseudoseizures diagnosed using video-EEG telemetry. *Neurology* 1991;41(10):1643-6.
292. Mensah SA, Beavis JM, Thapar AK, Kerr M. The presence and clinical implications of depression in a community population of adults with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006;8(1):213-9.
293. MHRA. Retigabine (Trobal): indication restricted to last-line use, and new monitoring requirements. [cited 17 Feb 2015]. Available from url: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/retigabine-trobal-indication-restricted-to-last-line-use-and-new>
294. Michael B, Marson AG. Clobazam as an add-on in the management of refractory epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2.
295. Mindham J, Espie CA. Glasgow Anxiety Scale for people with an Intellectual Disability (GAS-ID): development and psychometric properties of a new measure for use with people with mild intellectual disability. *J Intellect Disabil Res* 2003;47(Pt 1):22-30.
296. Minshall I, Smith D. Unmet needs in patients with epilepsy, following audit, educational intervention and the introduction of the New General Practice Contract. *Prim Health Care Res Dev* 2012;13(1):85-91.
297. Misra UK, Kalita J, Maurya PK. Levetiracetam versus lorazepam in status epilepticus: a randomized, open labeled pilot study. *J Neurol* 2012;259(4):645-8.
298. Mitchell AJ, Baker-Glenn EA, Granger L, Symonds P. Can the distress thermometer be improved by additional mood domains? Part I. Initial validation of the emotion thermometers tool. *Psychooncology* 2010;19(2):125-33.
299. Modder J, Fitzsimmons KJ. Management of Women with Obesity in Pregnancy. CMACE and RCOG; 2010. [cited 19 Feb 2015]. Available from url: <http://www.hqip.org.uk/assets/NCAPOP-Library/CMACE-Reports/15.-March-2010-Management-of-Women-with-Obesity-in-Pregnancy-Guidance.pdf>

300. Mohanraj R, Norrie J, Stephen LJ, Kelly K, Hitiris N, Brodie MJ. Mortality in adults with newly diagnosed and chronic epilepsy: a retrospective comparative study. *Lancet Neurol* 2006;5(6):481-7.
301. Moore S, Turnpenny P, Quinn A, Glover S, Lloyd D, Montgomery T, et al. A clinical study of 57 children with fetal anticonvulsant syndromes. *J Med Genet* 2000;37(7):489-97.
302. Morroë J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Eaddell R, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77(2):193-8.
303. Morroë JI, Hunt SJ, Russell AJ, Smithson EH, Parsons L, Robertson I, et al. Folic acid use and major congenital malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(5):506-11.
304. 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(4):991-8.
305. Nadebaum C, Anderson V, Vajda F, Reutens D, Barton S, Eood A. The Australian brain and cognition and antiepileptic drugs study: IQ in school-aged children exposed to sodium valproate and polytherapy. *J Int Neuropsychol Soc* 2011;17(1):133-42.
306. Nakken KO, Lossius MI. Buccal midazolam or rectal diazepam for treatment of residential adult patients with serial seizures or status epilepticus. *Acta Neurol Scand* 2011;124(2):99-103.
307. Nashef L. Sudden unexpected death in epilepsy: terminology and definitions. *Epilepsia* 1997;38(11 Suppl):S6-8.
308. National Records of Scotland. Vital Events Reference Tables 2011. [cited 19 Feb 2015]. Available from url: <http://www.nrscotland.gov.uk/statistics-and-data/statistics/statistics-by-theme/vital-events/general-publications/vital-events-reference-tables/2011>
309. Nau H, Rating D, Koch S, Häuser I, Helge H. Valproic acid and its metabolites: placental transfer, neonatal pharmacokinetics, transfer via mother's milk and clinical status in neonates of epileptic mothers. *J Pharmacol Exp Ther* 1981;219(3):768-77.
310. Neligan A, Bell GS, Johnson AL, Goodridge DM, Shorvon SD, Sander JE. The long-term risk of premature mortality in people with epilepsy. *Brain* 2011;134(Pt 2):388-95.
311. Nilsson L, Farahmand BY, Persson PG, Thiblin I, Tomson T. Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: a case-control study. *Lancet* 1999;353(9156):888-93.
312. Nilsson L, Tomson T, Farahmand BY, Diëan V, Persson PG. Cause-specific mortality in epilepsy: a cohort study of more than 9,000 patients once hospitalized for epilepsy. *Epilepsia* 1997;38(10):1062-8.
313. Nobili L, Proserpio P, Rubboli G, Montano N, Didato G, Tassinari CA. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) and sleep. *Sleep Med Rev* 2011;15(4):237-46.
314. Novy J, Logroscino G, Rossetti AO. Refractory status epilepticus: a prospective observational study. *Epilepsia* 2010;51(2):251-6.
315. Oëen DK, Leëith G, Stephens CR. Can doctors respond to patients' increasing interest in complementary and alternative medicine? *BMJ* 2001;322(7279):154-8.
316. Ogaëa Y, Kaneko S, Otani K, Fukushima Y. Serum folic acid levels in epileptic mothers and their relationship to congenital malformations. *Epilepsy Res* 1991;8(1):75-8.
317. Ohman I, Tomson T, Vitols S. Lamotrigine levels in plasma and breast milk in nursing women and their infants. *Epilepsia* 1998;39(Suppl 2):21.
318. Öhman I, Vitols S, Luef G, Söderfeldt B, Tomson T. Topiramate kinetics during delivery, lactation, and

- in the neonate: preliminary observations. *Epilepsia* 2002;43(10):1157-60.
319. Okazaki M, Adachi N, Ito M, Eatanabe M, Eatanabe Y, Kato M, et al. One-year seizure prognosis in epilepsy patients treated with antidepressants. *Epilepsy Behav* 2011;22(2):331-5.
 320. Olafsson E, Hallgrimsson JT, Hauser EA, Ludvigsson P, Gudmundsson G. Pregnancies of women with epilepsy: a population-based study in Iceland. *Epilepsia* 1998;39(8):887-92.
 321. Opeskin K, Berkovic SF. Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: a controlled prospective study based on coroners cases. *Seizure* 2003;12(7):456-64.
 322. Orme M, Craeford P, Back D. Contraception, epilepsy and pharmacokinetics,. In: Trimble M, editor. *Women and epilepsy*. Chichester: John Wiley & Sons; 1991. p.201-17.
 323. Ottman R, Annegers J, Hauser EA, Kurland LT. Higher risk of seizures in offspring of mothers than of fathers with epilepsy. *Am J Hum Genet* 1988;43(3):257.
 324. Ottman R, Annegers JF, Risch N, Hauser EA, Susser M. Relations of genetic and environmental factors in the aetiology of epilepsy. *Ann Neurol* 1996;39(4):442-9.
 325. Ottman R, Lee JH, Hauser EA, Risch N. Are generalized and localization-related epilepsies genetically distinct? *Arch Neurol* 1998;55(3):339-44.
 326. Pandey S, Pandey R. Foetal outcome in epileptic women with seizures during pregnancy. *J Pharm Sci Res* 2012;4(4):1803-6.
 327. Parra J, Kanner AM, Iriarte J, Gil-Nagel A. When should induction protocols be used in the diagnostic evaluation of patients with paroxysmal events? *Epilepsia* 1998;39(8):863-7.
 328. Pashley S, O'Donoghue MF. The safety of anti-epileptic drug regimens: a qualitative study of factors determining the success of counselling women before conception. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2009;35(3):153-6.
 329. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, et al. Antiepileptic drugs—best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2008;49(7):1239-76.
 330. Peguero E, Abou-Khalil B, Fakhoury T, Mathees G. Self-injury and incontinence in psychogenic seizures. *Epilepsia* 1995;36(6):586-91.
 331. Pellock JM, Eillmore LJ. A rational guide to routine blood monitoring in patients receiving antiepileptic drugs. *Neurology* 1991;41(7):961-4.
 332. Pennell PB, Klein AM, Broening N, Baker GA, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, et al. Differential effects of antiepileptic drugs on neonatal outcomes. *Epilepsy Behav* 2012;24(4):449-56.
 333. Pennell PB, Peng L, Neepore DJ, Ritchie JC, Koganti A, Holley DK, et al. Lamotrigine in pregnancy: clearance, therapeutic drug monitoring, and seizure frequency. *Neurology* 2008;70(22 Pt 2):2130-6.
 334. Persson LI, Ben-Menachem E, Bengtsson E, Heinonen E. Differences in side effects between a conventional carbamazepine preparation and a slow-release preparation of carbamazepine. *Epilepsy Res* 1990;6(2):134-40.
 335. Perucca E, Gram L, Avanzini G, Dulac O. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsia* 1998;39(1):5-17.
 336. Pichler E, Pichler L. The neonatal coagulation system and the vitamin K deficiency bleeding - a mini review. *Öen Med Wochenschr* 2008;158(13-14):385-95.

337. Piedad J, Rickards H, Besag FM, Cavanna AE. Beneficial and adverse psychotropic effects of antiepileptic drugs in patients with epilepsy: a summary of prevalence, underlying mechanisms and data limitations. *CNS Drugs* 2012;26(4):319-35.
338. Pittschieler S, Brezinka C, Jahn B, Trinka E, Unterberger I, Dobesberger J, et al. Spontaneous abortion and the prophylactic effect of folic acid supplementation in epileptic women undergoing antiepileptic therapy. *J Neurol* 2008;255(12):1926-31.
339. Poëll G, Saunders M, Marson AG. Immediate-release versus controlled-release carbamazepine in the treatment of epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1.
340. Poole K, Moran N, Bell G, Solomon J, Kendall S, McCarthy M, et al. Patients' perspectives on services for epilepsy: a survey of patient satisfaction, preferences and information provision in 2394 people with epilepsy. *Seizure* 2000;9(8):551-8.
341. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group. *Lancet* 1991;338(8760):131-7.
342. Price A, Rayner L, Okon-Rocha E, Evans A, Valsraj K, Higginson IJ, et al. Antidepressants for the treatment of depression in neurological disorders: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82(8):914-23.
343. Privitera MD, Eelty TE, Ficker DM, Eelge J. Vagus nerve stimulation for partial seizures. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 1.
344. Prognostic index for recurrence of seizures after remission of epilepsy. Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. *BMJ* 1993;306(6889):1374-8.
345. Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1989;30(4):389-99.
346. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981;22:489-501.
347. Pugh MJ, Copeland LA, Zeber JE, Cramer JA, Amuan ME, Cavazos JE, et al. The impact of epilepsy on health status among younger and older adults. *Epilepsia* 2005;46(11):1820-7.
348. Quality Improvement Scotland. Clinical Standards. Neurological Health Services. [cited 20 Feb 2015]. Available from url: http://www.healthcareimprovementscotland.org/our_work/long_term_conditions/neurological_health_services/neurological_standards_2009.aspx
349. Quirk JA, Fish DR, Smith SJ, Sander JE, Shorvon SD, Allen PJ. Incidence of photosensitive epilepsy: a prospective national study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;95(4):260-7.
350. Ramaratnam S, Baker GA, Goldstein LH. Psychological treatments for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3.
351. Ramaratnam S, Sridharan K. Yoga for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 1.
352. Ramirez-Lassepas M, Cipolle RJ, Morillo LR, Gumnit RJ. Value of computed tomographic scan in the evaluation of adult patients after their first seizure. *Ann Neurol* 1984;15(6):536-43.
353. Rampling J, Mitchell AJ, Von Oertzen T, Docker J, Jackson J, Cock H, et al. Screening for depression in epilepsy clinics. A comparison of conventional and visual-analog methods. *Epilepsia* 2012;53(10):1713-21.

354. Ramsay RE, Uthman B, Pryor FM, Roëan AJ, Bainbridge J, Spitz M, et al. Topiramate in older patients with partial-onset seizures: a pilot double-blind, dose-comparison study. *Epilepsia* 2008;49(7):1180-5.
355. Randomised study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission. Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. *Lancet* 1991;337(8751):1175-80.
356. Randomized clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure. First Seizure Trial Group (FIR.S.T. Group). *Neurology* 1993;43(3 Part 1):478-83.
357. Ranta A, Eöoten GF. Hyponatremia due to an additive effect of carbamazepine and thiazide diuretics. *Epilepsia* 2004;45(7):879.
358. Rasmussen SA, Chu SY, Kim SY, Schmid CH, Lau J. Maternal obesity and risk of neural tube defects: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(6):611-9.
359. Recommendations for neuroimaging of patients with epilepsy. Commission on Neuroimaging of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1997;38(11):1255-6.
360. Reisinger TL, Neöman M, Loring DE, Pennell PB, Meador KJ. Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013;29(1):13-8.
361. Reutens DC, Berkovic SF. Idiopathic generalized epilepsy of adolescence: are the syndromes clinically distinct? *Neurology* 1995;45(8):1469-76.
362. Richmond JR, Krishnamoorthy P, Andermann E, Benjamin A. Epilepsy and pregnancy: an obstetric perspective. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(2):371-9.
363. Roberts RC, Shorvon SD, Cox TC, Gilliatt RE. Clinically unsuspected cerebral infarction revealed by computed tomography scanning in late onset epilepsy. *Epilepsia* 1988;29(2):190-4.
364. Roëan AJ, Ramsay RE, Collins JF, Pryor F, Boardman KD, Uthman BM, et al. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology* 2005;64(11):1868-73.
365. Rosa FE. Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med* 1991;324(10):674- 7.
366. Roupakiotis SC, Gatzonis SD, Triantafyllou N, Mantouvalos V, Chioni A, Zournas C, et al. The usefulness of sleep and sleep deprivation as activating methods in electroencephalographic recording: contribution to a long-standing discussion. *Seizure* 2000;9(8):580-4.
367. Royal College of Physicians of Edinburgh. Consensus conference on better care for children and adults with epilepsy. Final consensus statement. Edinburgh: The College; 2002.
368. Ryvlin P, Cucherat M, Rheims S. Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: a meta-analysis of placebo-controlled randomised trials. *Lancet Neurol* 2011;10(11):961-8.
369. Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo SD, Bateman LM, Bird J, Bleasel A, et al. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. *Lancet Neurol* 2013;12(10):966-77.
370. Rzany B, Correia O, Kelly JP, Naldi L, Auquier A, Stern R. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case-control study. Study Group of the International Case Control Study on Severe Cutaneous Adverse Reactions. *Lancet* 1999;353(9171):2190-4.
371. Sabers A, Tomson T. Managing antiepileptic drugs during pregnancy and lactation. *Curr Opin*

Neurol 2009;22(2):157-61.

372. Sabers A. Algorithm for lamotrigine dose adjustment before, during, and after pregnancy. *Acta Neurol Scand* 2012;126(1):e1-e4.
373. Saetre E, Perucca E, Isojarvi J, Gjerstad L, LAM 40089 Study Group. An international multicenter randomized double-blind controlled trial of lamotrigine and sustained-release carbamazepine in the treatment of newly diagnosed epilepsy in the elderly. *Epilepsia* 2007;48(7):1292-302.
374. Salinsky M, Kanter R, Dasheiff RM. Effectiveness of multiple EEGs in supporting the diagnosis of epilepsy: an operational curve. *Epilepsia* 1987;28(4):331-4.
375. Samren EB, van Duijn CM, Koch S, Hiilesmaa VK, Klepel H, Bardy AH, et al. Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy. *Epilepsia* 1997;38(9):981-90.
376. Sander JE, Hart YM, Shorvon SD, Johnson AL. National General Practice Study of Epilepsy: newly diagnosed epileptic seizures in a general population. *Lancet* 1990;336(8726):1267-71.
377. Sander JE, Shorvon SD. Epidemiology of the epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61(5):433-43.
378. Sanders EP, Silbergleit R, Spickler EM, Barkley GL, Mehta BA. Efficacy of gadolinium administration in magnetic resonance imaging screening of patients with complex partial seizures and results of a normal neurologic examination. *Invest Radiol* 1995;30(11):634-7.
379. Scheepers B, Clough P, Pickles C. The misdiagnosis of epilepsy: findings of a population study. *Seizure* 1998;7(5):403-6.
380. Scheepers M, Scheepers B, Clarke M, Comish S, Ibitoye M. Is intranasal midazolam an effective rescue medication in adolescents and adults with severe epilepsy? *Seizure* 2000;9(6):417-21.
381. Scheffer IE, Berkovic SF. Genetics of the epilepsies. *Curr Opin Pediatr* 2000;12(6):536-42.
382. Schöenkhagen AM, Stodieck SR. Interaction between Lamotrigine and a progestin-only contraceptive pill containing desogestrel 75mg (Cerazette). *Epilepsia* 2004;45(Suppl 7 Abst 1.381):144.
383. Schierhout G, Roberts I. Anti-epileptic drugs for preventing seizures following acute traumatic brain injury. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 4.
384. Schlienger RG, Shapiro LE, Shear NH. Lamotrigine-induced severe cutaneous adverse reactions. *Epilepsia* 1998;39 Suppl 7:S22-S6.
385. Schmidt E. Adverse effects of antiepileptic drugs. New York: Raven Press; 1982.
386. Schmitz B. Psychiatric syndromes related to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1999;40(10):S65-70.
387. Schoenenberger RA, Heim SM. Indication for computed tomography of the brain in patients with first uncomplicated generalised seizure. *BMJ* 1994;309(6960):986-9.
388. Scholtes FB, Renier EO, Meinardi H. Generalized convulsive status epilepticus: causes, therapy, and outcome in 346 patients. *Epilepsia* 1994;35(5):1104-12.
389. 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(9153):623-6.
390. Scottish Executive. The administration of medicines in schools. [cited 19 Feb 2015]. Available from url: <http://www.gov.scot/resource/doc/158301/0042868.pdf>
391. Scottish Health Service Advisory Council. Complementary medicine and the National Health Service: an examination of acupuncture, homeopathy, chiropractic and osteopathy. Edinburgh: The

Stationery Office; 1997.

392. Sidhu J, Job S, Singh S, Philipson R. The pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences of the co-administration of lamotrigine and a combined oral contraceptive in healthy female subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61(2):191-9.
393. Silbergleit R, Durkalski V, Loëenstein D, Conëit R, Pancioli A, Palesch Y, et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2012;366(7):591-600.
394. Sillanpaa M. Epilepsy in the mentally retarded. In: Eallace S, editor. *Epilepsy in children*. London: Chapman and Hall Medical; 1996. p.417-27.
395. Sirven J, Sperling MR, Eëngerchuk DM. Early versus late antiepileptic drug eëthdraëal for people eëth epilepsy in remission. *Cochrane Database of Systematic Review* 2001, Issue 3.
396. Sitoh YY, Tien RD. Neuroimaging in epilepsy. *J Magn Reson Imaging* 1998;8(2):277-88.
397. Smith D, Defalla BA, Chadëick Dë. The misdiagnosis of epilepsy and the management of refractory epilepsy in a specialist clinic. *QJM* 1999;92(1):15-23.
398. Smith GC, Pell JP, Dobbie R. Interpregnancy interval and risk of preterm birth and neonatal death: retrospective cohort study. *BMJ* 2003;327(7410):313.
399. Sokal R, Fleming KM, Tata LJ. Potential of general practice data for congenital anomaly research: comparison eëth registry data in the United Kingdom. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2013;97(8):546-53.
400. Specchio LM, Iudice A, Specchio N, La Neve A, Spinelli A, Galli R, et al. Citalopram as treatment of depression in patients eëth epilepsy. *Clin Neuropharmacol* 2004;27(3):133-6.
401. Sperling MR, Feldman H, Kinman J, Liporace JD, O'Connor MJ. Seizure control and mortality in epilepsy. *Ann Neurol* 1999;46(1):45-50.
402. Sperling MR, Harris A, Nei M, Liporace JD, O'Connor MJ. Mortality after epilepsy surgery. *Epilepsia* 2005;46 Suppl 11:49-53.
403. Stagno SJ, Smith ML. Use of induction procedures in diagnosing psychogenic seizures. *J Epilepsy* 1996;9(3):153-8.
404. Steen B, Rane A, Lonnerholm G, Falk O, Elëin CE, Sjöqvist F. Phenytoin excretion in human breast milk and plasma levels in nursed infants. *Ther Drug Monit* 1982;4(4):331-4.
405. Stephen LJ, Kelly K, Mohanraj R, Brodie MJ. Pharmacological outcomes in older people eëth neëly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006;8(2):434-7.
406. Sterrick M, Foley J. Educating lay carers of people eëth learning disability in epilepsy aëareness and in the use of rectal diazepam: a suggested teaching protocol for use by healthcare personnel. *Health Bull (Edinb)* 1999;57(3):198-204.
407. Szaflarski JP, Rackley AY, Lindsell CJ, Szaflarski M, Yates SL. Seizure control in patients eëth epilepsy: the physician vs. medication factors. *BMC Health Serv Res* 2008;8:264.
408. Shiek Ahmad B, Hill KD, O'Brien TJ, Gorelik A, Habib N, Eëark JD. Falls and fractures in patients chronically treated eëth antiepileptic drugs. *Neurology* 2012;79(2):145-51.
409. Shihabuddin B, Abou-Khalil B, Fakhoury T. The value of combined ambulatory cassette-EEG and video monitoring in the differential diagnosis of intractable seizures. *Clin Neurophysiol* 1999;110(8):1452-7.
410. Shorvon S. *Status epilepticus: its clinical features and treatment in children and adults*. Cambridge:

Cambridge University Press; 1994.

411. Shorvon SD, Tallis RC, Eallace HK. Antiepileptic drugs: coprescription of proconvulsant drugs and oral contraceptives: a national study of antiepileptic drug prescribing practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72(1):114-5.
412. Taylor RS, Sander JĖ, Taylor RJ, Baker GA. Predictors of health- related quality of life and costs in adults ėith epilepsy: a systematic revieĖ. *Epilepsia* 2011;52(12):2168-80.
413. Tedman S, Thornton E, Baker G. Development of a scale to measure core beliefs and perceived self efficacy in adults ėith epilepsy. *Seizure* 1995;4(3):221-31.
414. Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jette N, Ėilliams J, Ėiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia* 2007;48(12):2336-44.
415. Tellez-Zenteno JF, Ronquillo LH, Ėiebe S. Sudden unexpected death in epilepsy: evidence-based analysis of incidence and risk factors. *Epilepsy Res* 2005;65(1-2):101-15.
416. Temkin NR. Antiepileptogenesis and seizure prevention trials ėith antiepileptic drugs: meta-analysis of controlled trials. *Epilepsia* 2001;42(4):515-24.
417. Tennis P, Stern RS. Risk of serious cutaneous disorders after initiation of use of phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate: a record linkage study. *Neurology* 1997;49(2):542-6.
418. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al. Dose-dependent risk of malformations ėith antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 2011;10(7):609-17.
419. Tomson T, Hirsch LJ, Friedman D, Bester N, Hammer A, Irizarry M, et al. Sudden unexpected death in epilepsy in lamotrigine randomized-controlled trials. *Epilepsia* 2013;54(1):135-40.
420. Tomson T, Johannessen S. Therapeutic monitoring of the neĖ antiepileptic drugs. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;55(10):697-705.
421. Tomson T, Lindbom U, Ekqvist B, Sundqvist A. Epilepsy and pregnancy: a prospective study of seizure control in relation to free and total plasma concentrations of carbamazepine and phenytoin. *Epilepsia* 1994;35(1):122-30.
422. Tomson T, Nashef L, Ryvlin P. Sudden unexpected death in epilepsy: current knoĖledge and future directions. *Lancet Neurol* 2008;7(11):1021-31.
423. Tomson T. Seizure control during pregnancy and delivery. In: Tomson T, Tomson L, Gram L, SillanpĖĖ M, Johannessen S, editors. *Epilepsy and Pregnancy*. Petersfield UK: Ėrightson Biomedical Publishing 1997. p.113-23.
424. Tonberg A, Harden J, McLellan A, Chin RF, Duncan S. A qualitative study of the reactions of young adults ėith epilepsy to SUDEP disclosure, perceptions of risks, vieĖs on the timing of disclosure, and behavioural change. *Epilepsy Behav* 2015;42:98-106.
425. Treiman DM, Meyers PD, Ėalton NY, Collins JF, Colling C, RoĖan AJ, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. *N Engl J Med* 1998;339(12):792-8.
426. Tripathi M, Vibha D, Choudhary N, Prasad K, Srivastava MV, Bhatia R, et al. Management of refractory status epilepticus at a tertiary care centre in a developing country. *Seizure* 2010;19(2):109-11.
427. Trussell J, Hatcher RA, Cates Ė Jr, SteĖart FH, Kost K. A guide to interpreting contraceptive efficacy studies. *Obstet Gynecol* 1990;76(3 Part 2):558-67.
428. Turkey A, Felce D, Jones G, Kerr M. A prospective case control study of psychiatric disorders in adults ėith epilepsy and intellectual disability. *Epilepsia* 2011;52(7):1223-30.

429. Thacker K, Devinsky O, Perrine K, Alper K, Luciano D. Nonepileptic seizures during apparent sleep. *Ann Neurol* 1993;33(4):414-8.
430. Thapar A, Roland M, Harold G. Do depression symptoms predict seizure frequency—or vice versa? *J Psychosom Res* 2005;59(5):269-74.
431. The British Psychological Society, The Royal College of Psychiatrists. Dementia and People with Learning Disabilities. Guidance on the assessment, diagnosis, treatment and support of people with learning disabilities who develop dementia CR155. [cited 19 Feb 2015]. Available from url: <http://www.rcpsych.ac.uk/files/pdfversion/cr155.pdf>
432. Thomas SV, Ajaykumar B, Sindhu K, Francis E, Namboodiri N, Sivasankaran S, et al. Cardiac malformations are increased in infants of mothers with epilepsy. *Pediatr Cardiol* 2008;29(3):604-8.
433. Thomas SV, Ajaykumar B, Sindhu K, Nair MK, George B, Sarma PS. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy Behav* 2008;13(1):229-36.
434. Thomas SV, Syam U, Devi JS. Predictors of seizures during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsia* 2012;53(5):e85-8.
435. Thompson JL, Ebersole JS. Long-term inpatient audiovisual scalp EEG monitoring. *J Clin Neurophysiol* 1999;16(2):91-9.
436. Thompson PJ, Corcoran R. Everyday memory failures in people with epilepsy. *Epilepsia* 1992;33 Suppl 6:S18-20.
437. US Food and Drug Administration. Medication Guide TOPAMAX® (TOE-PA-MAX) (topiramate) Tablets TOPAMAX® (TOE-PA-MAX) (topiramate) Sprinkle Capsules. [cited 20 Feb 2015]. Available from url: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM152837.pdf>
438. Vajda FJ, O'Brien TJ, Lander CM, Graham J, Roten A, Eadie MJ. Teratogenesis in repeated pregnancies in antiepileptic drug-treated women. *Epilepsia* 2013;54(1):181-6.
439. Vajda FJE, Graham J, Roten A, Lander CM, O'Brien TJ, Eadie M. Teratogenicity of the newer antiepileptic drugs - The Australian experience. *Journal of Clinical Neuroscience* 2012;19(1):57-9.
440. Vajda FJE, Hitchcock A, Graham J, Solinas C, O'Brien TJ, Lander CM, et al. Foetal malformations and seizure control: 52 Months data of the Australian Pregnancy Registry. *Eur J Neurol* 2006;13(6):645-54.
441. Vajda FJE, Hitchcock AA, Graham J, O'Brien TJ, Lander CM, Eadie MJ. The teratogenic risk of antiepileptic drug polytherapy. *Epilepsia* 2010;51(5):805-10.
442. Van Amelsvoort T, Bakshi R, Devaux CB, Schéabe S. Hyponatremia associated with carbamazepine and oxcarbazepine therapy: a review. *Epilepsia* 1994;35(1):181-8.
443. van Donselaar CA, Geerts AT, Schimsheimer RJ. Idiopathic first seizure in adult life: who should be treated? *BMJ* 1991;302(6777):620-3.
444. van Donselaar CA, Schimsheimer RJ, Geerts AT, Declerck AC. Value of the electroencephalogram in adult patients with untreated idiopathic first seizures. *Arch Neurol* 1992;49(3):231-7.
445. Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, Gilhus NE. Pregnancy, delivery, and outcome for the child in maternal epilepsy. *Epilepsia* 2009;50(9):2130-9.
446. Vendrame M, Auerbach S, Loddenkemper T, Kothare S, Montouris G. Effect of continuous positive airway pressure treatment on seizure control in patients with obstructive sleep apnea and epilepsy. *Epilepsia* 2011;52(11):e168-71.
447. Vermeulen J, Aldenkamp AP. Cognitive side-effects of chronic antiepileptic drug treatment: a review of 25 years of research. *Epilepsy Res* 1995;22(2):65-95.

448. Vestergaard P. Epilepsy, osteoporosis and fracture risk - a meta- analysis. *Acta Neurol Scand* 2005;112(5):277-86.
449. Viinikainen K, Heinonen S, Eriksson K, Kalviainen R. Community- based, prospective, controlled study of obstetric and neonatal outcome of 179 pregnancies in women with epilepsy. *Epilepsia* 2006;47(1):186-92.
450. Villanueva V, Lopez-Gomariz E, Lopez-Trigo J, Palau J, Garcia M, Villarroya T, et al. Rational polytherapy with lacosamide in clinical practice: results of a Spanish cohort analysis RELACOVA. *Epilepsy Behav* 2012;23(3):298-304.
451. Yamada M, Elty TE. Generic substitution of antiepileptic drugs: a systematic review of prospective and retrospective studies. *Ann Pharmacother* 2011;45(11):1406-15.
452. Yerby MS, Friel PN, McCormick K. Antiepileptic drug disposition during pregnancy. *Neurology* 1992;42(4 Suppl 5):12-6.
453. Zaidi A, Clough P, Cooper P, Scheepers B, Fitzpatrick AP. Misdiagnosis of epilepsy: many seizure-like attacks have a cardiovascular cause. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(1):181-4.
454. Zivin L, Marsan CA. Incidence and prognostic significance of "epileptiform" activity in the EEG of non-epileptic subjects. *Brain* 1968;91(4):751-78.