

# Neželjene popratne pojave antiepileptičkih lijekova u djece

---

**Ferenčak, Antonija**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2018**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:618397>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-24**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Antonija Ferenčak

NEŽELJENE POPRATNE POJAVE ANTIEPILEPTIČKIH LIJEKOVA U DJECE

Diplomski rad

Rijeka, 2018.

Mentor rada: Prof.dr.sc. Igor Prpić, dr.med

Diplomski rad ocijenjen je dana: \_\_\_\_\_ u/na Medicinskom fakultetu Sveučilišta  
u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prof.dr.sc. Goran Palčevski, dr. med

2. Doc.dr.sc. Ingrid Škrpa-Prpić, dr. med.

3. Prof.dr.sc. Dinko Vitezić, dr. med.

Rad sadrži 31 stranicu, 9 slika, 4 tablice i 22 literaturna navoda.

## POPIS SKRAĆENICA

ACT - Acetazolamid

AEL – Antiepileptički lijek

CLB – Klobazam

ESM - Etosukcimid

GABA – Gama aminomaslačna kiselina

GBP - Gabapentin

LEV - Levetiracetam

LTG - Lamotrigin

OXC - Okskarbazepin

PB - Fenobarbiton

PGB - Pregabalin

TPM – Topiramat

VGB - Vigabatrin

VPA – Valproat

## Sadržaj rada

|      |  |    |
|------|--|----|
| 1.   | Uvod .....   | 1  |
| 1.1. | Nepoželjne popratne pojave lijekova.....   | 1  |
| 1.2. | Epilepsija.....  | 2  |
| 1.3. | Antiepileptički lijekovi .....   | 3  |
| 2.   | Svrha rada.....  | 9  |
| 3.   | Ispitanici i postupci.....   | 10 |
| 3.1. | Ispitanici .....   | 10 |
| 3.2. | Postupci .....   | 10 |
| 4.   | Rezultati.....   | 11 |
| 4.1. | Nuspojave AEL u skupini ispitanika (monoterapija i politerapija).....                    | 11 |
| 4.2. | Nuspojave AEL u skupini pacijenata na monoterapiji .....                                 | 14 |
| 4.3. | Nuspojave AEL u skupini pacijenata na politerapiji.....                                  | 15 |
| 4.4. | Udio nuspojava na svaki određeni lijek u odnosu na učestalost u kliničkoj primjeni ..... | 17 |
| 4.5. | Razlike u nuspojavama između pacijenata na monoterapiji i pacijenata na politerapiji AEL | 19 |
| 5.   | Rasprava .....   | 20 |
| 6.   | Zaključci .....  | 23 |
| 7.   | Sažetak.....   | 24 |
| 8.   | Summary.....   | 26 |
| 9.   | Literatura .....   | 28 |
| 10.  | Životopis .....  | 31 |

## 1. Uvod

### 1.1. Neželjene popratne pojave lijekova

Neželjena popratna pojava lijeka je svaka štetna neželjena reakcija organizma na lijek koji se koristi u propisanoj dozi te pravoj indikaciji za profilaktičke, terapijske i dijagnostičke svrhe. Ozbiljna nuspojava je svaka neželjena reakcija na lijek bilo koje doze koja za posljedicu ima smrt, neposrednu životnu ugroženost, hospitalizaciju, trajno oštećenje, kongenitalnu anomaliju ili ostala medicinski važna stanja. Farmakološka klasifikacija nuspojava svrstava u četiri skupine: Tip A označava nuspojave koje predstavljaju pojačanje farmakološkog djelovanja kada se lijek primjenjuje u uobičajenim dozama te su ovisne o dozi, predvidive, obično nisu ozbiljne i većina ih se otkrije prije pojavljivanja lijeka na tržištu te imaju nizak mortalitet. Tip B označava nuspojave koje nazivamo neobičnima, a rezultat su preosjetljivosti ili idiosinkrazije te su često neovisne o dozi, rijetke i uglavnom ozbiljne. U novije vrijeme imamo i nuspojave tipa C koje označavaju kronične promjene te tip D koje označavaju odgođene promjene kao što su karcinogeneza, poremećaj fertiliteta i teratogeneza.[1]

Nuspojave prema učestalosti možemo podijeliti na vrlo česte ( $\geq 1/10$ ), česte ( $\geq 1/100$ ;  $< 1/10$ ), neučestale ( $\geq 1/1000$ ;  $< 1/100$ ), rijetke ( $\geq 1/10000$ ;  $< 1/1000$ ) i vrlo rijetke ( $< 1/10000$ ).

Tablica 1. Farmakološka klasifikacija nuspojava lijekova

|       |  |
|-------|--|
| Tip A | Nuspojave koje predstavljaju pojačanje farmakološkog djelovanja, ovisne o dozi |
| Tip B | Neobične ili idiosinkrone promjene, neovisne o dozi                            |
| Tip C | Kronične promjene  |
| Tip D | Odgođene promjene (karcinogeneza, poremećaj fertiliteta, teratogeneza)         |

Nuspojave također možemo podijeliti prema organskim sustavima koje zahvaćaju. I to prema MedDRA Klasifikaciji organskih sustava. Međunarodna konferencija o harmonizaciji tehničkih zahtjeva za registraciju humanih lijekova izradila je MedDRA, rječnik medicinske terminologije koji se koristi za klasifikaciju kliničkih informacija pa tako i način navođenja nuspojava lijekova. [2]

## 1.2. Epilepsija

Epilepsija je kronična neurološka bolest koju karakterizira pojava napadaja raznih oblika. Od epilepsije boluje 0.5 do 1% svjetske populacije. Često nema poznatog uzroka, iako se može razviti nakon traume, tumora, infekcije ili drugih neuroloških bolesti. Napadaji nastaju zbog epizoda visokofrekvntnih izbijanja impulsa iz grupe neurona u mozgu. Simptomi epileptičnog napada ovise o lokaciji primarnog izbijanja i opsegu širenja, a mogu biti u rasponu od kratkotrajnog poremećaja pažnje do potpuno razvijenoga konvulzivnog napadaja koji traje nekoliko minuta. Tijekom napadaja može se detektirati abnormalna električna aktivnost elektroencefalogramskim snimanjem (EEG) pomoću elektroda smještenih na koži glave. Klinička klasifikacija epilepsije razlikuje dvije osnovne kategorije napadaja: žarišne i generalizirane, iako postoje preklapanja i brojni podtipovi. Obje kategorije napadaja mogu biti jednostavne (ne uključuju gubitak svijesti) ili kompleksne (uključuju gubitak svijesti). [3]

Djeca se od odraslih razlikuju ne samo po kliničkim manifestacijama epilepsije nego i po jedinstvenom obrascu EEG-a, etiologiji bolesti te odgovoru na terapiju antiepileptičnim lijekovima. Nezreli mozak djeteta, pogotovo novorođenčeta i ranog dojenčeta, također se bitno razlikuje od mozga odrasle osobe u osnovnim mehanizmima epileptogeneze i širenju epileptičnog napadaja. Nadalje, mozak djeteta skloniji je epileptičnim napadima, ali postoji

veća šansa da će se napadaji povući s djetetovim rastom. Prvi epileptični napad u djece može nastati kao rezultat neke akutne bolesti i febrilnih stanja ili može biti izolirani događaj i predstavljati početak epilepsije.[4] Epilepsija se uglavnom liječi farmakološkim putem, a u težim slučajevima primjenjuju se i neurokirurški zahvati. Suvremeni antiepileptički lijekovi učinkoviti su u oko 70% bolesnika, ali nuspojave ograničavaju njihovu upotrebu.[5]

### 1.3. Antiepileptički lijekovi

Antiepileptički lijekovi (AEL) su lijekovi koji se koriste za terapiju epilepsije, odnosno suzbijanja epileptičnih napadaja. Oni djeluju putem tri osnovna mehanizma: smanjuju električnu ekscitabilnost stanične membrane blokadom natrijskih kanala ovisnih o aktivnosti; pojačavaju učinke GABA –e na način da pojačavaju postsinaptičke učinke GABA-e, inhibiraju GABA-e transaminazu ili su izravni agonisti GABA-e; inhibiraju T tip kalcijevih kanala.[6]

Antiepileptičke lijekove možemo podijeliti u četiri skupine (generacije) od onih starijih, otkrivenih prije 1980. godine u prvoj generaciji do najnovijih u četvtoj generaciji (Tablica 1).[6]

*Tablica 2. Podjela antiepileptičkih lijekova prema generaciji*

|      |            |   |
|------|------------|---|
| I.   | Generacija | Fenobarbiton  |
| II.  | Generacija | Karbamazepin, fenitoin  |
| III. | Generacija | Etosukcimid, valproat   |
| IV.  | Generacija | Lamotrigin, topiramet, vigabatrin, levetiracetam, okskarbazepin, klobazam, pregabalin |



## ACETAZOLAMID (ACT)

Acetazolamid je antiepileptični lijek koji svoje djelovanje ostvaruje inhibicijom enzima karboanhidraze. Na taj način dovodi do povećanja unutarstaničnog CO<sub>2</sub> i pada pH vrijednosti što rezultira depresijom moždane aktivnosti. Koristi se u kombinaciji s drugim antiepilepticima a najbolje rezultate pokazao je u terapiji petit mal napadaja u djece, iako se može koristiti i u drugim tipovima napadaja. Također se koristi u terapiji glaukoma i kao slabi diuretik. Nuspojave koje može uzrokovati su parestezije, anoreksija, crvenilo i idiosinkratske reakcije poput osipa, aplastične anemije i Steven-Johnsonova sindroma. Tijekom dugotrajne terapije može izazvati hipokalijemiju, hiponatrijemiju te metaboličku acidozu.

## FENOBARBITON (PB)

Fenobarbiton djeluje na GABA receptore gdje se veže i produljuje trajanje otvorenog stanja kloridnih kanala i na taj način pojačava GABA –om posredovanu inhibiciju. Indiciran je u svim oblicima epilepsije osim absans napadaja, iako se sve rjeđe koristi nakon uvođenja novijih lijekova sa manje nuspojava. Najčešći neželjeni učinci koji se javljaju na terapiji fenobarbitonom su sedacija i pospanost. Može se javiti osip na koži, ataksija, smetnje ponašanja i hiperreaktivnost. Kod kronične primjene razvija se tolerancija na lijek.

## ETOSUKCIMID

Etosukcimid pripada skupini suksimida, razvijen je empirijski modifikacijom prstena barbituratne kiseline. Učinak etoskcimida je inhibicija T tipa kalcijevih kanala, koji imaju važnu ulogu u nastanku električnih izbijanja u talamičkim neuronima što je karakteristično za absans napadaje. Nuspojave etosukcimida mogu biti gastrointestinalne smetnje, anoreksija,

glavobolje, umor, omaglice, štućanje i euforično raspoloženje. Rijetko uzrokuje reakcije preosjetljivosti i idiosinkratične reakcije.

#### KLOBAZAM (CLB)

Klobazepam pripada skupini benzodiazepina. Najčešće se koristi u liječenju epileptičnog statusa. S obzirom da osim antikonvulzivnog učinka ima i anksiolitički te uzrokuje sedaciju i razvoj tolerancije, rijetko se koristi i to u rezistentnim epilepsijama kao dodatna terapija. Nuspojave koje može uzrokovati su nemir, nesanica, agresivnost, halucinacije i smetnje u ponašanju.

#### LAMOTRIGIN (LTG)

Lamotrigin ima indirektan antiglutamatergični efekt, blokiranjem natrijevih kanala ovisnih o voltaži te na taj način stabilizira staničnu membranu neurona i inhibira otpuštanje ekscitacijskih aminokiselina. Također djeluje i na kalcijeve i kalijeve kanale te uzrokuje inhibicijski efekt na ekscitaciju neurona. Zbog toga ima mogućnost djelovanja i na apsans napadaje. Ima široku primjenu u terapiji epileptičnih napada te se često koristi. Vrlo često se kao nuspojava lamotrigina može pojaviti osip na koži i umor. Često uzrokuje nuspojave koje zahvaćaju živčani sustav uključujući glavobolje, omaglice, somnolenciju, tremor, nesanicu i nistagmus. Vrlo rijetko može uzrokovati hematološke abnormalnosti.

#### LEVETIRACETAM

Mehanizam djelovanja levetiracetama je modulacija sinaptičkih neurotransmitera mozga na način da se veže za SV<sub>2</sub>A, sinaptički vezikularni glikoprotein te inhibira presinaptičke kalcijeve kanale. Koristi se kao terapija primarnih generaliziranim toničko-kloničkih napadaja kod djece, miokloničkih napadaja u juvenilnoj miokloničkoj epilepsiji i adjuvantna terapija

parcijalnih napadaja u odraslih. Koristi se kao monoterapija ili dodatna terapija kod epilepsija sa žarišnim i generaliziranim napadajima. Od nuspojava vrlo često uzrokuje glavobolju i somnolenciju. Često može uzrokovati poremećaje ponašanja – hiperreaktivnost, anksioznost, anoreksiju i agresivnost. Manje česte nuspojave koje mogu nastati su trombocitopenija, gubitak ili povećanje tjelesne težine. Navodi se da ima manje izraženih nuspojava od fenitoina i fenobarbitona te je indiciran za primjenu u novorođenačkoj dobi.

#### OKSKARBAZEPIN (OXC)

Okskarbazepin je lijek koji pripada u skupinu novije generacije antiepileptičnih lijekova. Djeluje blokiranjem natrijevih kanala ovisnih o naponu što rezultira stabilizacijom hiperreaktivne neuronske stanične membrane. Nadalje, antikonvulzivni efekt ovog lijeka može se pripisati pojačanoj vodljivosti kalija i modulaciji visokonaponskih aktiviranih kalcijevih kanala. Okskarbazepin se koristi kao monoterapija ili adjuvantna terapija za liječenje sekundarnih generaliziranih napadaja i žarišnih epileptičnih napadaja. Metabolizira se u jetri ali ne inducira jetrene mikrosomalne enzime što ne dovodi do interakcije s drugim lijekovima. Česte nuspojave su pospanost, omglica, glavobolja, mučnina, povraćanje i diplopije. Također često može uzrokovati nervozu, labilnost, ataksiju i osip na koži.

#### VALPROATNA KISELINA / NATRIJEV VALPROAT (VPA)

Natrijev valproat koristi se u antikonvulzivnoj terapiji, ali i kao profilaksa migrene te u terapiji shizofrenije i akutne manične epizode u bipolarnom poremećaju. Mehanizam djelovanja ovog lijeka je inhibicija GABA transaminaze, enzima koji katabolizira GABA-u ili blokiraju ponovni unos GABA-e u stanice. Indiciran je kao lijek prvog izbora u svim generaliziranim epilepsijama, međutim ne preporuča se davati djevojkama u generativnoj dobi i djevojčicama zbog mogućeg teratogenog djelovanja.

## VIGABATRIN

Vigabatrin je antikonvulzivni lijek koji ima strukturu sličnu GABA molekuli. Djeluje na način da se ireverzibilno veže na mjesto GABA aminotransferaze te ga inhibira. Indiciran je u liječenju parcijalnih epileptičnih napadaja i Westovog sindroma. Vrlo česta neželjena popratna pojava liječenja vigabatrinom je omaglice. Često nuspojave koje se mogu javiti su sedacija, konfuzija, psihoza i porast tjelesne težine. Ozbiljna nuspojava koja se može javiti je ispad vidnog polja zbog retinalne degeneracije. Zbog toga mu je danas primjena ograničena na rezistentne epilepsije dječje i dojenačke dobi.

## TOPIRAMAT (TPM)

Koristi se za liječenje i kontrolu parcijalnih napadaja i ozbiljnih grand mal napadaja. Može se koristiti za prevenciju migrenske glavobolje te kod djece za liječenje Lennox-Gastaut i West sindroma. Točan mehanizam djelovanja topiramata još nije u potpunost poznat, međutim, studije su pokazale da blokira akcijske potencijale izazvane kontinuiranom depolarizacijom neurona, što upućuje na blokiranje aktivnosti natrijevih kanala. Topiramat također povećava aktivnost GABA- e. Kao nuspojava terapije topiramatom može se pojaviti poremećaj ponašanja, agresija, insomnija, tremor i mentalna usporenost. Često može uzrokovati anoreksiju i smanjenje tjelesne težine. Nerijetko može izazvati metaboličku acidozu.

## GABAPENTIN (GBP)

Gabapentin se koristi kao dodatna terapija za liječenje žarišnih i generaliziranih toničko-kloničkih epileptičnih napadaja, amiotrofične lateralne skleroze te bolnih neuropatija. Gabapentin je analog GABA-e, ali ne djeluje na GABA receptor, već na N tip kalcijevih kanala tako da inhibira utok kalcija u živčane završetke što za posljedicu ima smanjeno otpuštanje neurotransmitera. Ima visoku topljivost u lipidima, izlučuje se bubrezima, metabolizira se u

jetri ali ne utječe na sustav citokroma P450 te ne posjeduje uobičajene interakcije s drugim lijekovima. Vrlo česte nuspojave koje zahvaćaju živčani sustav mogu biti tremor, ataksija i omaglica. Često uzrokuje dvoslike, konfuzije, povećan apetit, povraćanje, mučninu, bol u abdomenu i osip.

#### PREGABALIN (PGB)

Pregabalin je strukturni analog GABA-e. Djeluje na način da modulira oslobađanje mnogih ekscitatornih neurotransmitera kao što je glutamat, norepinefrin, subtant-P i peptid povezan s kalcitoninima. Ova modulacija može uzrokovati inhibitorску modulaciju prekomjerno aktiviranih neurona, čime se mogu vratiti na normalno stanje, uključujući i smanjenje hiper-ekscitacije uzrokovane oštećenjem tkiva. Modulacija neurotransmitera omogućava pregabalinu anksiolitičku i antikonvulzivnu aktivnost. Česte nuspojave koje pregabalin može uzrokovati su konfuzno stanje, razdražljivost, omaglice, glavobolje, dvoslike, vrtoglavice i osip na koži. [7][8]

## 2. Svrha rada

Cilj ovog istraživanja je utvrditi pojavnost nuspojava kod djece koja koriste antiepileptičke lijekove u trajanju minimalno šest mjeseci, a liječe se i/ili prate bolnički ili ambulantno u Klinici za pedijatriju, Zavod za dječju neurologiju i dječju psihijatriju i/ili Ambulanta za dječju neurologiju, Kliničkog bolničkog centra Rijeka.

Dodatni cilj bio je utvrditi koji organski sustavi su zahvaćeni nuspojavama te koliko nuspojava je izazvao određeni lijek ili kombinacija lijeka, te postoji li razlika u nuspojavama između ispitanika na monoterapiji i ispitanika na politerapiji antiepileptičkim lijekovima.

### 3. Ispitanici i postupci

#### 3.1. Ispitanici

U istraživanje su uključeni ispitanici praćeni u sedmogodišnjem razdoblju od 2010. do 2017. godine koji imaju dijagnosticiranu epilepsiju i primaju antiepileptičke lijekove u trajanju od najmanje 6 mjeseci. Dijagnoza epilepsije postavljena je po kriterijima Međunarodne lige za epilepsiju (eng. International League Against Epilepsy - ILAE ) [10] od strane neuropedijatra Klinike za pedijatriju, KBC Rijeka. Podatci o ispitanicima dobiveni su uvidom u medicinsku dokumentaciju i postojeći registar djece oboljele od epilepsije Zavoda za dječju neurologiju i dječju psihijatriju Klinike za pedijatriju KBC Rijeka. U ispitivanom razdoblju ukupno je bilo 203 ispitanika, u dobi od 2 do 22 godine.

#### 3.2. Postupci

Za svakog ispitanika ciljano su analizirani podatci o primjeni specifičnog antiepileptičkog lijeka, te koristi li ispitanik jedan lijek – monoterapija ili više lijekova – politerapija. Nuspojave su analizirane koristeći dostupnu medicinsku dokumentaciju, a podijeljene su prema organskom sustavu koji su zahvatile prema MedDRA klasifikaciji. [2]

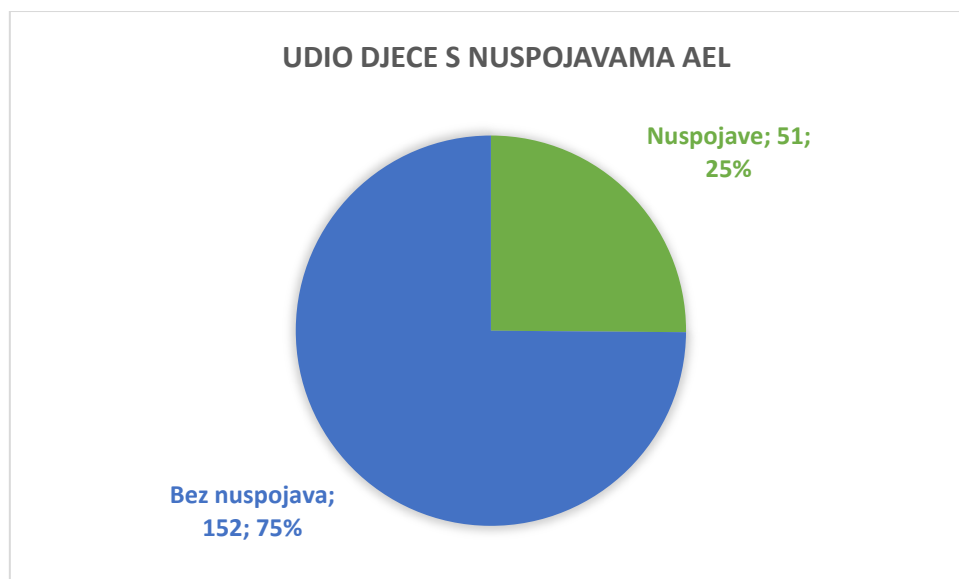
Podatci su prikupljeni iz elektroničke baze podataka KBC Rijeka, Klinike za pedijatriju na Zavodu za neurologiju i dječju psihijatriju, uvidom u njihove povijesti bolesti, otpusna pisma i nalaze specijalista dječje neurologije. Prikupljeni podatci upisani su i analizirani u Microsoft Excel dokumentu. Od statističkih testova korišten je  $\chi^2$  (Chi-squared) test [11] za promatranje razlike između ispitanika na monoterapiji i ispitanika na politerapiji. Rezultati na razini vjerojatnost manjoj od 5% ( $p < 0,05$ ) smatrali su se statistički značajnim.

## 4. Rezultati

Ukupno je u analizu uključeno 203 ispitanika 108 muških i 95 ženskih u dobi od 2 do 22 godine života. Medijan dobi ispitanika je 12 godina.

### 4.1. Nuspojave AEL u skupini ispitanika (monoterapija i politerapija)

Na slici 1. prikazan je udio ispitanika koji su imali nuspojave na antiepileptičnoj terapiji u cijeloj skupini ispitanika, uključujući pacijente na monoterapiji i pacijente na politerapiji. Od ukupnog broja ispitanika (n=203), njih 51 (25%) imalo je neželjenu popratnu pojavu liječenja AEL, a bez nuspojava bilo je 152 (75%) djece.



Slika 1. Udio djece koja imaju nuspojave na terapiji antiepilepticima u cijeloj skupini ispitanika (monoterapija i politerapija)

Nepoželjne popratne pojave lijekova podijeljene su po Klasifikaciji organskih sustava prema MedDRA-i [2], što je prikazano u Tablici 3 .

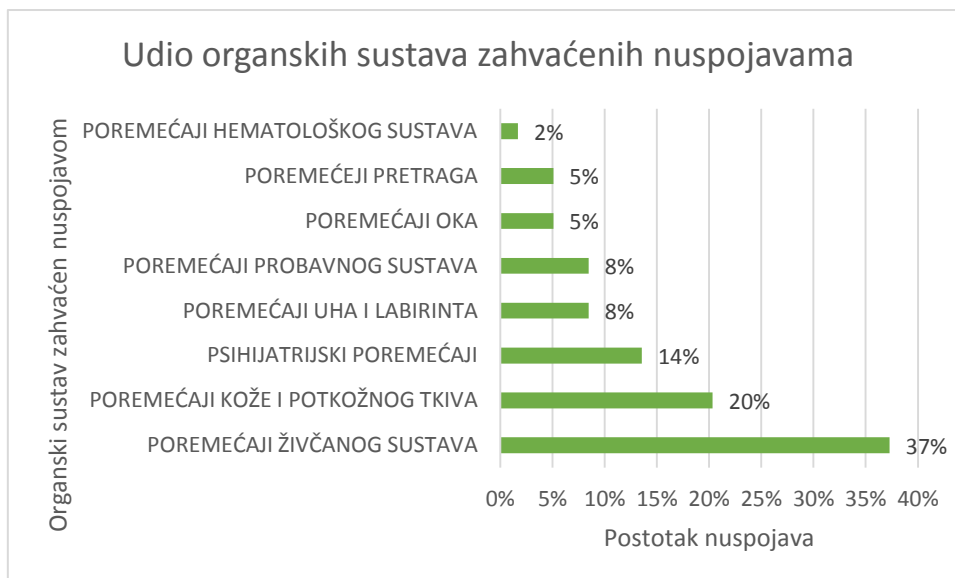


Tablica 3. Broj nuspojava podijeljen prema organskom sustavu koji zahvaćaju

| Organski sustav koji je zahvaćen    | Nuspojave  | Broj nuspojava (No.) |
|-------------------------------------|--|----------------------|
| Poremećaji živčanog sustava         | Glavobolja, smanjena koncentracija, usporenost, tremor | 22                   |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva   | Osip   | 12                   |
| Poremećaj probavnog sustava         | Mučnina, povraćanje, periumbilikalna bol               | 5                    |
| Psihijatrijski poremećaji           | Agresivnost, razdražljivost, promjene u ponašanju      | 8                    |
| Poremećaji uha i labirinta          | Vrtoglavica  | 5                    |
| Poremećaji krvnog i limfnog sustava | Trombocitopenija                                       | 1                    |
| Poremećaji oka                      | Dvoslike   | 3                    |
| Promjene u pretragama               | Povećanje tjelesne težine                              | 3                    |

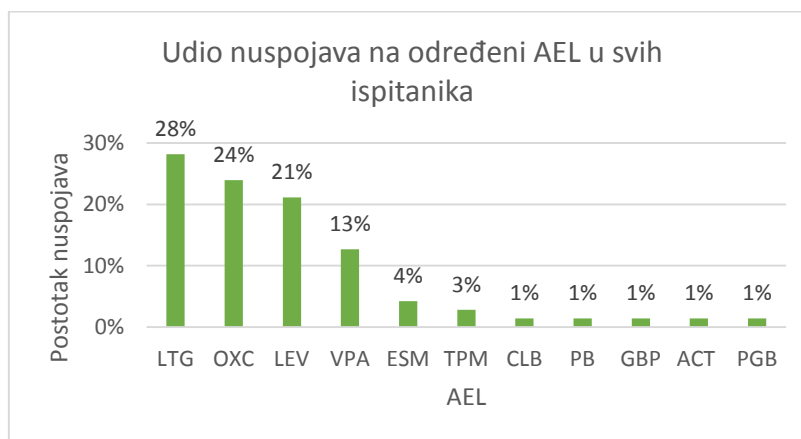
Ispitanci su najčešće imali nuspojave koje zahvaćaju živčani sustav, 22 (37%). Navodili su glavobolje, smanjenu koncentraciju, tremor i usporenost. Kožne reakcije u vidu osipa na koži registrirane su u 12 ispitanika (20%). Nadalje, u 8 (14%) ispitanika pojavile su se nuspojave koje su svrstane u psihijatrijske poremećaje poput poremećaja i promjena u ponašanju, agresivnosti i razdražljivosti. Nakon njih slijede poremećaji probavnog sustava koji uključuju mučninu, povraćanje i periumbilikalnu bol što je registrirano u 5 (8,5%) ispitanika. Pet (5) ispitanika (8,5%) imalo je vrtoglavice, odnosno nuspojavu koja zahvaća uho i labirint. Tri (3) ispitanika (5%) navodilo je dvoslike što pripada u poremećaje oka. Povećanje tjelesne težine, što se svrstava u grupu nuspojava koja se naziva promjene u pretragama, imalo je tri (3) ispitanika (5%). Jedan (2%) ispitanik imao je nuspojavu hematološkog sustava, trombocitopeniju.

Na slici 2. prikazani su udjeli nuspojava s obzirom na ukupan broj svih zabilježenih nuspojava antiepileptičkih lijekova. Ukupan broj zabilježenih nuspojava je 59 što je više od broja ispitanika koji su imali nuspojave zato što su pojedini ispitanici imali više od jedne nuspojave.



*Slika 2. Udio nuspojava antiepileptičnih lijekova podijeljene prema organskom sustavu koji zahvaćaju s obzirom na ukupan broj zabilježenih nuspojava*

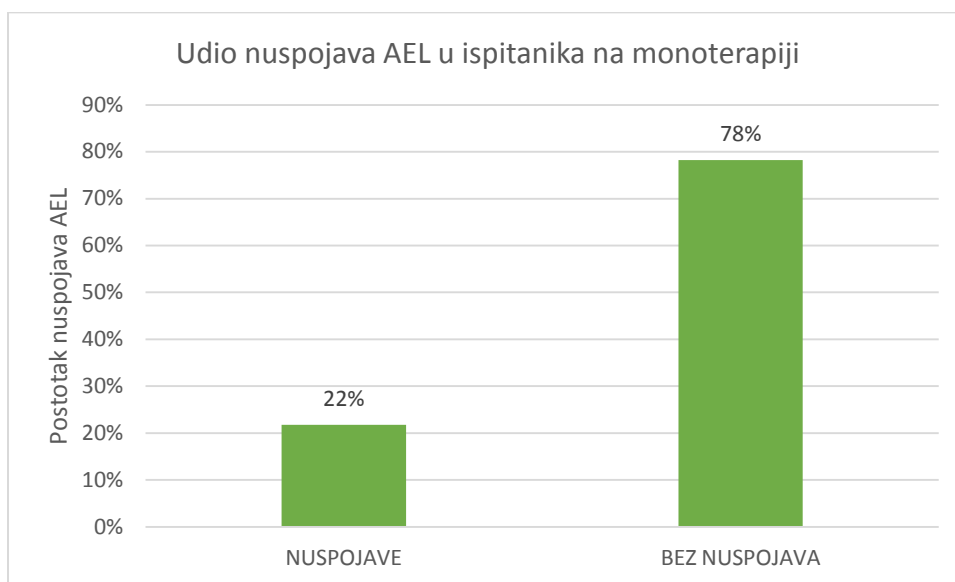
Slika 3. prikazuje broj nuspojava koje su se pojavile na ciljani antiepileptički lijek kod ispitanika koji su bili na monoterapiji i ispitanika koji su bili na politerapiji. Lamotriginom je uzrokovano 20 (28%) nuspojava, okskarbazepinom 17 (24%) i levetiracetamom 15 (21%). Valproat je uzrokovao 9 (13%) nuspojava. Etosukcimid je uzrokovao 3 (4%) nuspojave, a topiramatom 2 (3%). Jedna nuspojava zabilježena je primjenom fenobarbitonom (1%), klobazamom (1%), gabapentinom (1%), acetazolamidom (1%) i pregabalinom (1%).



*Slika 3. Broj nuspojava na određeni lijek u svih ispitanika (monoterapija i politerapija)*

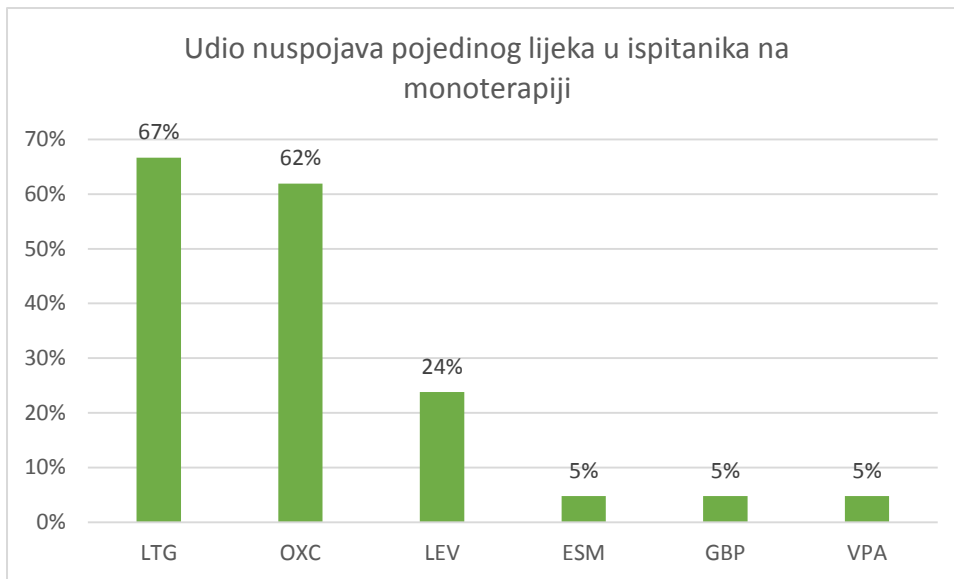
#### 4.2. Nuspojave AEL u skupini pacijenata na monoterapiji

Od ukupno 161 ispitanika koji su liječeni monoterapijom AEL, njih 35 (22%) imalo je nuspojave, a bez nuspojava 126 (78%), slika 4.



Slika 4. Udio nuspojave u djece liječene samo jednim lijekom (monoterapija)

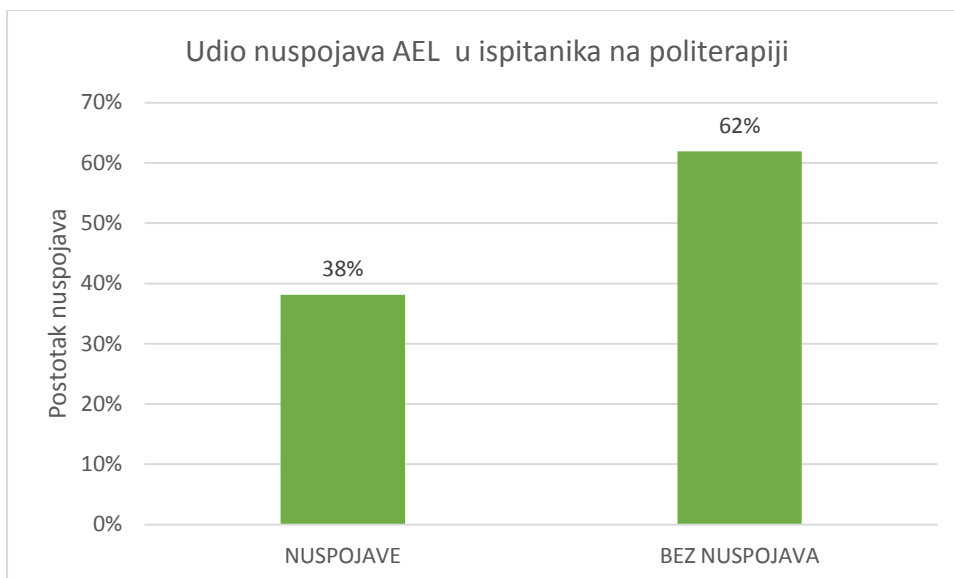
Primjena lamotrigina dovela je do nuspojave u 14 (67%) djece, a okskarbazepina u njih 13 (62%) dok je levetiracetam uzrokovao 5 (24%) nuspojave. Jedna nuspojava zabilježena je primjenom etosukcimida (5%), valproata (5%) i gabapentina (5%). Na slici 5 prikazan je postotni udio zabilježenih nuspojave od ukupnog broja nuspojave u djece na monoterapiji.



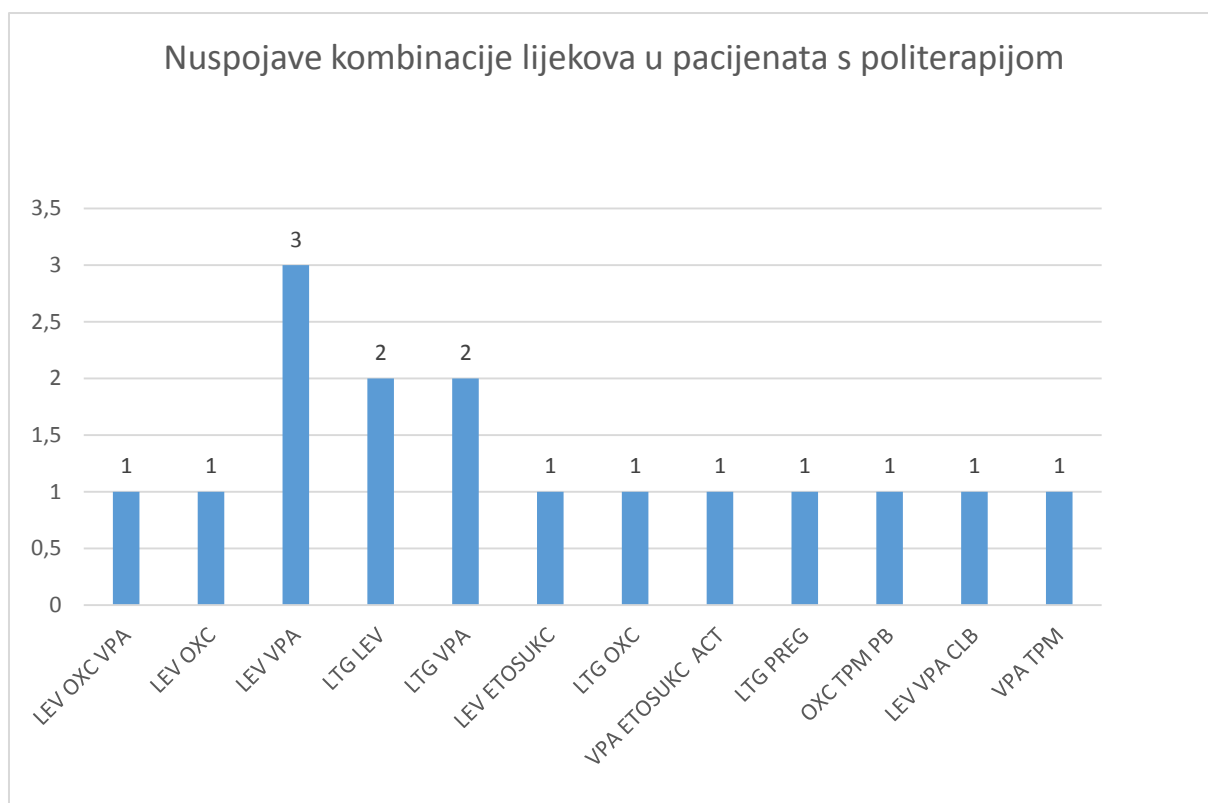
Slika 5. Broj nuspojava u odnosu na lijek u ispitanika liječenih monoterapijom AEL

#### 4.3. Nuspojave AEL u skupini pacijenata na politerapiji

Ukupno je bilo 41 ispitanika koji su u terapiji imali kombinaciju dvaju ili više lijekova. Njih 16 (38%) iskusilo je nuspojave dok je bez nuspojava bilo 26 (62%) ispitanika, slika 6.



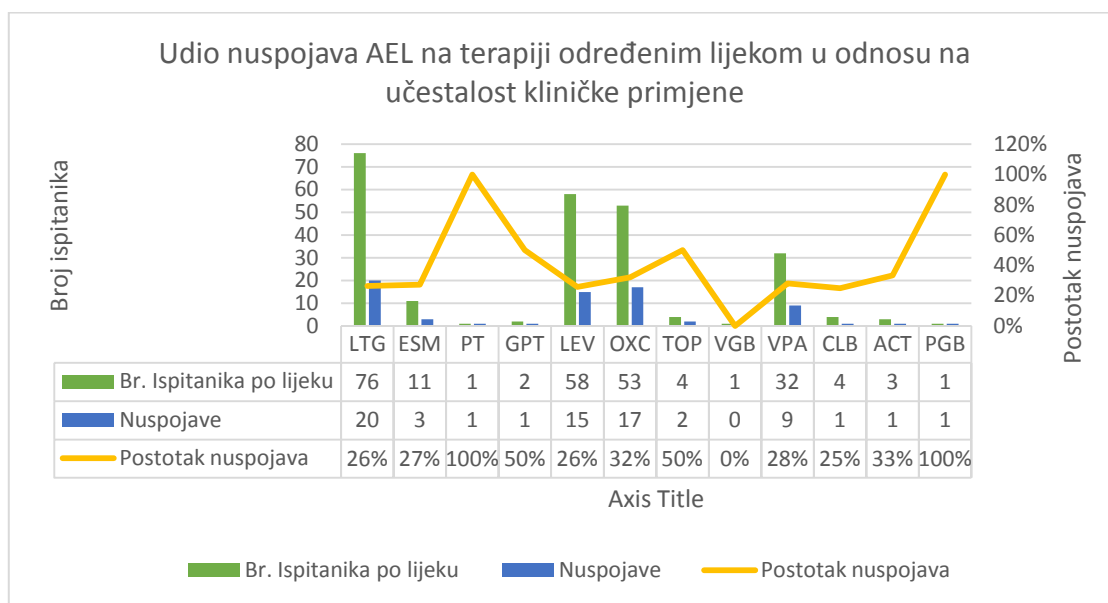
Slika 6. Udio nuspojava u djece koja su liječena sa kombinacijom 2 ili više lijekova (politerapija)



*Slika 7. Broj nuspojava u odnosu na kombinaciju lijekova u ispitanika liječenih politerapijom*

Slika 7. prikazuje broj nuspojava koje su iskusili ispitanici koji su koristili terapiju kombinacije 2 ili više lijekova. Vidi se da su rijetko korištene iste kombinacije lijekova te da je mala razlika u broju nuspojava s obzirom na kombinaciju lijeka. Najviše nuspojava izazvala je kombinacija levetiracetama i valproata. Slijedeće kombinacije po broju nuspojava su lamotrigin i levetiracetam te lamotrigin i valproat. Ostale kombinacije lijekova izjednačene su po broju nuspojava.

#### 4.4. Udio nuspojava na svaki određeni lijek u odnosu na učestalost u kliničkoj primjeni



Slika 8. Udio nuspojava na terapiji određenim lijekom u odnosu na učestalost njegove kliničke primjene

Na slici 8. prikazan je udio nuspojava lijeka u odnosu na učestalost njegove primjene u kliničkoj praksi. Zeleni stupac pokazuje koliko ispitanika je koristilo pojedini lijek. Plavi stupac pokazuje broj ispitanika kod kojih su se pojavile nuspojave na pojedinom lijeku, a žuta linija pokazuje koliki je postotak nuspojava lijeka uzimajući broj ispitanika koji su koristili taj lijek. Tablica pokazuje da je lijek koji je brojčano uzrokovao najviše nepoželjnih popratnih pojava lamotrigin (LTG) sa njih ukupno 20, iako kad se uzme u obzir da je to bio i najčešće korišten lijek kod ispitanika, dolazi se do vrijednosti od 26%. Neki od lijekova su vrlo rijetko korišteni (fenobarbiton i pregabalin) i oba ispitanika koja su bila ili na fenobarbitonu ili na pregabalinu iskusili su nuspojave tako da kod tih lijekova dolazi do učestalosti nuspojava od 100%. Za

razliku od tog postotka, također je samo jedan ispitanik koristio vigabatrin te nije iskusio nuspojavu pa je postotak nuspojave vigabatrina u tablici 0%.

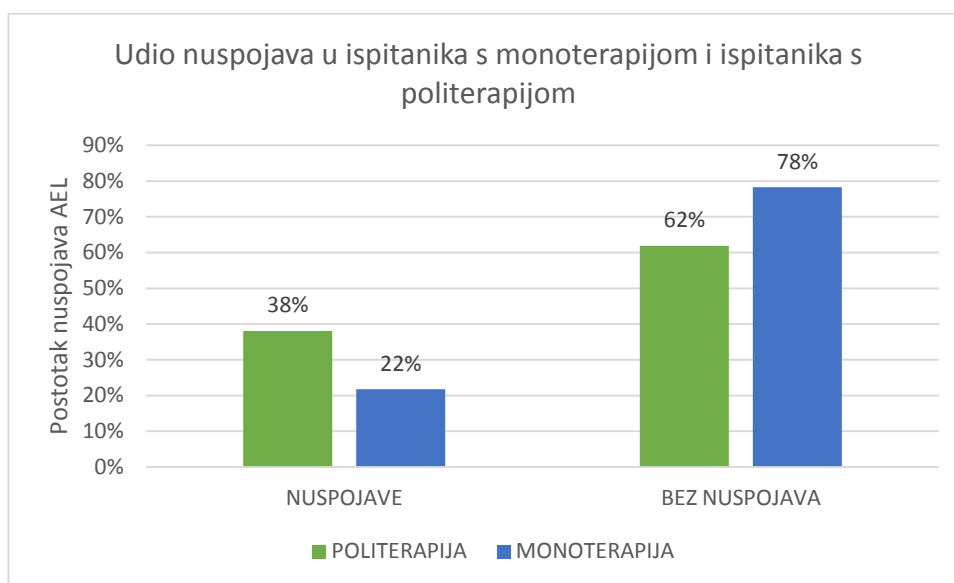
#### 4.5. Razlike u nuspojavama između pacijenata na monoterapiji i pacijenata na politerapiji AEL

Korištenjem  $\chi^2$  testa [11] utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika ( $\chi^2 = p=0,029518$ ) između ispitanika koji su koristili monoterapiju AEL i ispitanika koji su koristili politerapiju AEL.

Tablica 4. Usporedba pojavnosti nuspojava između ispitanika na monoterapiji i ispitanika na politerapiji  $\chi^2$  testom

|               | POLITERAPIJA | MONOTERAPIJA | UKUPNO |
|---------------|--------------|--------------|--------|
| NUSPOJAVE     | 16           | 35           | 51     |
| BEZ NUSPOJAVA | 26           | 126          | 152    |
| UKUPNO        | 42           | 161          | 203    |

$\chi^2=4,74$   $p=0,029$



Slika 9. Udio pojavnosti nuspojava AEL u ispitanika sa monoterapijom i ispitanika sa politerapijom



## 5. Rasprava

U ovom istraživanju bilo je ukupno 203 ispitanika sa dijagnosticiranom epilepsijom koji su koristili antiepileptičke lijekove u trajanju od minimalno šest mjeseci. Od ukupnog broja ispitanika, nuspojave su zabilježene u njih 25% što je u skladu sa ostalim studijama koje su provedene na sličnom uzorku ispitanika. [12] [13] [14]

Od svih lijekova koje su ispitanici koristili, najčešće korišteni lijekovi bili su lamotrigin kojeg je koristilo 40% ispitanika, levetiracetam je koristilo njih 29%, a okskarbazepin 26% ispitanika te jedino na njima realno možemo uspoređivati pojavnost nepoželjnih popratnih pojava.

Lamotrigin i levetiracetam su izjednačeni prema postotku registriranih nuspojava, svaki po 26%, dok je okskarbazepin imao 32% registriranih nuspojava. Valproat je koristilo 16 % ispitanika, pri čemu je registrirano 28% nuspojava. Što se tiče ostalih korištenih lijekova koji su korišteni kod jednog do maksimalno četiri ispitanika nije moguće donositi zaključke o riziku nuspojava jer je premalo ispitanika koristilo te lijekove. Lamotrigin, levetiracetam i okskarbazepin su antiepileptički lijekovi IV. generacije. Ti noviji lijekovi izazivaju manje nepoželjnih popratnih pojava, manju potrebu za monitoriranjem seruma te manje interakcija između lijekova, dok im se efektivnost značajno ne razlikuje od starijih generacija AEL. [15]

Nuspojave uzrokovane AEL podijelili smo prema organskom sustavu koji zahvaćaju po MedDRA Klasifikaciji [2]. Ispostavilo se da je najveći broj nuspojava AEL zahvatio živčani sustav te uzrokovao simptome tremora, glavobolje, smanjene koncentracije i usporenosti. Česti su bili i psihijatrijski poremećaji koji su se pojavili kao nuspojava AEL uključujući agresivnost, razdražljivost i promjene u ponašanju. Ukupno su kod 30 (51%) ispitanika bile registrirane nuspojave vezane za živčani sustav i psihijatrijske poremećaje. Takvi rezultati bili su očekivani s obzirom da su većina AEL koji su bili korišteni u ovom uzorku ispitanika bili

antiepileptički lijekovi IV. generacije za koje je poznato da mogu uzrokovati ovakve nuspojave. [16]

Od preostalih nuspojava AEL, zabilježeno je 20% osipa na koži. U 8% slučajeva registrirane su vrtloglavice kao poremećaj uha i labirinta. Poremećaje probavnog sustava koje uključuju mučninu, povraćanje i periumbilikalnu bol bilo je također 8%. Povećanje tjelesne težine zabilježeno je u 3 ispitanika, odnosno 5%, sva tri su koristila lamotrigin. Dva ispitanika bila su na monoterapiji lamotriginom, jedan je uzimao kombinaciju lamotrigina i pregabalina. Poremećaji oka u vidu dvoslika pojavili su se kao nuspojava AEL u 5% ispitanika. Jedan je ispitanik imao trombocitopeniju kao nuspojavu okskarbazepina.

Većina nuspojava bila je blaga i prolazna te nije bilo potrebe za mijenjanjem terapije već samo za smanjenjem terapijske doze AEL. U ozbiljnijim slučajevima poput trombocitopenije, agresivnosti, izrazitih promjena u ponašanju i ponavljajućih glavobolja, terapija je bila promijenjena.

Od ukupnog broja ispitanika 79% bilo ih je na monoterapiji dok je na politerapiji bilo 21% ispitanika. Kod farmakološkog liječenja epilepsije u djece kao cilj se uvijek postavlja monoterapija jer je povezana sa boljom suradljivošću pacijenata, manjim rizikom od nepoželjnih popratnih pojava, manjim teratogenim potencijalom i manjom cijenom liječenja.

[17] Bez obzira na benefite, monoterapija nije uvijek moguća, pogotovo kod vrlo rezistentnih slučajeva epilepsije. U ovom radu dokazali smo da postoji statistički značajna razlika između monoterapije i politerapije antiepileptičnih lijekova, u korist monoterapije. U ispitanika na monoterapiji udio nuspojava AEL bio je 22% dok je u ispitanika na politerapiji postotak nuspojava AEL iznosio 38%. To je u skladu sa rezultatima iz istraživanja iz drugih literatura.

[18] [19]

Za većinu lijekova koji se primjenjuju u pedijatrijskoj populaciji ne postoje provedena odgovarajuća klinička istraživanja te mnogi lijekovi ne postoje u prikladnim pripravcima za djecu. Bitno je naglasiti da postoje fiziološke i farmakološke razlike između djece i odraslih koje su rezultat još nezrelih organskih sustava u djece. Djeca mogu imati različit broj receptora koji pokazuju i razliku u aktivnost u odnosu na odraslu populaciju. [20]

Još jedan razlog za velik broj nepoželjnih popratnih pojava antiepileptičkih, ali i drugih lijekova mogu biti brojni polimorfizmi enzima koje istražuje farmakogenomika. To se posebno odnosi na lijekove uske terapijske širine. [21]

U ovom istraživanju nisu se pratile doze AEL koje ispitanici uzimaju tako da nije moguće usporediti nuspojave ovisne o dozi sa primjenjenim dozama AEL. Istraživanje bi trebalo proširiti na način da uključuje veću skupinu ispitanika, te da se prate doze lijekova koje primaju kako bi se mogli donijeti precizniji zaključci.

## 6. Zaključci

- Udio nuspojava među ispitanicima koji su koristili antiepileptičke lijekove je 25 % što je u skladu i s ostalim studijama koje su provedene na pedijatrijskoj populaciji.
- Najčešće korišteni lijekovi bili su lamotrigin, levetiracetam i okskarbazepin koji pripadaju u noviju skupinu antiepileptičkih lijekova.
- Vrlo česte nepoželjne popratne reakcije novih antiepileptičkih lijekova uključuju nuspojave koje zahvaćaju živčani sustav (smanjenje koncentracije, usporenost i tremor) te uzrokuju psihijatrijske poremećaje (agresivnost, razdražljivost i promjene u ponašanju), što smo i potvrdili u ovom istraživanju sa 51% takvih nuspojava.
- S obzirom na pojavnost nuspojava AEL u ispitanika, pokazala se statistički značajna razlika između ispitanika na monoterapiji i ispitanika na politerapiji, u korist monoterapije.

## 7. Sažetak

UVOD: Suvremeni antieptički lijekovi učinkoviti su u oko 70% djece, ali neželjene popratne pojave ograničavaju njihovu upotrebu. Stoga je vrlo bitan izbor antiepileptičkog lijeka koji će svojom efektivnošću nadmašiti rizik od nuspojava.

SVRHA RADA: Ispitati koliko ima nuspojava kod djece koja koriste antiepileptičke lijekove, koji su organski sustavi zahvaćeni nuspojavama i postoji li razlika između pojavnosti nuspojava kod pacijenata na monoterapiji i politerapiji.

ISPITANICI I POSTUPCI: Ispitanici sa dijagnozom epilepsije i koriste AEL najmanje šest mjeseci praćeni su u razdoblju od 2010. do 2017. godine. Analizirani su podatci o primjeni specifičnog AEL, te koristi li ispitanik monoterapiju ili politerapiju AEL. Nuspojave su analizirane koristeći dostupnu medicinsku dokumentaciju, a podijeljene su prema organskom sustavu po MedDRA klasifikaciji. Podatci su analizirani u Excel dokumentu. Korišten je Chi-kvadrat test za usporedbu pojavnosti nuspojava AEL na monoterapiji i politerapiji.

REZULTATI: Od ukupnog broja ispitanika njih 25% imalo je nuspojave. Najveći broj ispitanika koristilo je lamotrigin, levetiracetam i okskarbazepin. Registrirane nuspojave zahvatile su živčani sustav i uzrokovale psihijatrijske poremećaje u najvećeg broja ispitanika. Ostale nuspojave uključivale su osip, mučnine, povraćanje, vrtoglavice, mučnine, povraćanje, povećanje tjelesne težine i trombocitopeniju.

ZAKLJUČAK: Iz navedenih rezultata zaključujemo da je četvrtina djece koja koristi AEL imala nuspojave, naročito one koje zahvaćaju živčani sustav i promjene u ponašanju. Potvrdili smo prednosti monoterapije nad politerapijom, te smatramo da treba inzistirati na monoterapiji

AEL kada god je to moguće kako bi se smanjio rizik od nuspojava. Također, potrebno je još mnogo istraživanja o djelovanju lijekova u pedijatrijskoj populaciji s obzirom na njihove fiziološke i farmakološke razlike od odrasle populacije.

KLJUČNE RIJEČI: nepoželjne popratne pojave, antiepileptički lijekovi, djeca, monoterapija, politerapija

## 8. Summary

**INTRODUCTION:** Contemporary antiepileptic drugs are effective in about 70% of children, but side effects limit their use. Therefore, it is a very important choice of antiepileptic drug that will outweigh the risk of side effects with its effectiveness.

**PURPOSE:** Examine how many side effects are in children using antiepileptic drugs, which organic systems are affected by side effects and whether there is a difference between the occurrence of side effects in patients on monotherapy and polytherapy.

**TESTS AND PROCEDURES:** Subjects with epilepsy diagnosis who are using AED for at least six months were monitored between 2010 and 2017. Data on the application of specific AED were analyzed, and whether the subject was using a monotherapy or AEL polytherapy. Side effects were analyzed using available medical documentation and divided according to the MedDRA classification system. The data were analyzed in the Excel document. A Chi-squared test was used to compare the occurrence of AEL side effects on monotherapy and polytherapy.

**RESULTS:** Of the total number of respondents, 25% had side effects. The highest number of subjects were lamotrigine, levetiracetam and oxcarbazepine. Registered side effects have affected the nervous system and caused psychiatric disorders in the majority of subjects. Other side effects included rash, nausea, vomiting, dizziness, weight gain and thrombocytopenia.

**CONCLUSION:** From the above results we conclude that a quarter of children using AEL had side effects, especially those affecting the nervous system and behavioral changes. We have confirmed the benefits of polytherapy over monotherapy, and we believe we should insist

on AED monotherapy whenever is possible to reduce the risk of side effects. There is also a need for more research of the action of medicines in the pediatric population due to their physiological and pharmacological differences from the adult population.

KEY WORDS: side effects, antiepileptic drugs, children, monotherapy, polytherapy



## 9. Literatura

1. Francetić I, Vitezić D. Nuspojave i interakcije lijekova u :Klinička farmakologija. 2. promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2014 (207-214)
2. HALMED Agencija za lijekove i medicinske proizvode: Preporuke o načinu navođenja nuspojava prema učestalosti (CIOMS III) i klasifikaciji nuspojava prema organskim sustavima (MedDRA-i) [Internet]. pristup: 29. travanj 2018. Dostupno na:  
<http://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2007/Preporuke-o-nacinu-navodenja-nuspojava-prema-ucestalosti-CIOMS-III-i-klasifikaciji-nuspojava-prema-organskim-sustavima-MedDRA-i/27>
3. Mardešić D. i suradnici. Pedijatrija. 8. dopunjeno izdanje. Školska knjiga, Zagreb. 2016.
4. UptoDate, Inc. Wilfong A. Seizures and epilepsy in children: Initial treatment and monitoring; 2017 [Internet] Prosinac 18, 2017.; pristup: 24. travnja, 2018.] Dostupno na:  
<https://www.uptodate.com/contents/seizures-and-epilepsy-in-children-initial-treatment-and-monitoring>
5. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. PHARMACOLOGY,International edition, 7th edition,Churchill Livingstone, London, 2012
6. Katzung: Temeljna i klinička farmakologija, 11. izdanje, McGraw Hill, New York, 2011
7. Brinar V i sur. Neurologija za medicinare. Zagreb: Medicinska naklada; 2009.
8. DrugBank [Internet], svibanj 2018. [pristup: 25. travanj 2018.] Dostupno na:  
<https://www.drugbank.ca/>

9. Mediatelly, [Internet] svibanj 2018. [pristup: 25. travanj 2018.] Dostupno na:  
<https://mediately.co/hr/drugs>
10. RS Fisher, WE Boas, W Blume, C Elger, P Genton. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, travanj 2005; 46(4) (470-472)
11. The Chi Square Statistic [Internet] [pristup: 1. lipnja 2018.] Dostupno na:  
<http://math.hws.edu/javamath/ryan/ChiSquare.html>
12. Anderson M, Egunsola O, Cherrill J, Millward C, Fakis A, Choonara I. A prospective study of adverse drug reactions in antiepileptic drugs in children. *BMJ Open*. 2015;5:e008298
13. Hamer HM, Dodel R, Strzelczyk A, et al. Prevalence, utilization, and costs of antiepileptic drugs for epilepsy in Germany—a nationwide population-based study in children and adults. *J Neurol* 2012;259:2376–84
14. Kwong KL, Tsui KW, Wu SP, et al. Utilization of antiepileptic drugs in Hong Kong children. *Pediatr Neurol* 2012;46:281–6
15. Chong, D.J., Bazil, C.W. Update on anticonvulsant drugs. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2010;10:308–318
16. Perucca E. The clinical pharmacology and therapeutic use of the new antiepileptic drugs. *Fundam Clin Pharmacol* 2001;15: 405–17.
17. Tudur Smith C, Marson AG, Chadwick DW, Williamson PR. Multiple treatment comparisons in epilepsy monotherapy trials. *Trials* 2007; 8: 34.

18. Pal A, Prusty SK, Sahu PK, et al. Drug utilization pattern of antiepileptic drugs: a pharmacoepidemiologic and pharmacovigilance study in a tertiary teaching hospital in India. *Asian J Pharm Clin Res* 2011;4:96–9.
19. Egunsola O, Sammons HM, Whitehouse WP Monotherapy or polytherapy for childhood epilepsies? *Archives of Disease in Childhood* [Internet] 15 December 2015 [pristup: 1. lipanj, 2018.] Dostupno na: <http://adc.bmj.com/content/early/2015/12/15/archdischild-2015-309466?legid=archdischild%3Barchdischild-2015-309466v1>
20. Francetić I, Vitezić D. Individualizacija liječenja i primjena lijekova u posebnih skupina u : *Klinička farmakologija. 2. promijenjeno i dopunjeno izdanje*. Zagreb: Medicinska naklada; 2014 (275-284)
21. N. Božina i sur. Farmakogenomika u pedijatrijskoj populaciji. *Paediatr Croat.* 2017; 61 (Supl 1): 184-192

## 10. Životopis

Antonija Ferenčak rođena je 30.09.1992. godine u Zagrebu. Osnovnu školu i srednju Prirodoslovnu školu Vladimira Preloga – smjer prirodoslovna gimnazija pohađala je u Zagrebu. 2011. godine upisuje Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij Medicine Medicinskog fakulteta u koji završava ove godine.