

# Utjecaj demografskih i etioloških čimbenika na pojavnost i težinu nuspojava antiepileptičke terapije u djece

---

Pavlovsky, Maja

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:962887>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom](#).

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-28**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I**  
**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Maja Pavlovsky**

**UTJECAJ DEMOGRAFSKIH I**  
**ETIOLOŠKIH ČIMBENIKA NA**  
**POJAVNOST I TEŽINU NUSPOJAVA**  
**ANTIPILEPTIČKE TERAPIJE U**  
**DJECE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2024.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I**  
**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Maja Pavlovsky**

**UTJECAJ DEMOGRAFSKIH I**  
**ETIOLOŠKIH ČIMBENIKA NA**  
**POJAVNOST I TEŽINU NUSPOJAVA**  
**ANTIPILEPTIČKE TERAPIJE U**  
**DJECE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2024.**

Rad je ostvaren na Odjelu pedijatrije s neonatologijom Opće županijske bolnice u Požegi.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Andrea Šimić Klarić, dr. med.

Rad ima 31 stranicu i 12 tablica.

## **Zahvale**

*Zahvaljujem se svojoj mentorici, izv. prof. dr. sc. Andrei Šimić Klarić, dr. med., na predloženoj temi, uloženom trudu i vremenu te pomoći tijekom izrade ovog diplomskog rada.*

*Također, veliko hvala i profesorici Kristini Kralik na savjetima i nesebičnoj pomoći oko statističke obrade podataka.*

*Najviše se zahvaljujem svojim roditeljima, Dragici i Mladenu, te ostatku obitelji koji su vjerovali u mene, pružali mi podršku tijekom svih ovih godina i bez kojih sve ovo ne bi bilo moguće.*

*Na kraju, iskreno hvala Danielu i svim mojim dragim prijateljima koji su uvijek bili uz mene i uljepšali mi studentske dane.*

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>1.1. Definicija</b> .....	1
<b>1.2. Epidemiologija</b> .....	1
<b>1.3. Etiologija</b> .....	1
<b>1.4. Klasifikacija</b> .....	2
<b>1.5. Dijagnoza</b> .....	3
<b>1.6. Liječenje</b> .....	4
<b>1.7. Nuspojave antiepileptičke terapije</b> .....	5
<b>2. CILJEVI</b> .....	8
<b>3. ISPITANICI I METODE</b> .....	9
<b>3.1. Ustroj studije</b> .....	9
<b>3.2. Ispitanici</b> .....	9
<b>3.3. Metode</b> .....	9
<b>3.4. Statističke metode</b> .....	9
<b>4. REZULTATI</b> .....	10
<b>5. RASPRAVA</b> .....	16
<b>6. ZAKLJUČAK</b> .....	21
<b>7. SAŽETAK</b> .....	22
<b>8. SUMMARY</b> .....	23
<b>9. LITERATURA</b> .....	24
<b>10. ŽIVOTOPIS</b> .....	30

## **POPIS KRATICA**

AEL- antiepileptički lijek

CT- kompjutorizirana tomografija

DRESS- reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (od engl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*)

EEG- elektroencefalografija

ILAE- Međunarodna liga protiv epilepsije (od engl. *International League Against Epilepsy*)

MR- magnetska rezonancija

PET- pozitronska emisijska tomografija

SJS- Stevens-Johnsonov sindrom

SPECT- jednofotonska emisijska kompjutorizirana tomografija

SZO- Svjetska zdravstvena organizacija

SŽS- središnji živčani sustav

TEN- toksična epidermalna nekroliza

UZV- ultrasonografija

## 1. UVOD

### 1.1. Definicija

Epilepsija se definira kao kronična neurološka bolest koju karakterizira sklonost pojavi ponavljanih epileptičkih napadaja (1). Međunarodna liga protiv epilepsije ILAE (od engl. *International League Against Epilepsy*) definira epileptički napadaj kao prolaznu pojavu simptoma i/ili znakova uzrokovanih abnormalnom, prekomjernom ili sinkronom neuronskom aktivnošću u mozgu. Epilepsiju prate neurobiološke, psihološke, kognitivne te socijalne posljedice (2).

### 1.2. Epidemiologija

Epilepsija se svrstava među najčešće neurološke bolesti te pogađa preko 70 milijuna ljudi u svijetu (3). Prema sustavnom pregledu i meta-analizi epidemioloških studija, zbirna stopa incidencije epilepsije je 61,4 na 100 000 stanovnika godišnje, dok je prevalencija epilepsije 7,60 na 1000 stanovnika (4). U pedijatrijskoj dobnoj skupini, epilepsija je jedno od najčešćih neuroloških stanja i pogađa približno 0,5 – 1 % djece (5). Prevalencija epilepsije u rasponu je od 3,4 do 7,1 slučajeva na 1000 djece godišnje. U Hrvatskoj, podatci su slični, pri čemu se procjenjuje da oko 7000 djece u dobi do 14 godina boluje od epilepsije (1). U svijetu je čak 10,5 milijuna djece s epilepsijom, a njih 4 od 5 živi u zemljama u razvoju i ekonomski slabije razvijenim zemljama (6). Čimbenici koji mogu objasniti ovakvu raspodjelu obuhvaćaju etiologiju (npr. infekcije središnjeg živčanog sustava (SŽS)), pristup zdravstvenoj skrbi, varijacije liječenja i metodologiju studija, jer se oni mogu razlikovati između zemalja s niskim i srednjim te zemalja s visokim prihodima (4, 7).

### 1.3. Etiologija

Općenita ILAE podjela epilepsija obuhvaća tri glavne etiološke kategorije: idiopatske, simptomatske i kriptogene epilepsije. Idiopatske epilepsije karakterizira odsutnost strukturalnih lezija mozga te su uzrokovane pretpostavljenim ili definiranim genetskim faktorima. Simptomatske epilepsije karakteriziraju napadaji uzrokovani prisutnošću prepoznatljivog uzroka te su često povezane sa strukturnim abnormalnostima mozga. One uključuju kongenitalne poremećaje povezane s genetskim ili stečenim cerebralnim patološkim



promjenama te stečena stanja. Kriptogene epilepsije pretpostavljeno su simptomatske prirode, ali uzrok nije identificiran dosad poznatim dijagnostičkim metodama (8).

Podjelom epilepsija prema etiologiji, 2017. godine ILAE zamjenjuje nazive nazive 'idiopatska', 'kriptogena' i 'simptomatska' epilepsija novom i preciznijom terminologijom. Epilepsije se dijele u skupine koje uključuju strukturalne, genetske, infektivne, imunološke, metaboličke te epilepsije nepoznatog uzroka. Epilepsija jednog pacijenta po uzroku može biti svrstana i u više od jedne od navedenih kategorija. Strukturalna etiologija obuhvaća abnormalnosti vidljive neuroslikovnim pretragama, a toj skupini pripadaju traume, moždani udari, infekcije ili poremećaji kortikalnog razvoja (9). Genetske epilepsije proizlaze iz genskih i kromosomskih abnormalnosti, a opisane su brojne mutacije koje uzrokuju epilepsiju (10, 11). Infektivna etiologija proizlazi iz poznate infekcije (SŽS), kao što su neurocisticerkoza, cerebralna toksoplazmoza, subakutni sklerozirajući panencefalitis, kongenitalne infekcije i druge. Odnosi se na pacijente s epilepsijom te ne obuhvaća one s napadajima uzrokovanim akutnom infekcijom SŽS-a (9). Infekcije su važan uzrok epilepsije, posebno u zemljama s niskim i srednjim dohotkom (12). Epilepsije imunološke etiologije odnose se na one posredovane autoimunim reakcijama, koje su potvrđene prisutnošću protutijela na neuralne proteine ili postojanjem kronične upale SŽS-a (13). Metabolički uzroci epilepsije obuhvaćaju metaboličke poremećaje, kao što su uremija, porfirija ili aminoacidopatije, a većina ima i genetsku osnovu. Mnogim pacijentima s epilepsijom uzrok nije poznat te čine posebnu skupinu (9).

#### **1.4. Klasifikacija**

Klasifikacija epilepsije uglavnom se temelji na kliničkim karakteristikama epileptičkih napadaja, a važna je za mnoge aspekte kliničke skrbi te često diktira odabir terapije (10). Za klasificiranje se koristi više razina i to prema vrsti napadaja, vrsti epilepsije i vrsti epileptičkog sindroma (9).

Početna točka klasifikacije je klasifikacija tipa epileptičkog napadaja, koji se prema izvorištu u mozgu iz kojeg se šire dijele na žarišne, generalizirane i napadaje nepoznatog tipa (9). Kategorija primarno generaliziranih napadaja odnosi se na one koji zahvaćaju obje moždane hemisfere od početka napadaja. Žarišni epileptički napadaji počinju iz jednog područja mozga te su primarno ograničeni na jednu moždanu hemisferu, a mogu se prezentirati uz poremećaj svijesti ili bez poremećaja svijesti. Klinička prezentacija epileptičkih napadaja ovisi o regiji mozga u kojoj je napadaj započeo. Apsans napadaj karakterizira poremećaj svijesti, a

prezentira se kao tipična odsutnost s naglim početkom i prestankom, obično kratkog trajanja. Kod atoničkih napadaja prisutan je iznenađan gubitak posturalnog tonusa, a kod miokloničkih napadaja iznenađni, kratki trzaji ekstremiteta ili aksijalne muskulature. Toničke napadaje karakterizira iznenađna mišićna ukočenost. Kod toničko-kloničkih napadaja postoji tonička faza u kojoj se tijelo ukoči, a zatim klonička faza u kojoj dolazi do trzajeva. Također, može doći i do gubitka urinarnog i/ili crijevnog kontinencije (14).

Epilepsije se također mogu klasificirati na žarišne, generalizirane i nepoznate, a posebnu kategoriju čini kombinirana žarišna i generalizirana epilepsija. Treću razinu klasifikacije čine epileptički sindromi. Epileptički sindrom definira se kao skup kliničkih, encefalografskih (EEG) i slikovnih značajki koje se većinom pojavljuju zajedno (9). Godine 2022. ILAE klasificira epileptičke sindrome u nekoliko skupina: 1) sindromi s početkom u novorođenčadi i dojenčadi (do 2 godine starosti), 2) sindromi s početkom u djetinjstvu, 3) sindromi koji mogu započeti u promjenljivoj dobi, 4) idiopatske generalizirane epilepsije (15).

### **1.5. Dijagnoza**

Dijagnoza epilepsije uglavnom je klinička. Godine 2014. ILAE donosi praktičnu definiciju epilepsije prema kojoj za postavljanje dijagnoze mora biti zadovoljen barem jedan od sljedećih kriterija: 1) najmanje dva neprovocirana napadaja koja su nastupila u razmaku većem od 24 sata, 2) jedan neprovocirani napadaj uz vjerojatnost pojave ponovnih napadaja koja je slična općem riziku od ponovne pojave (najmanje 60%) nakon dvaju neprovociranih napadaja u sljedećih 10 godina, ili 3) dijagnoza epileptičkog sindroma (16). Dijagnostička obrada epileptičkog napadaja započinje anamnezom i heteroanamnezom te temeljitim kliničkim pregledom djeteta (1). Klinički pregled treba uključivati neurološku procjenu te pažljiv pregled kože radi isključenja neurokutanih bolesti. Pregled očne pozadine može ukazati na povišeni intrakranijalni tlak, prisutnost upalne ili metaboličke bolesti (1, 17).

Ključna neinvazivna pretraga za analizu elektrofiziološke aktivnosti mozga kod epilepsije je elektroencefalografija (EEG), a interiktalni i iktalni EEG zapis važni su ne samo u dijagnozi, već i u klasifikaciji te praćenju epilepsije (14, 18). EEG može otkriti abnormalnosti električne aktivnosti mozga, u obliku pojave šiljaka ili valova. Rutinski EEG može uključivati snimanje u stanju budnosti, pospanosti i snu jer je različita prevalencija epileptiformnih abnormalnosti u tim stanjima. Dodatne procedure koje se mogu primijeniti tijekom EEG-a, kako bi se povećala učestalost epileptičke aktivnosti, su hiperventilacija i fotostimulacija. Važno je naglasiti da

normalni EEG zapis ne isključuje dijagnozu epilepsije ako su zadovoljeni klinički kriteriji (14, 19).

Slikovne dijagnostičke pretrage mozga poput ultrasonografije (UZV), kompjutorizirane tomografije (CT) i magnetske rezonancije (MR) važni su dodatci kliničkom pregledu i EEG-u u dijagnostičkoj obradi epilepsije. Ključne su za identifikaciju morfoloških promjena mozga i posljedično, prepoznavanje strukturalne etiologije epilepsije. MR je osjetljiviji od CT-a i stoga je preferiran (19). Kao dodatne slikovne metode u procjeni epilepsije koriste se i funkcionalna MR, pozitronska emisijska tomografija (PET) te jednofotonska emisijska kompjutorizirana tomografija (SPECT), a ključnu ulogu imaju u predkirurškoj evaluaciji epilepsije (20).

## **1.6. Liječenje**

Glavni ciljevi liječenja epilepsije su postizanje potpune kontrole napadaja, održavanje kvalitete života i izbjegavanje nuspojava antiepileptičke terapije (21). Opcije liječenja epilepsije u djece uključuju farmakoterapiju, kirurške zahvate, ketogenu dijetu te stimulaciju vagusnog živca (22, 23).

Primarni pristup zbrinjavanju epileptičkih napadaja, smanjenju hospitalizacija, incidencije i stope smrtnosti je terapija antiepileptičkim lijekovima (AEL) (24). Preferira se odabir monoterapije kad god je to moguće, s obzirom na sličnu učinkovitost, a veću podnošljivost u usporedbi s politerapijom kod većine pacijenata, posebno kod onih s novodijagnosticiranom epilepsijom (25, 26). Nakon potvrde dijagnoze epilepsije, liječenje započinje jednim od AEL-a prve linije, čiji se odabir temelji na vrsti epilepsije te učinkovitosti, sigurnosti i karakteristikama lijeka. U odabiru lijeka u obzir se uzimaju i karakteristike svakog pacijenta kao što su dob, spol i komorbiditeti (25). Pri uvođenju AEL važna je titracija te se uvođenje započinje malom dozom lijeka koja se postupno povećava. U tom razdoblju važno je uskladiti cilj brzog postizanja učinkovite doze s potrebom minimiziranja nuspojava terapije (25, 27). Početna monoterapija rezultira remisijom u oko 50 % pacijenata (25, 28). Ako se maksimalnom dozvoljenom dozom prvog lijeka ne postigne učinkovitost ili nastupe teške neželjene reakcije, preporučuje se zamjenska monoterapija alternativnim lijekom prve linije ili lijekom druge linije (25, 29). Ukoliko monoterapija s dva ili više antiepileptika ne uspije, treba razmotriti započinjanje politerapije. Iako je monoterapija poželjnija, nekim pacijentima bit će potrebno više od jednog lijeka za postizanje uspješne kontrole napadaja (25).

Antiepileptike možemo podijeliti u dvije skupine, ovisno o vremenu početka upotrebe. Antiepilepticima stare generacije pripadaju: fenobarbiton, fenitoin, etosukcimid, primidon, acetazolamid, sultiam, piracetam, karbamazepin, klobazam, klonazepam i valproat. Antiepilepticima nove generacije pripadaju: gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, okskarbazepin, tiagabin, topiramet, vigabatrin, zonisamid i drugi. Učinkovitost novih AEL-a nije superiornija u odnosu na stare, ali pokazuju manje farmakokinetičkih reakcija te imaju manje nuspojava (30).

Hrvatsko društvo za dječju neurologiju 2019. godine izdalo je nove smjernice za farmakološko liječenje epilepsija u djece i adolescenata. Prema novim smjernicama, lijekovi prvog izbora za žarišne epilepsije su karbamazepin i okskarbazepin. Za generalizirane epilepsije prvi izbor je valproat za dječake, a levetiracetam ili, u slučaju apsansnih napadaja, etosukcimid za djevojčice. Pri nedjelotvornosti ili nuspojavama na etosukcimid ili levetiracetam, primjena valproata opravdana je i kod djevojčica (29).

Gotovo 30 % djece s epilepsijom, uz trenutno dostupne lijekove, nema dovoljnu kontrolu nad epileptičkim napadajima zbog nedostatne učinkovitosti i/ili poteškoća s podnošljivošću terapije (31). Nekontrolirana epilepsija i izloženost visokim dozama antiepileptika za posljedicu mogu imati intelektualne poteškoće, poteškoće učenja i pažnje te psihijatrijske poteškoće kao što su depresija i anksiozni poremećaji. Sve spomenute posljedice narušavaju kvalitetu života (32). Epilepsija se može definirati kao farmakorezistentna kada dva antiepileptika, odgovarajuće korištena i odabrana, bilo kao monoterapija ili u kombinaciji, ne uspijevaju kontrolirati ili zaustaviti napadaje (33). Kirurško liječenje, ketogena dijeta te stimulacija živca vagusa opcije su za liječenje farmakorezistentne epilepsije u pedijatrijskoj populaciji (34–36).

### **1.7. Nuspojave antiepileptičke terapije**

Antiepileptici mogu uzrokovati nuspojave koje Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) definira kao nepredvidive, štetne i neželjene učinke lijeka koji se javljaju pri dozama korištenim za dijagnozu, profilaksu ili terapiju, a uzročna im se veza pripisuje lijeku (37). Upotreba antiepileptika zahtijeva kontinuiranu procjenu koristi i rizika s ciljem maksimiziranja kontrole napadaja, a minimiziranja pojave nuspojava. AEL mogu imati različite nuspojave te utjecati na kognitivne, motoričke i somatske funkcije bolesnika (38). Odabirom odgovarajućeg režima doziranja i individualizacijom minimalnih učinkovitih doza održavanja poboljšava se sigurnost i podnošljivost terapije (39). Postoje različiti načini klasificiranja nuspojava. Mogu

se klasificirati prema povezanosti s dozom lijeka na one ovisne o dozi i na idiosinkratske, te prema organskim sustavima koje zahvaćaju na kardiovaskularne, dermatološke, gastrointestinalne i druge. Također se mogu podijeliti s obzirom na težinu, odnosno ozbiljnost, na temelju različitih kriterija i skala. Alternativna podjela je na akutne i kronične, s obzirom na vrijeme trajanja nuspojave (40). Nuspojave ovisne o dozi pogoršavaju se povećanjem doze lijeka, često se javljaju na početku liječenja i važno ih je rano prepoznati jer se mogu kontrolirati prilagodbom doze. Idiosinkratske reakcije su nepredvidive i često zahtijevaju prekid liječenja (41, 42).

Modificirana verzija klasifikacije Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) svrstava nuspojave u 5 kategorija: 1) tip A čine akutne nuspojave, povezane s farmakološkim karakteristikama lijeka, 2) tip B čine idiosinkratske reakcije, 3) tip C čine kronične reakcije, 4) tip D čine odgođene te 5) tip E čine sekundarne reakcije nastale zbog interakcija lijekova (43).

### **Nuspojave tipa A**

Učinci ovoga tipa mogu se pripisati poznatom mehanizmu djelovanja lijeka te se obično javljaju na početku liječenja ili nakon povišenja doze. Ovom tipu nuspojava antiepileptičkih lijekova pripadaju one koje pogađaju SŽS te uključuju pospanost i umor, vrtoglavicu, nestabilnost, zamagljeni vid, poteškoće koncentracije i pamćenja te razdražljivost i depresiju. Ti su učinci zajednički većini antiepileptičkih lijekova. Poremećaji koordinacije uključuju vrtoglavicu, nestabilnost, ataksiju, poteškoće hoda, nistagmus, diplopiju i tremor, a svi antiepileptički lijekovi, pogotovo oni starije generacije povezani su s rizikom od ovih nuspojava (43). Kognitivni poremećaji mogu biti povezani i s temeljnim uzrokom i trajanjem epilepsije, ozbiljnošću napadaja, komorbiditetima i psihosocijalnim problemima (43, 44). Od antiepileptičkih lijekova starije generacije, barbiturati i benzodiazepini imaju najštetnije učinke na kogniciju, dok se od novijih antiepileptika topiramata veže s većim rizikom za razvoj poteškoća pažnje te verbalnih funkcija (45). Psihijatrijski poremećaji uključuju razdražljivost, hiperaktivnost, agresivno ponašanje, depresiju i psihozu (46). Rizik od razvoja psihijatrijskih nuspojava značajno varira, pri čemu su barbiturati, tiagabin, vigabatrin, levetiracetam, topiramata, zonisamid i felbamat povezani s većim rizikom u usporedbi s drugim AEL (43).

### **Nuspojave tipa B**

Tip B učinci odnose se na idiosinkratske reakcije i rjeđi su od učinaka tipa A. Obično se javljaju u prvim tjednima liječenja i definiraju se kao reakcije koje se ne mogu objasniti temeljem poznatog mehanizma djelovanja lijeka. One se javljaju nepredvidivo i neovisno o dozi (47).

Mehanizmi kojima nastaju uključuju izravno oštećenje stanica, imunološki posredovane reakcije preosjetljivosti te atipične interakcije s organizmom čovjeka. Najčešće reakcije ovoga tipa uključuju kožne i hematološke te reakcije jetre i gušterače (43). Kožne reakcije mogu se prezentirati kao makulopapulozni osipi ili teške reakcije kao što su reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS, od engl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN) (43, 48). Čimbenici rizika za razvoj kožnih reakcija uključuju visoku početnu dozu, brzu titraciju doze, dječju dob, genetsku i imunološku predispoziciju (49). Neki AEL mogu uzrokovati ozbiljne krvne diskrazije kao što je aplastična anemija povezana s felbamatom, karbamazepinom, valproatom ili fenitoinom. Hepatotoksični učinci najčešće se povezuju s felbamatom i valproatom, a rjeđe s karbamazepinom, fenitoinom i lamotriginom (43).

### **Nuspojave tipa C**

Nuspojave tipa C odnose se na kronične reakcije povezane s kumulativnim učincima lijeka i razvijaju se sporo i progresivno. Tipične nuspojave ovog tipa su promjene tjelesne težine. Gubitak težine najčešće je povezan s lijekovima poput topiramata, zonisamida, felbamata, stiripentola i rufinamida, dok je povećanje težine najčešće povezano s valproatom, pregabalinom, gabapentinom, vigabatrinom te karbamazepinom. Antiepileptički lijekovi također mogu povećati rizik od kardiovaskularnih bolesti (43). Smanjenje gustoće minerala u kostima može dovesti do povećanog rizika od prijeloma, a veže se uz fenitoin i barbiturate (50).

### **Nuspojave tipa D**

Ove odgođene nuspojave antiepileptika uključuju teratogene učinke (43). Prenatalna izloženost antiepileptičkim lijekovima, posebno u prvom tromjesečju, povezana je s dva do tri puta većom učestalošću kongenitalnih malformacija. Utvrđeno je da je valproat povezan s većim rizikom od malformacija od drugih AEL-a (51).

### **Nuspojave tipa E**

Nepovoljne interakcije lijekova uzrokuju nuspojave ovog tipa te su česte u liječenju epilepsije. Nastaju zbog uskog terapijskog indeksa, utjecaja na enzime koji metaboliziraju lijekove te dugotrajnog uzimanja antiepileptičkih lijekova. Česte su kod AEL starije generacije jer oni mogu inducirati ili inhibirati enzime koji sudjeluju u metabolizmu lijekova, dok su rjeđe kod AEL novije generacije. Indukciju enzima uzrokuju karbamazepin, fenitoin, fenobarbital te primidon, dok inhibiciju najčešće uzrokuje valproat (43).

## 2. CILJEVI

Ciljevi ovog istraživanja bili su:

- ispitati povezanost demografskih i etioloških obilježja s pojavnošću i težinom nuspojava antiepileptičke terapije u djece
- ispitati postoji li razlika u pojavi nuspojava i njihovoj težini ovisno o broju antiepileptika u terapiji
- ispitati povezanost kliničkih karakteristika epilepsije s pojavnošću i težinom nuspojava antiepileptika u terapiji

### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1. Ustroj studije

Presječna studija s povijesnim podacima.

#### 3.2. Ispitanici

U istraživanju je sudjelovalo 370 pacijenata koji su pregledani u Neuropedijatrijskoj ambulanti Odjela pedijatrije Opće županijske bolnice Požega tijekom desetogodišnjeg razdoblja (od 2013. do 2023.), od kojih je obrađeno 66 pacijenata s nuspojavama. Podatci o pacijentima i nalazima su prikupljeni iz bolničkog informacijskog sustava, na osnovu povijesti bolesti pacijenata.

#### 3.3. Metode

Podatci su prikupljeni pregledom medicinske dokumentacije i bolničkog informatičkog sustava. Bilježili su se dob i spol pacijenata, etiologija epilepsije (idiopatska ili simptomatska), interiktalni EEG zapis (uredan, usporen, nespecifično promijenjen, žarišno ili paroksizmalno dizritmičan), broj antiepileptika u terapiji te njihove nuspojave koje su se svrstale u kategorije prema težini (blage ili teže). Nuspojave su svrstane na osnovu sljedećih kriterija: blage su one koje nisu dovele do prekida terapije, a teže one koje su dovele do prekida terapije.

#### 3.4. Statističke metode

Kategorički podatci su predstavljeni apolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike u kategoričkim varijablama testirane su  $\chi^2$  testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom. Kontinuirane varijable su opisane medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike u kontinuiranim podacima između dvije nezavisne skupine testirane su Mann Whitneyevim U testom. Sve *P* vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na  $\alpha = 0,05$ . Za analizu podataka korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 22.023 (*MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2024*)



#### 4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 66 ispitanika od kojih je 30 (45,5 %) muškog spola i 36 (54,5 %) ženskog spola. Medijan dobi kod postavljanja dijagnoze je 107 mjeseci, u rasponu od 3 do 207 mjeseci (Tablica 1).

Budući da je od 370 ispitanika izdvojeno njih 66 koji su razvili nuspojave, učestalost nuspojava iznosi 17,84 %.

Tablica 1. Osnovna obilježja ispitanika

Spol [n (%)]	
Muški	30 (45,5)
Ženski	36 (54,5)
Dob ispitanika (mjeseci) [Medijan (interkvartilni raspon)]	107 (76 – 161)

S obzirom na etiologiju epilepsije, 53 (80,3 %) ispitanika imaju idiopatske epilepsije. Žarišno promijenjen interiktalni EEG bilježi se kod 30 (45,5 %) ispitanika, žarišno i paroksizmalno promijenjen je kod 15 (22,7 %) ispitanika, a samo paroksizmalno je promijenjen kod njih 13 (19,7 %), dok se ostali nalazi nalaze kod manjeg broja ispitanika (Tablica 2).

Tablica 2. Ispitanici prema etiologiji epilepsije i nalazu interiktalnog EEG-a

	Broj (%) ispitanika
Etiologija epilepsije	
Idiopatske	53 (80,3)
Simptomatske	13 (19,7)
Interiktalni EEG	
Uredan	4 (6,1)
Žarišno promijenjen	30 (45,5)
Paroksizmalno promijenjen	13 (19,7)
Nespecifično promijenjen	2 (3)
Usporen	2 (3)
Žarišno i paroksizmalno promijenjen	15 (22,7)

Najučestalija terapija među ispitanicima koji su razvili nuspojave AEL je kod 30 (45,5 %) ispitanika valproat, kod 18 (27,3 %) ispitanika okskarbazepin, dok se ostala terapija nalazi kod manjeg broja ispitanika (Tablica 3).

Tablica 3. Raspodjela ispitanika prema terapiji

	Broj (%) ispitanika
Terapija	
Okskarbazepin	18 (27,3)
Valproat	30 (45,5)
Topiramat	3 (4,5)
Lamotrigin	2 (3)
Fenobarbital	1 (1,5)
Karbamazepin	1 (1,5)
Okskarbazepin i valproat	5 (7,6)
Valproat i topiramat	1 (1,5)
Valproat i klobazam	3 (4,5)
Valproat i lamotrigin	2 (3)

Svi ispitanici navode nuspojave, od kojih 58 (87,9 %) blage, a 8 (12,1 %) teže (Tablica 4).

Tablica 4. Ispitanici prema pojavnosti i tipu nuspojava

	Broj (%) ispitanika
Nuspojave	
Blage	58 (87,9)
Teže	8 (12,1)

Nema značajnih razlika u dobi kod dijagnoze s obzirom na oblik prisutne nuspojave (Tablica 5).

Tablica 5. Povezanost težine nuspojava s dobi kod dijagnoze

	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	Blage	Teže	
Dob kod dijagnoze (mjeseci)	107 (75,3 – 161)	121 (92,3 – 159,3)	0,62

\*Mann Whitney U test

S obzirom na tip nuspojava, najučestalije su kognitivne smetnje kod 18 (27,3 %) ispitanika, umor/pospanost kod 13 (19,7 %) ispitanika, a povišene amilaze ima 11 (16,7 %) ispitanika.

Povišeni jetreni enzimi pojavljuju se kod 12 (18,2 %) ispitanika. Ostale nuspojave nalaze se kod manjeg broja ispitanika (Tablica 6).

Tablica 6. Ispitanici prema pojavnosti i tipu nuspojava

	Broj (%) ispitanika
Nuspojave	
Blage	58 (87,9)
Teže	8 (12,1)
Tip nuspojave	
Leukopenija	6 (9,1)
Trombocitopenija	2 (3)
Povišene amilaze	11 (16,7)
Povišena kreatin kinaza	1 (1,5)
Povišeni jetreni enzimi	12 (18,2)
Hiperamonijemija	4 (6,1)
Makrocitna anemija	1 (1,5)
Hipomagnezijemija	1 (1,5)
Hiperkalcijemija	1 (1,5)
Povišena urea	1 (1,5)
Kognitivne smetnje	18 (27,3)
Umor/pospanost	13 (19,7)
Poteškoće sna	1 (1,5)
Poteškoće ponašanja	2 (3)
Hiperaktivnost	1 (1,5)
Poremećaj ravnoteže	5 (7,6)
Tremor	3 (4,5)
Glavobolje uz terapiju	3 (4,5)
Psihijatrijske smetnje	1 (1,5)
Bolovi u trbuhu	2 (3)
Vrtoglavica	5 (7,6)
Dobitak na tjelesnoj težini	5 (7,6)
Gubitak na tjelesnoj težini	2 (3)
Usporen govor	1 (1,5)
Teškoće disanja	1 (1,5)
Kožni osip	3 (4,5)
Cistične akne	1 (1,5)
Stevens Johnson sindrom	1 (1,5)

Kod 25 (37,9 %) ispitanika nuspojave su se pojavile unutar 2 mjeseca, od dva mjeseca do godine dana kod 23 (34,8 %) ispitanika, a nakon godine dana nuspojave su se pojavile kod 18 (27,3 %) ispitanika, bez značajne razlike u raspodjeli s obzirom na težinu nuspojava

Tablica 7. Raspodjela pojavnosti nuspojava u odnosu na to jesu li blažeg ili težeg oblika

	Broj (%) ispitanika s obzirom na nuspojave			P*
	Blage	Teže	Ukupno	
Nuspojave				
Unutar 2 mjeseca	21 (36,2)	4 (50)	25 (37,9)	0,40
Od 2 mjeseca do godinu	22 (37,9)	1 (12,5)	23 (34,8)	
Nakon godinu dana	15 (25,9)	3 (37,5)	18 (27,3)	

\* $\chi^2$  test

Nema značajne razlike u raspodjeli ispitanika prema težini nuspojava u odnosu na spol (Tablica 8).

Tablica 8. Težina nuspojava u odnosu na spol

	Broj (%) ispitanika s obzirom na nuspojave			P*
	Blage	Teže	Ukupno	
Spol				
Muški	26 (44,8)	4 (50)	30 (45,5)	>0,99
Ženski	32 (55,2)	4 (50)	36 (54,5)	

\* $\chi^2$  test

Nema značajne razlike u raspodjeli ispitanika prema težini nuspojava u odnosu na etiologiju epilepsije (Tablica 9).

Tablica 9. Povezanost težine nuspojava s etiologijom

	Broj (%) ispitanika s obzirom na nuspojave			P*
	Blage	Teže	Ukupno	
Etiologija epilepsije				
Idiopatske	47 (81)	6 (75)	53 (80,3)	0,65
Simptomatske	11 (19)	2 (25)	13 (19,7)	

\* $\chi^2$  test

Nema značajne razlike u raspodjeli ispitanika prema težini nuspojave u odnosu na interiktalni EEG (Tablica 10).

Tablica 10. Povezanost težine nuspojave s interiktalnim EEG-om

	Broj (%) ispitanika s obzirom na nuspojave			<i>P</i> *
	Blage	Teže	Ukupno	
Interiktalni EEG				
Uredan	3 (5,2)	1 (12,5)	4 (6,1)	0,15
Žarišno promijenjen	27 (46,6)	3 (37,5)	30 (45,5)	
Paroksizmalno promijenjen	12 (20,7)	1 (12,5)	13 (19,7)	
Nespecifično promijenjen	1 (1,7)	1 (12,5)	2 (3)	
Usporen	1 (1,7)	1 (12,5)	2 (3,0)	
Žarišno i paroksizmalno promijenjen	14 (24,1)	1 (12,5)	15 (22,7)	

\*Fisherov egzaktni test

Nema značajne razlike u raspodjeli ispitanika prema težini nuspojave u odnosu na vrstu antiepileptika (Tablica 11).

Tablica 11. Povezanost težine nuspojave s vrstom antiepileptika

	Broj (%) ispitanika s obzirom na nuspojave			<i>P</i> *
	Blage	Teže	Ukupno	
Antiepileptik				
Okskarbazepin	16 (27,6)	2 (25)	18 (27,3)	0,08
Valproat	28 (48,3)	2 (25)	30 (45,5)	
Topiramet	2 (3,4)	1 (12,5)	3 (4,5)	
Lamotrigin	1 (1,7)	1 (12,5)	2 (3)	
Fenobarbital	1 (1,7)	0	1 (1,5)	
Karbamazepin	0 (0)	1 (12,5)	1 (1,5)	
Okskarbazepin i valproat	5 (8,6)	0	5 (7,6)	
Valproat i topiramet	1 (1,7)	0	1 (1,5)	
Valproat i klobazam	3 (5,2)	0	3 (4,5)	
Valproat i lamotrigin	1 (1,7)	1 (12,5)	2 (3)	

\*Fisherov egzaktni test

Nema značajne povezanosti broja antiepileptika s težinom nuspojava i s prisutnošću najučestalijih nuspojava (Tablica 12).

Tablica 12. Povezanost broja antiepileptika s težinom nuspojava i s prisutnošću najučestalijih nuspojava

	Medijan (interkvartilni raspon) broja antiepileptika	P*
Nuspojave		
Blage	1 (1 – 1)	0,95
Teže	1 (1 – 1)	
Leukopenija		
Ne	1 (1 – 1)	> 0,99
Da	1 (1 – 2)	
Povišeni jetreni enzimi		
Ne	1 (1 – 1)	0,40
Da	1 (1 – 1)	
Kognitivne smetnje		
Ne	1 (1 – 1)	> 0,99
Da	1 (1 – 1)	
Umor/pospanost		
Ne	1 (1 – 1)	0,13
Da	1 (1 – 2)	

\*Mann Whitney U test

## 5. RASPRAVA

Farmakoterapija predstavlja temelj liječenja epilepsije, ali nosi određene rizike. Nuspojave uzrokovane AEL glavni su uzrok neuspjeha te prekida uzimanja terapije i mogu utjecati na kvalitetu života neovisno o postignutoj kontroli napadaja (52, 53). Cilj ovog istraživanja bio je dobiti bolji uvid u čimbenike na koje treba obratiti pažnju pri praćenju pedijatrijskih pacijenata na antiepileptičkoj terapiji, kako bi se prevenirale teže nuspojave. Poseban je fokus na prirodi nuspojava antiepileptika i povezanosti njihove težine s demografskim i etiološkim čimbenicima te kliničkim karakteristikama epilepsije u djece. Razumijevanje ovih čimbenika omogućuje prilagodbu terapije prema individualnim karakteristikama pacijenata te doprinosi poboljšanju sigurnosti terapije te pružanju personaliziranijeg pristupa liječenju epilepsije.

Provedena je presječna studija na povijesnim podacima na Odjelu za pedijatriju Opće županijske bolnice u Požegi. Od 370 pacijenata koji su pregledani u Neuropedijatrijskoj ambulanti Odjela pedijatrije Opće županijske bolnice Požega tijekom desetogodišnjeg razdoblja (od 2013. do 2023.), izdvojeno je i obrađeno njih 66 s nuspojavama, a isključeni su ispitanici koji nisu imali nuspojave na antiepileptičku terapiju. U ovom istraživanju, nuspojave AEL pronađene su kod 17,84 % djece. Učestalost nuspojava razlikuje se između različitih studija. Mistry i suradnici pronašli su nuspojave kod 26% djece (54), dok je učestalost nuspojava u studiji Bansal i suradnika iznosila 63.2 % što je znatno više nego u ovoj studiji (52). S druge strane, autor Kousalya i suradnici pronalaze nuspojave kod samo 5,3 % djece (55). Ove razlike mogu biti posljedica korištenja različitih populacija ispitanika, vrsta antiepileptika te različite metodologije istraživanja.

Ovo istraživanje nije pokazalo značajnu razliku u raspodjeli pacijenata po spolu i pojavnosti nuspojava antiepileptičke terapije, što je u skladu s istraživanjem Kaushik i suradnika iz 2019. godine (53). S druge strane, autor Bansal i suradnici utvrdili su u svom istraživanju statistički značajno veću učestalost nuspojava kod djevojčica (71,3 %) nego kod dječaka (57,4 %) (52). Godine 2022. objavljen je sustavni pregled literature PubMed baze podataka autora Giuliano i suradnika u koji su uključili 67 studija, a kojim su istražili razlike u nuspojavama antiepileptičke terapije u odnosu na spol kod djece s epilepsijom. Od 67 studija, njih 16 otkrilo je statistički značajne spolno uvjetovane razlike u nuspojavama, ali samo 6 od navedenih 16 klasificirane su kao studije visoke kvalitete, što sprječava donošenje čvrstih zaključaka. U studiji je istaknuto kako je učinak spola na pojavu nuspojava antiepileptičkih lijekova slabo istražen, s oskudnim

rezultatima. Stoga, iako je spomenuti sustavni pregled ukazao na prisutnost određenih razlika u pojavi nuspojava povezanih sa spolom, naglašena je potreba za sustavnom evaluacijom spola kao čimbenika koji utječe na odgovor na terapiju u kliničkim istraživanjima kako bi se ove razlike potvrdile (56).

U pedijatrijskoj populaciji razlike u farmakokinetici imaju ulogu u povezanosti dobi djeteta s pojavnosti nuspojave (57). Medijan dobi ispitanika pri postavljanju dijagnoze u ovom istraživanju je 107 mjeseci (8,9 godina), što je relativno slično medijanu dobi od 10 godina u studiji koju su proveli Bansal i suradnici. U istraživanju se pokazalo i da su djeca u skupini od 5 do 10 godina starosti te djeca starija od 10 godina imala veći rizik od razvoja nuspojave u usporedbi s mlađom djecom (< 5 godina) (52). Također, u studiji Kaushik i suradnika također je pronađena statistički značajna razlika u proporciji dobnih skupina i pojavi nuspojave terapije, na način da je većina djece s nuspojavama pripadala dobnoj skupini starijih od 10 godina (53). S druge strane, studija koju su proveli Garcia i suradnici izvještava postojanje većeg rizika od razvoja nuspojave u mlađim dobnim skupinama te su pacijenti u dobi između 1 mjeseca i 1 godine imali najveću vjerojatnost pojave nuspojave (37). U ovoj studiji nije pronađena statistički značajna razlika u pojavnosti i težini nuspojave s obzirom na dob, a pretpostavlja se kako je to rezultat manjeg uzorka ispitanika.

Prema raspodjeli s obzirom na etiologiju epilepsije, u ovom istraživanju 80,3 % ispitanika s nuspojavama ima idiopatsku, dok 19,7 % ima simptomatsku epilepsiju. Ova raspodjela se razlikuje od studije koju su proveli Bansal i suradnici, gdje je u skupini djece s nuspojavama bilo samo 36 % onih s idiopatskom, a čak 64 % djece sa simptomatskom epilepsijom. Važno je napomenuti da je studija Bansal i suradnika provedena u Indiji (52), koja pripada zemljama s nižim-srednjim dohotkom. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) incidencija epilepsije češća je u zemljama niskog i srednjeg dohotka, a navodi se kako je to posljedica povećanog rizika od malarije, neurocisticerkoze i sličnih bolesti, trauma, perinatalnih ozljeda te dostupnosti preventivnih programa i zdravstvene skrbi, što ukazuje na veću prevalenciju upravo simptomatske epilepsije u tim zemljama (58). U svojoj studiji, Bansal i suradnici su se i dotakli tog problema te zaključuju kako je prevalencija simptomatske epilepsije s neurocisticerkozom kao najčešćom etiologijom bila visoka, što pripisuju lošim higijenskim uvjetima u zemljama u razvoju. Bansal i suradnici pronašli su povezanost u pojavnosti nuspojave i etiologiji epilepsije na način da simptomatska epilepsija predstavlja rizični čimbenik za pojavu nuspojave (52). U ovoj studiji nije zabilježena statistički značajna razlika



u pojavnosti i težini nuspojava s obzirom na etiologiju epilepsije.

Većina djece koja je razvila nuspojave bila je na monoterapiji, dok je samo 16,6 % primalo politerapiju. Ovakva raspodjela je očekivana s obzirom na to da općenito više djece prima monoterapiju te ona predstavlja prvi izbor liječenja epilepsije kad god je to moguće. AEL koji se koristi kao monoterapija učinkovit je kod 60-70 % djece. Politerapija je kod pedijatrijskih bolesnika općenito povezana s većim rizikom od toksičnosti lijekova, a posebno kod onih koji primaju AEL. Brojna istraživanja potvrdila su povećanu incidenciju nuspojava kod politerapije (37, 59), a fokus ove studije bio je na razlikama u pojavnosti različitih vrsta nuspojava i njihovoj težini između ove dvije terapijske opcije. Nije pronađena značajna razlika u pojavnosti i težini različitih tipova nuspojava ovisno o broju antiepileptika u terapiji, što može biti posljedica malog broja ispitanika u istraživanju, ali i pažljive optimizacije terapije prema podnošljivosti kod uvođenja različitih kombinacija antiepileptika.

U ovom istraživanju, najučestaliji lijek koji je izazvao nuspojave je valproat kod 45,5 % ispitanika, a kod 27,3 % je to okskarbazepin, dok treću najzastupljeniju terapiju čine ta dva lijeka u kombinaciji kod 7,6 % ispitanika. To se može pripisati činjenici da su ovi lijekovi među najčešće propisanim s obzirom da oba pripadaju u prvu liniju liječenja, ovisno o vrsti epilepsije. Ostali lijekovi korišteni su kod vrlo malog broja ispitanika te se posljedično karakteristike nuspojava tih lijekova u ovom istraživanju ne mogu detaljno procijeniti. Ova raspodjela različita je u studiji Bansal i suradnika, gdje je najučestalija terapija kod djece s nuspojavama fenitoin, lijek koji pripada antiepilepticima starije generacije i u Indiji je za one u bolničkom sustavu besplatan te na taj način najdostupniji. Antiepileptici novije generacije korišteni su samo kod nekoliko djece, jer su oni teže dostupni u zemljama u razvoju (52). U brojnim studijama valproat je najučestalija terapija u skupini djece s nuspojavama, što je u skladu s ovim istraživanjem (53, 59, 60). Osjetljivost djece na nuspojave različitih antiepileptika i njihovih kombinacija široko varira pod utjecajem farmakodinamičkih i farmakokinetičkih čimbenika (52). U ovoj studiji nije pronađena statistički značajna razlika u težini nuspojava ovisno o vrsti korištenog antiepileptika. Kako bi se adekvatnije procijenila povezanost antiepileptika s konkretnim nuspojavama i njihovom težinom potrebna je studija na većem broju ispitanika.

Nuspojave smo prema težini podijelili na blage, kojih je bila većina (87,9 %), i teže, koje su dovele do ukidanja terapije (12,1 %). Većinom su nuspojave bile blage i prolazne. Međutim,

otprilike jedno od svakih osmero djece koja su razvila nuspojave moralo je zbog toga prekinuti terapiju. Ovisno o korištenim kriterijima, nuspojave antiepileptika mogu se klasificirati na različite načine u različitim istraživanjima, što otežava usporedbu rezultata. U studiji Egunsola i suradnika 85 % nuspojava svrstano je u kategoriju blagih do srednjih, a njih 13 % opisano je kao teže nuspojave, što je u skladu s raspodjelom nuspojave po težini ove studije. Međutim, ozbiljnost nuspojave u navedenoj studiji procijenjena je Likertovom ljestvicom od strane djece sudionika istraživanja ili njihovih roditelja/skrbnika, što se razlikuje od kategorizacije korištene u ovom istraživanju (41). U studiji Mistry i suradnika 94,9 % nuspojava svrstano je u kategoriju blagih što je u skladu sa studijom Kaushik i suradnika gdje je blagih nuspojave bilo također 94,9 %. Obje spomenute studije za procjenu težine nuspojave koristile su Hartwig & Siegel ljestvicu (53, 54). Postojanje standardiziranih kriterija za klasifikaciju težine nuspojave u budućim studijama omogućilo bi točniju i lakšu usporedivost rezultata te bi se izbjegle pogrešne interpretacije. U istraživanju Garcia i suradnika nije pronađena značajna razlika u težini nuspojave povezana sa spolom i dobi ispitanika, što je u skladu s ovom studijom.

S obzirom na tip nuspojave, najčešće su primjećene kognitivne smetnje i umor/pospanost. One su odgovorne za gotovo polovicu (47 %) svih nuspojave. Ovo otkriće može se usporediti sa studijom Kaushik i suradnika, u kojoj su najčešća nuspojava lijekova bili loši rezultati u školi (svrstani pod kognitivne nuspojave u ovoj studiji), koje prati pospanost (53). Kognitivne smetnje povezane s terapijom antiepilepticima predstavljaju značajnu brigu s obzirom na to da izazivaju nepovoljne posljedice na učenje i izvedbu djece u školi (40). Kognitivni učinci javljaju se kod djece koja uzimaju antiepileptike kako stare tako i nove generacije, a ponekad ih je teško odvojiti od posljedica same bolesti (53). Sljedeće po zastupljenosti u ovom istraživanju, su povišene amilaze te povišeni jetreni enzimi, a ostale nuspojave nalaze se kod manjeg broja ispitanika. Najviše nuspojave veže se uz valproat i okskarbazepin. Najčešće nuspojave valproata u literaturi uključuju pospanost i umor, dobitak na tjelesnoj težini te glavobolju. Prethodna istraživanja pokazala su povećanu potrebu za snom tijekom terapije valproatom. U mozgu valproat potiče sintezu i inhibira razgradnju GABA-e što povećava sadržaj GABA-e u mozgu i rezultira inhibicijom SŽS-a i posljedičnom pospanošću kod nekih pacijenata (61). Okskarbazepin izaziva nuspojave u SŽS-u zbog blokade na napon osjetljivih natrijskih kanala te su neke od uobičajenih nuspojave sedacija, umor, vrtoglavica, glavobolja, zbunjenost, mučnina, povraćanje te osip (62). Ovo istraživanje nije utvrdilo značajnu povezanost između vrste antiepileptika i težine nuspojave, što se može pripisati veličini uzorka i nedostatku heterogenosti korištenih antiepileptika. Također, u istraživanju nisu pronađeni demografski i

etiološki čimbenici prediktivni za pojavu nuspojava što ukazuje na to da je pojavnost nuspojava ovisila samo o vrsti antiepileptika u terapiji.

Važno je istaknuti ograničenja ove studije, unutar kojih se moraju interpretirati dobiveni rezultati. Analizirani su podatci pacijenata iz jedne bolnice, Opće županijske bolnice Požega, te stoga rezultati nisu primjenjivi na cijelu pedijatrijsku populaciju. Također, za adekvatno utvrđivanje različitih vrsta nuspojava i čimbenika koji utječu na njihovu pojavnost i težinu potreban je veći uzorak te veća heterogenost ispitanika. Ostala ograničenja uključuju težinu procjene uzročno-posljedičnog odnosa lijeka i određene nuspojave, pogotovo u kontekstu kognitivnih i bihevioralnih nuspojava čiji uzrok, osim lijekova, može biti i sama epilepsija. Također, u ovom istraživanju nisu analizirane karakteristike pacijenata bez nuspojava niti su praćene doze lijekova kako bi se usporedila pojava nuspojava ovisna o dozi.

## 6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- nuspojave antiepileptičke terapije pronađene su kod 17,84 % djece
- nije utvrđena statistički značajna povezanost demografskih i etioloških obilježja s pojavnošću i težinom nuspojava antiepileptičke terapije u djece
- nije utvrđena statistički značajna razlika u pojavnosti različitih vrsta nuspojava i njihovoj težini ovisno o broju antiepileptika u terapiji
- nije utvrđena statistički značajna povezanost kliničkih karakteristika epilepsije s pojavnošću i težinom nuspojava antiepileptika u terapiji

## 7. SAŽETAK

**Ciljevi istraživanja:** Ispitati povezanost kliničkih karakteristika epilepsije, demografskih i etioloških obilježja te broja antiepileptika u terapiji s težinom i pojavnošću različitih vrsta nuspojava antiepileptičke terapije.

**Nacrt studije:** Presječna studija s povijesnim podacima.

**Ispitanici i metode:** U istraživanju je sudjelovalo 370 pacijenata koji su pregledani u Neuropedijatrijskoj ambulanti Odjela pedijatrije Opće županijske bolnice Požega tijekom desetogodišnjeg razdoblja (od 2013. do 2023.), od kojih je obrađeno 66 pacijenata s nuspojavama. Podatci o pacijentima i nalazima su prikupljeni iz bolničkog informacijskog sustava, na osnovu povijesti bolesti pacijenata.

**Rezultati:** Istraživanje je provedeno na 66 ispitanika oboljelih od epilepsije koji su razvili nuspojave na farmakoterapiju antiepilepticima, od kojih je 30 muškog spola i 36 ženskog spola. Medijan dobi je 107 mjeseci, u rasponu od 3 do 207 mjeseci. Učestalost nuspojava iznosila je 17,84 %. Većina ispitanika imala je idiopatsku epilepsiju (80,3 %) i bila je na monoterapiji (83,4 %). Najučestaliji lijek koji je izazvao nuspojave je valproat, a većinom su nuspojave bile blage i prolazne. Najučestalije nuspojave bile su kognitivne smetnje i umor/pospanost. Nije pronađena značajna povezanost kliničkih karakteristika epilepsije te demografskih i etioloških čimbenika s pojavnošću i težinom nuspojava antiepileptika. Također, nisu pronađene razlike između broja antiepileptika u terapiji s obzirom na obilježja nuspojava.

**Zaključak:** Rezultatima istraživanja nije potvrđena statistički značajna razlika između djece različitih demografskih obilježja, etioloških i kliničkih karakteristika epilepsije te različitog broja lijekova u terapiji i pojave i težine nuspojava.

**Ključne riječi:** antiepileptički lijekovi; epilepsija; nuspojave

## 8. SUMMARY

### **The impact of demographic and etiological factors on the frequency and severity of side effects of antiepileptic drugs in children**

**Objectives:** To examine the relationship between the clinical characteristics of epilepsy, demographic and etiological features, and the number of antiepileptic drugs used in therapy with the severity and incidence of various types of side effects of antiepileptic therapy.

**Study design:** Cross-sectional study with historical data.

**Patients and Methods:** The study involved 370 patients who were examined at the Neuropediatric Clinic of the Pediatric Department of the General County Hospital Požega over a ten-year period (from 2013 to 2023). Out of these, 66 patients who experienced side effects were analyzed. Data on patients and findings were collected from the hospital information system based on the patients' medical histories.

**Results:** The study was conducted on 66 patients with epilepsy who developed side effects from antiepileptic pharmacotherapy, including 30 males and 36 females. The median age was 107 months, ranging from 3 to 207 months. The incidence of adverse effects was 17.84%. Most patients had idiopathic epilepsy (80.3%) and were on monotherapy (83.4%). The most frequently used drug causing side effects was valproate, and the majority of side effects were mild and transient. The most common side effects were cognitive impairments and fatigue/drowsiness. No significant correlation was found between the clinical characteristics of epilepsy, demographic and etiological factors, and the incidence and severity of antiepileptic side effects. Additionally, no differences were found between the number of antiepileptic drugs in therapy concerning the characteristics of side effects.

**Conclusion:** The research results did not confirm a statistically significant difference between children with different demographic characteristics, etiological and clinical features of epilepsy, and the number of drugs in therapy concerning the occurrence and severity of side effects.

**Keywords:** adverse effects; antiepileptic drugs; epilepsy

## 9. LITERATURA

1. Mardešić D i sur. Pedijatrija. Osmo prerađeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2016.
2. Fisher RS, Boas W van E, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, i ostali. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46(4):470–2.
3. Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, Vezzani A. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. *Pharmacol Rev*. 2020;72(3):606–38.
4. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, i sur. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017;88(3):296–303.
5. Aaberg KM, Gunnes N, Bakken IJ, Lund Søråas C, Berntsen A, Magnus P, i sur. Incidence and Prevalence of Childhood Epilepsy: A Nationwide Cohort Study. *Pediatrics*. 2017;139(5):e20163908.
6. Tian Y, Zhang X, Chen H, Li C, Niu L, Fu Q, i sur. Trends and hotspots in gene research of epilepsy in children: A review and bibliometric analysis from 2010 to 2022. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(30):e34417.
7. Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*. 2019;54(2):185–91.
8. Sirven JI. Epilepsy: A Spectrum Disorder. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(9):a022848.
9. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, i sur. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512–21.
10. Petelin Gadze Z. Classification of Epilepsy. *Medicus*. 2019;28:7–12.
11. Borowicz-Reutt K, Czernia J, Krawczyk M. Genetic Background of Epilepsy and Antiepileptic Treatments. *Int J Mol Sci*. 2023;24(22):16280.

12. Mazumder R, Lee JK. Epileptogenesis in Common Parasitic Infections. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2022;22(4):285–91.
13. Falip M, Jaraba S, Rodríguez-Bel L, Castañer S, Mora J, Arroyo P, i sur. Seizures and epilepsy of autoimmune origin: A long-term prospective study. *Seizure - Eur J Epilepsy.* 2020;81:157–65.
14. Liman MNP, Al Sawaf A. Epilepsy EEG. Dostupno na adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558912/>. Datum pristupa: 24.5.2024.
15. Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, Wilmshurst JM, Specchio N, Riney K, i sur. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia.* 2022;63(6):1349–97.
16. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, i sur. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014;55(4):475–82.
17. Guerrini R. Epilepsy in children. *The Lancet.* 2006;367(9509):499–524.
18. Peltola ME, Leitinger M, Halford JJ, Vinayan KP, Kobayashi K, Pressler RM, i sur. Routine and sleep EEG: minimum recording standards of the International Federation of Clinical Neurophysiology and the International League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 2023;64(3):602–18.
19. Stafstrom CE, Carmant L. Seizures and Epilepsy: An Overview for Neuroscientists. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5(6):a022426.
20. Ponisio MR, Zempel JM, Day BK, Eisenman LN, Miller-Thomas MM, Smyth MD, i sur. The Role of SPECT and PET in Epilepsy. *Am J Roentgenol.* 2021;216(3):759–68.
21. Löscher W, Klitgaard H, Twyman RE, Schmidt D. New avenues for anti-epileptic drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov.* 2013;12(10):757–76.
22. Ghosh S, Sinha JK, Khan T, Devaraju KS, Singh P, Vaibhav K, i sur. Pharmacological and Therapeutic Approaches in the Treatment of Epilepsy. *Biomedicines.* 2021;9(5):470.
23. Uhl S, Konnyu K, Wilson R, Adam G, Robinson KA, Viswanathan M. Parent perceptions and decision making about treatments for epilepsy: a qualitative evidence synthesis. *BMJ Open.* 2023;13(1):e066872.



24. Rosati A, De Masi S, Guerrini R. Antiepileptic Drug Treatment in Children with Epilepsy. *CNS Drugs*. 2015;29(10):847–63.
25. Guidelines for pharmacological treatment of epilepsy. *Liječnički Vjesn* [Internet]. 28. prosinac 2021;143(11–12). Dostupno na adresi: <https://hrcak.srce.hr/269398>. Datum pristupa: 2.6.2024.
26. St. Louis EK, Rosenfeld WE, Bramley T. Antiepileptic Drug Monotherapy: The Initial Approach in Epilepsy Management. *Curr Neuropharmacol*. 2009;7(2):77–82.
27. Fishman J, Kalilani L, Song Y, Swallow E, Wild I. Antiepileptic Drug Titration and Related Health Care Resource Use and Costs. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;24(9):10.18553/jmcp.2018.17337.
28. Park KM, Kim SE, Lee BI. Antiepileptic Drug Therapy in Patients with Drug-Resistant Epilepsy. *J Epilepsy Res*. 2019;9(1):14–26.
29. GUIDELINES OF THE CROATIAN CHILD NEUROLOGY SOCIETY FOR PHARMACOTHERAPY OF EPILEPSY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS. *Liječnički Vjesn*. 2019;141(7–8):181–95.
30. Lee SK. Old versus New: Why Do We Need New Antiepileptic Drugs? *J Epilepsy Res*. 2014;4(2):39–44.
31. Sourbron J, Auvin S, Arzimanoglou A, Cross JH, Hartmann H, Pressler R, i sur. Medical treatment in infants and young children with epilepsy: Off-label use of antiseizure medications. Survey Report of ILAE Task Force Medical Therapies in Children. *Epilepsia Open*. 2022;8(1):77–89.
32. Wirrell EC. Predicting pharmaco-resistance in pediatric epilepsy. *Epilepsia*. 2013;54(s2):19–22.
33. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, i sur. 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.
34. Mohan M, Keller S, Nicolson A, Biswas S, Smith D, Farah JO, i sur. The long-term outcomes of epilepsy surgery. *PLOS ONE*. 2018;13(5):e0196274.

35. de Lima PA, de Brito Sampaio LP, Damasceno NRT. Neurobiochemical mechanisms of a ketogenic diet in refractory epilepsy. *Clinics*. 2014;69(10):699–705.
36. D'Andrea Meira I, Romão TT, Pires do Prado HJ, Krüger LT, Pires MEP, da Conceição PO. Ketogenic Diet and Epilepsy: What We Know So Far. *Front Neurosci*. 2019;13:5.
37. Hernández García E, Naranjo L, Pichardo-Macías LA, Bernad Bernad MJ, Castro-Pastrana LI, Ruíz García M, i sur. Analysis of Adverse Drug Reactions in Pediatric Patients with Epilepsy: An Intensive Pharmacovigilance Study. *Children*. 2023;10(11):1775.
38. Jovanovic M, Jovic-Jakubi B, Stevanovic D. Adverse effects of antiepileptic drugs and quality of life in pediatric epilepsy. *Neurol India*. 2015;63(3):353.
39. Guerrini R, Zaccara G, la Marca G, Rosati A. Safety and Tolerability of Antiepileptic Drug Treatment in Children with Epilepsy. *Drug Saf*. 2012;35(7):519–33.
40. Kothare SV, Kaleyias J. The adverse effects of antiepileptic drugs in children. *Expert Opin Drug Saf*. 2007;6(3):251–65.
41. Egunsola O, Choonara I, Sammons HM, Whitehouse WP. Safety of antiepileptic drugs in children and young people: A prospective cohort study. *Seizure*. 2018;56:20–5.
42. Lee J. Antiepileptic Drugs in Children : Current Concept. *J Korean Neurosurg Soc*. 2019;62(3):296–301.
43. Perucca P, Gilliam FG. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol*. 2012;11(9):792–802.
44. Helmstaedter C, Witt JA. Anticonvulsant Drugs and Cognition. Dostupno na adresi: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-56015-1\\_375-1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-56015-1_375-1). Datum pristupa: 4.6.2024.
45. Loring DW, Marino S, Meador KJ. Neuropsychological and Behavioral Effects of Antiepilepsy Drugs. *Neuropsychol Rev*. 2007;17(4):413–25.
46. Brodie MJ, Besag F, Ettinger AB, Mula M, Gobbi G, Comai S, i sur. Epilepsy, Antiepileptic Drugs, and Aggression: An Evidence-Based Review. *Pharmacol Rev*. 2016;68(3):563–602.
47. Franciotta D, Kwan P, Perucca E. Genetic basis for idiosyncratic reactions to antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol*. 2009;22(2):144.

48. Kumar S, Sarangi SC, Tripathi M, Gupta YK. Evaluation of adverse drug reaction profile of antiepileptic drugs in persons with epilepsy: A cross-sectional study. *Epilepsy Behav.* 2020;105:106947.
49. SEDIGHI P, KHALILI N, KHALILI N, DOOSTI-IRANI A, MORADI A, MOGHADAM S, i sur. Patterns of Antiepileptic Drug Reactions in Children: A Multicenter Study. *Iran J Child Neurol.* 2022;16(3):133–43.
50. Pack AM. Treatment of Epilepsy to Optimize Bone Health. *Curr Treat Options Neurol.* 2011;13(4):346–54.
51. Palac S, Meador KJ. Antiepileptic Drugs and Neurodevelopment: An Update. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2011;11(4):423–7.
52. Bansal D, Azad C, Kaur M, Rudroju N, Vepa P, Guglani V. Adverse effects of antiepileptic drugs in North Indian pediatric outpatients. *Clin Neuropharmacol.* 2013;36(4):107–13.
53. Kaushik S, Chopra D, Sharma S, Aneja S. Adverse Drug Reactions of Anti-Epileptic Drugs in Children with Epilepsy: A Cross-Sectional Study. *Curr Drug Saf.* 2019;14(3):217–24.
54. Mistry R, Solanki K, Prajapati H, Doshi T, Trivedi H. Drug utilization pattern of antiseizure drugs and their adverse effects in the pediatric population, in a tertiary care hospital attached to a medical college. *Int J Basic Clin Pharmacol.* 2014;3(2):336.
55. Prabahaar. Drug utilization pattern of antiepileptics and their adverse effects in pediatrics. Dostupno na: <https://www.researchgate.net/profile/KousalyaPrabahaar/publication/315045836>. Datum pristupa: 1.6.2024.
56. Giuliano L, Vecchio C, Mastrangelo V, Durante V, Zambrelli E, Cantalupo G, i sur. Sex differences in side effects of antiseizure medications in pediatric patients with epilepsy: A systematic review. *Seizure Eur J Epilepsy.* 2022;102:6–13.
57. Anderson GD. Children Versus Adults: Pharmacokinetic and Adverse-Effect Differences. *Epilepsia.* 2002;43(s3):53–9.

58. Minwuyelet F, Mulugeta H, Tsegaye D, lake B, Getie A, Tsegaye B, i sur. Quality of life and associated factors among patients with epilepsy at specialized hospitals, Northwest Ethiopia; 2019. PLoS ONE. 2022;17(1):e0262814.
59. Anderson M, Egunsola O, Cherrill J, Millward C, Fakis A, Choonara I. A prospective study of adverse drug reactions to antiepileptic drugs in children. *BMJ Open*. 2015;5(6):e008298.
60. Pharm M. DRUG UTILIZATION PATTERN OF ANTIEPILEPTICS AND THEIR ADVERSE EFFECTS IN PEDIATRICS. *World J Pharm Res*. 3(9).
61. Safdar A, Ismail F. A comprehensive review on pharmacological applications and drug-induced toxicity of valproic acid. *Saudi Pharm J SPJ*. 2023;31(2):265–78.
62. Preuss CV, Randhawa G, Wy TJP, Saadabadi A. Oxcarbazepine. Dostupno na adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482313/>. Datum pristupa: 3.6.2024

**10. ŽIVOTOPIS****Opći podatci**

Maja Pavlovsky

Datum i mjesto rođenja:

Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

2. kolovoza 1998., Osijek, Hrvatska

Medicinski fakultet

Adresa i mjesto stanovanja:

Studij medicine

Josipa Huttlera 4, 31000 Osijek

Telefon:

E- mail:

**Obrazovanje:**

2005. – 2013. Osnovna škola Jagode Truhelke, Osijek

2013. – 2017. Tehnička škola i prirodoslovna gimnazija Ruđera Boškovića Osijek, smjer prirodoslovna gimnazija

2018. – 2024. Sveučilišni integrirani prijediplomski i diplomski studij Medicina, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

**Stručne aktivnosti:**

2019.-2021. – pasivni sudionik na kongresu studenata i mladih liječnika OSCON

2022. – jednomjesečna IFMSA znanstvena razmjena studenata na hematologiji, Catania, Italija

2022. – 2023. – aktivni sudionik na kongresu studenata i mladih liječnika OSCON

2023. – jednomjesečna IFMSA profesionalna razmjena studenata na općoj kirurgiji, Sofija, Bugarska

2024. – aktivni sudionik i voditeljica radionice „Heal and seal“ u službi vodstva sekcije „Incisios“ (edukator) na kongresu studenata i mladih liječnika OSCON

2024. – aktivni sudionik Međunarodnog kirurškog kongresa studenata medicine LISSC u Lublinu, Poljska

2024. – sudionik na Tečaju trajne medicinske izobrazbe - Škola otorinolaringologije  
u ambulanti obiteljske i hitne medicine, Slavonski Brod

**Članstva u udrugama:**

2018. – 2024. – članica studentske udruge CROMSIC

2024. – članica vodstva i suosnivačica studentske sekcije za kirurgiju „Incisios“

2024. – članica studentske sekcije za pedijatriju