

# Primjena kortikosteroida u liječenju epilepsija razvojne dobi

---

**Blažeković, Ines**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*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:184:330244>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-29**



*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

Ines Blažeković

PRIMJENA KORTIKOSTEROIDA U LIJEČENJU EPILEPSIJA RAZVOJNE DOBI

Diplomski rad

Rijeka, 2021

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

Ines Blažeković

PRIMJENA KORTIKOSTEROIDA U LIJEČENJU EPILEPSIJA RAZVOJNE DOBI

Diplomski rad

Rijeka, 2021

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

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_

u/na \_\_\_\_\_ , pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prof. dr. sc. Ingrid Škarpa-Prpić, dr. med.

2. Prof. dr. sc. Natalija Kučić, dr. med.

3. Prof. dr. sc. Jelena Roganović, dr. med.

Rad sadrži 31 stranicu, 1 sliku, 7 tablica, 29 literaturnih navoda

## ZAHVALA

Ovim putem se zahvaljujem svom mentoru prof.dr.sc. Igoru Prpiću na kvalitetnim savjetima i ažurnosti prilikom pisanja ovog diplomskog rada. Također, zahvaljujem se svojim roditeljima, bratu, baki, teti i prijateljima koji su mi bili kontinuirana podrška prilikom cijelog fakultetskog obrazovanja. Na kraju, zahvaljujem se svom Filipu što mi je pomagao i bio tu uz mene u svim lijepim i teškim trenucima.

## Sadržaj

1. Uvod .....	7
1.1. Epilepsija .....	7
1.2. Liječenje epilepsije .....	9
1.3. Kortikosteroidi u liječenju epilepsija razvojne dobi.....	10
1.3.1. Povijesni pregled.....	10
1.3.2. Mehanizam djelovanja kortikosteroida .....	11
1.3.3. Tipovi kortikosteroidne terapije .....	11
1.3.4. Kortikosteroidi u liječenju epileptičkih encefalopatija.....	13
1.3.5. Kortikosteroidi u liječenju epilepsija osim epileptičkih encefalopatija.....	14
1.3.6. Sheme primjene kortikosteroidne terapije u liječenju epilepsija.....	14
1.3.7. Kortikosteroidna terapija epilepsija razvojne dobi u drugim kliničkim bolničkim centrima u Hrvatskoj (Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinički bolnički centar Osijek) .....	15
1.3.8. Neželjene pojave primjene kortikosteroida.....	17
2. Svrha rada.....	17
3. Ispitanici i postupci.....	17
4. Rezultati.....	19
5. Rasprava .....	26
6. Zaključak.....	29
7. Sažetak .....	30
8. Summary.....	32
9. Literatura .....	33
10. Životopis .....	37

Popis skraćenica i akronima

ILAE= Međunarodna liga protiv epilepsije (*eng. International League Against Epilepsy*)

EEG= elektroencefalogram

GABA= gama-aminomaslačna kiselina (*eng. gamma aminobutyric acid*)

ACTH= adrenokortikotropni hormon (*eng. adrenocorticotropic hormone*)

CRH= kortikotropin-oslobađajući hormon (*eng. corticotropin-releasing hormone*)

SŽS= središnji živčani sustav

ESES= električni status epilepticus u snu (*eng. electrical status epilepticus in sleep*)

LGS= Lennox-Gastaut sindrom

LKS= Landau-Kleffner sindrom

CSWS= kontinuirano izbijanje šiljak-val kompleksa za vrijeme spore faze spavanja (*eng. continuous spikes and waves during sleep*)

KBC= Klinički bolnički centar

MR= magnetska rezonancija

AEL= antiepileptički lijekovi

Min= minimum

Max= maksimum

## 1. Uvod

### 1.1. Epilepsija

Epilepsija je bolest poznata od antičkih vremena. Sama riječ grčkog je podrijetla te označava „obuzetost“. Kroz povijest, tumačenja ove bolesti su se uvelike razlikovala. U doba antike smatrala se božanskom bolešću, a kasnije je bila tumačena kao bolest uzrokovana demonima te kao zarazna bolest (1). Za moderno tumačenje epilepsije zaslužan je John Hughlings Jackson, britanski neurolog, koji je prvi, 1870-ih godina, epilepsiju opisao kao naglo prekomjerno izbijanje neurona (2). Prema smjernicama Internacionalne lige protiv epilepsije (*eng. International League Against Epilepsy- ILAE*) iz 2014. godine, epilepsija se definira kao minimalno dva neprovocirana napadaja koji se pojavljuju u razmaku većem od 24 sata, odnosno, jedan neprovocirani napadaj i vjerojatnost sljedećih napadaja slična općem riziku recidiviranja (najmanje 60%) napadaja, nakon dva neprovocirana napadaja koji se ponavljaju tijekom 10 godina. (3) Također, epilepsijom se smatra postavljena dijagnoza nekog od epileptičkih sindroma. (3)

Klasifikacija epilepsija je osnovan čimbenik u procjeni pojedinca s određenom vrstom napadaja. Ona pruža osnovu za terapijski pristup pojedincu, omogućava razumijevanje daljnjeg tijeka bolesti te mogućih popratnih stanja poput zaostajanja i regresije u kognitivnom razvoju. Također, klasifikacijom epilepsije omogućava se daljnji istraživački rad na tu temu i razvoj novih terapijskih pristupa. (4) Primarno je potrebno razlikovati epileptički od neepileptičkog napadaja. Ukoliko se utvrdi da se radi o epileptičkom napadaju epilepsija se klasificira tako da se prvo klasificira vrsta napadaja, zatim vrsta epilepsije i nakon toga, ukoliko je moguće, svrstava se u određeni epileptički sindrom. Vrsta napadaja se klasificira s obzirom na početak te se može biti žarišni, generalizirani ili nepoznat. Zatim se klasificira tip epilepsije koja se može prezentirati sa više vrsta napadaja i može biti žarišna, generalizirana,



kombinirana te nepoznata. Za razlikovanje tipova epilepsije ključan je elektroencefalogram (EEG). Zadnja razina klasifikacije je klasifikacija epileptičkog sindroma. Epileptički sindrom je skup simptoma epilepsije kojem je zajednička klinička prezentacija (dob pojave, tip napadaja), EEG nalaz te učinkovitost terapije i prognoza. Dijagnoza epileptičkog sindroma omogućuje i praćenje drugih komorbiditeta vezanih za sindrom te uvid u terapijske mogućnosti i prognozu. Epilepsije se klasificiraju i s obzirom na etiologiju te se dijele na metaboličke, genetske, strukturalne, infektivne, imunološke i epilepsije nepoznatog uzroka. (5)

<b>PRIMARNI NEUROLOŠKI POREMEĆAJI</b>
Benigne febrilne konvulzije u djetinjstvu
Malformacije kortikalnog razvoja i hipokampalna skleroza
Trauma glave
Moždani udar ili vaskularne malformacije
Ekspanzivni procesi mozga
Infekcije središnjega živčanog sustava
Genetske epilepsije
<b>SISTEMSKI POREMEĆAJI</b>
Hipoglikemija
Hiponatremija
Hiperosmolarna stanja
Hipokalcemija
Uremija
Hepatička encefalopatija
Porfirija
Toksičnost lijekova
Prestanak uzimanja lijekova
Intoksikacija alkoholom ili drogama
Globalna cerebralna ishemija
Hipertenzivna encefalopatija
Hipertermija
Eklampsija

Slika 1. Česti uzroci epileptičnih napadaja(5)

Epilepsija je jedna od najčešćih kroničnih bolesti u djece te zahvaća otprilike 0.5 do 1% djece u svijetu. (6) Incidencija varira ovisno o dobi te razvijenosti države te iznosi između 41 i

187 na 100000. (7) Zabilježeno je da je incidencija najveća u prvoj godini života te da je veća u nerazvijenim zemljama. U dojenačkom razdoblju iznosi 144/100000, a u razdoblju između prve i desete godine 58/100000. (6) Razlike u incidenciji među spolovima nije uočena.

## 1.2. Liječenje epilepsije

Nažalost, još uvijek, uzrok brojnih epileptičkih napadaja ostaje nepoznat te je etiološko liječenje nedostižno. Današnjim terapijskim pristupom pokušava se postići potpuna kontrola napadaja te se nastoji poboljšati kvaliteta života. Kronična terapija antiepileptičkim lijekovima ne počinje se nakon prvog neprovociranog napadaja. Time se i smanjuje vjerojatnost nepotrebnog liječenja neepileptičkih napadaja. Početak kronične terapije preporuča se tek nakon drugog napadaja. (8) U samom liječenju razlikuju se farmakološke i ne farmakološke metode. Antiepileptički lijekovi su lijekovi čija je zadaća inhibirati ekscitaciju neurona i na taj način spriječiti nastanak epileptičkog napadaja. Njihov mehanizam djelovanja je blokiranje natrijskih kanala, blokiranje kalcijevih kanala, inhibicija karboanhidraze, antagoniziranje glutamata, agonizam receptora gama-aminomaslačne kiseline (GABA) odnosno kombinacija tih učinaka. Pri primjeni antiepileptičkih lijekova najviše se vodi računa o karakteristikama same bolesti te o toksičnosti lijeka. (9) Praćenje odgovora na samu terapiju je ključ uspješne terapije. Ukoliko dijete ne odgovara na terapiju, što se nerijetko događa, može se pokušati sa alternativnim lijekovima. Monoterapija je bolji izbor jer se smanjuje mogućnost nuspojava te se izbjegavaju interakcije među lijekovima. Djeca koja su rezistentna na farmakološku terapiju preporuča se nefarmakološka. U nefarmakološku terapiju ubraja se kirurška terapija, stimulacija nervusa (n.) vagusa te ketogena dijeta. Prije kirurške terapije cilj je ustvrditi žarište odnosno leziju koja je uzrok napadaja. Stimulacija n.vagusa koristi se kod pacijenata starijih od 12. god koji su rezistentni na farmakoterapiju. Ugrađuje se uređaj koji kontinuirano retrogradno stimulira lijevi n.vagus. Ketogena dijeta se razmatra u djece koja su rezistentna

na farmakoterapiju te nisu kandidati za kiruršku terapiju odnosno nisu na nju regrairali. Smanjuje se unos ugljikohidrata, a povećava kalorijski unos u korist masti i proteina. Također, sve se više vremena posvećuje istraživanju uloge kortikosteroida u terapiji epilepsija rezistentnih na klasičnu farmakološku terapiju.

### 1.3. Kortikosteroidi u liječenju epilepsija razvojne dobi

Kortikosteroidna terapija je jedna od terapijskih mogućnosti za liječenje epilepsija koje su otporne na standardnu terapiju antiepileptičkim lijekovima. Od početka primjene kortikosteroida i adrenokortikotropnog hormona (ACTH) pa do danas nisu ustaljene smjernice za njihovu primjenu u svrhu liječenja epilepsija osim u slučaju Westovog sindroma. Odabir tipa kortikosteroidne terapije, njihova doza te trajanje terapije i dalje nisu jasno definirani. (10) Brojne studije pokušale su istražiti koja kortikosteroidna terapija je optimalna međutim rezultati studija se uvelike razlikuju. Dok starije studije daju prednost ACTH-u, novije studije ne pokazuju razlike u učinkovitosti ACTH i oralnih kortikosteroida te štoviše prednost daju oralnim kortikosteroidima kao ugodnijoj opciji koja omogućuje izbjegavanje hospitalizacije. (11) Jedina stavka koja pouzdano korelira sa dobrim terapijskim ishodom je dulje trajanje terapije. (10) Prilikom primjene kortikosteroidne terapije treba obratiti pozornost na nuspojave.

#### 1.3.1. Povijesni pregled

ACTH je svoju učinkovitost u terapiji epilepsija rezistentnih na antiepileptičke lijekove prvi puta pokazao 1950. godine. Osam godina poslije, posebno je opisana njegova terapijska uloga u liječenju infantilnih spazama. (10) „American Academy of Neurology“ je 2012. godine preporučio ACTH kao prvu liniju terapije infantilnih spazama, a to je u konačnici bilo potvrđeno od strane ILAE-e 2015. godine. (12) Rađena su brojna istraživanja na temu njegove

učinkovitosti u ovisnosti o dozama te usporedbe s oralnim kortikosteroidima. Mehanizam nastanka epilepsija rezistentnih na antiepileptičke lijekove nije poznat te sukladno tome ne može se niti utvrditi koji tip kortikosteroidne terapije je najučinkovitiji.

### 1.3.2. Mehanizam djelovanja kortikosteroida

Antiepileptogeni mehanizam djelovanja kortikosteroida još uvijek nije poznat. Mnoge hipoteze su formirane koje smatraju da kortikosteroidi djeluju tako da mijenjaju omjere elektrolita u ekstracelularnoj i intracelularnoj tekućini, reguliraju hipoglikemiju, snižavaju količinu intracerebralne tekućine, imaju protuupalno djelovanje te su imunomodulatori. (13) Oslobođanje kortikotropin-oslobađajućeg hormona (CRH) u stanjima stresa može uzrokovati hiperekscitabilnost, a davanjem ACTH suprimira se lučenje CRH. Smatra se da ACTH djeluje tako da ubrzava maturaciju dječjeg središnjeg živčanog sustava (SŽS) na način da inducira brojne enzime te potiče i ubrzava proces mijelinizacije. Drugi mehanizam djelovanja ACTH je povećavanje koncentracije glukoze u SŽS-u, a snižene razine su uočene tijekom dugotrajnih epileptičkih napadaja. Treći mehanizam je da stabiliziraju membranu neurona. Poznato je i da ACTH djeluje kao neuroregulator. On djeluje kao neurotransmiter, a djeluje i na proces neurotransmisije tako da utječe primjerice na fosforilaciju membrane ili na postsinaptičke procese. (14)

### 1.3.3. Tipovi kortikosteroidne terapije

#### 1.3.3.1. ACTH (Adrenokortikotropni hormon)

Adrenokortikotropni hormon luči hipofiza. On regulira rad kore nadbubrežne žlijezde. Postoje dva oblika ACTH, prirodni i sintetski. To je zapravo polipeptid čije su prve 24 aminokiseline zaslužne za njegovu biološku aktivnost te se upravo izolacijom tih aminokiselina dobiva sintetički oblik (tetracosactide). (15) Prirodni je goveđeg odnosno svinjskog porijekla.

Prvi oblik nije dostupan u Europi, a drugi u Sjedinjenim Američkim Državama. (16) S obzirom na samu visoku cijenu ACTH, oralni kortikosteroidi su prva linija liječenja u brojnim državama.

#### 1.3.3.2. Prednizolon i metilprednizolon

Prednizolon i metilprednizolon su kortikosteroidi dominantno glukokortikoidnog djelovanja te posljedično imaju izraženo protuupalno djelovanje. Prednizolon je aktivni oblik prednizona. Smatra se da su visoke doze prednizona primijenjenog per os jednako učinkovite kao i ACTH te opravdano mogu biti njegova dostojna zamjena u terapiji infantilnih spazama. (12) U novijim istraživanjima sve se više pažnje posvećuje proučavanju učinkovitosti intravenske primjene pulsniha doza metilprednizolona. Dokazano je da početno davanje pulsniha doza metilprednizolona koje prati davanje niskih doza prednizolona ima visoku učinkovitost kao i davanje visokih doza prednizolona, a smanjena je pojava nuspojave. (17,18) Također, dokazano je pozitivno djelovanje pulsne intravenske terapije metilprednizonom na apsane napadaje koji loše reagiraju na dotadašnju terapiju te na Lennox-Gestaut sindrom. (19)

#### 1.3.3.3. Deksametazon

Deksametazon je također agonist glukokortikoidnih receptora te ima dominantno protuupalno djelovanje. Pulsna terapija deksametazonom učinkovita je u Westovom sindromu te kod električnog statusa epilepticusa u snu (ESES), a za razliku od toga, nije otkrivena efikasnost kod Lennox-Gastaut sindroma. (11) Efikasnost se povećava što se ranije terapija uvede, a samo uvođenje terapije eliminacijom uzimanja više antiepileptičkih lijekova smanjuje i nuspojave njihovog uzimanja. (20)

### 1.3.4. Kortikosteroidi u liječenju epileptičkih encefalopatija

#### 1.3.4.1. Westov sindrom

Westov sindrom je razvojna epileptička encefalopatija koja se najčešće pojavljuje do prve godine života. Karakteriziraju ga infantilni spazmi, hipsartimije na EEG-u te mentalna retardacija. ACTH, kortikosteroidi i vigabatrin su preporučeni kao prva linija terapije infantilnih spazama. Niske i visoke doze ACTH pokazale su istu učinkovitost tako da se preporuča niska doza ACTH kako bi se smanjile nuspojave. (16) Smanjenju nuspojava pridonosi i kratkotrajnost terapije. (21) Također, najbolji ishod terapije uočen je ukoliko se s terapijom počne odmah nakon postavljanja dijagnoze te se kombinira kortikosteroidna terapija sa vigabatinom. (16) Sam vigabatrin pokazao je manju učinkovitost od ACTH. Intravenska pulsatilna primjena deksametazona je jednako učinkovita kao i ACTH. (11)

#### 1.3.4.2. Landau-Kleffner sindrom (LKS)

Landau-Kleffner sindrom (LKS) odnosno stečena afazija u djece je epileptički sindrom karakteriziran razvojem afazije te paroksizmalnim abnormalnostima u EEG-u aktiviranih spavanjem. Smatra se autoimunom bolešću te se posljedično krenula ispitivati učinkovitost kortikosteroidne terapije. Sama efikasnost kortikosteroidne terapije u ovom sindromu je upitna, no pokazalo se da visoka doza intravenske kortikosteroidne terapije utječe na poboljšanje afazije te se zbog toga preporuča osobama kod kojih se afazija nije poboljšala unatoč normalizaciji EEG-a. (15)

#### 1.3.4.3. Lennox-Gastaut sindrom (LGS)

Lennox-Gastaut sindrom (LGS) je epileptički sindrom koji se javlja između 2. i 6. godine života. Karakteriziran je čestim epileptičkim napadajima, mentalnom regresijom, farmakološkom rezistencijom te abnormalnim EEG-om. Taj sindrom može nastati „de novo“,

a može mu i prethoditi Westov sindrom. Neki autori smatraju da ta dva sindroma imaju istu patofiziološku podlogu te da se kliničke manifestacije razlikuju ovisno o stupnju razvoja mozga.

(22) Sukladno tome, hormonska terapija i ketogena dijeta mogu modificirati patofiziološki proces koji je uzrok ove bolesti. Najveći problem kortikosteroidne terapije predstavlja veliki postotak relapsa. (23)

#### 1.3.4.4. Električni status epileptikus tijekom spavanja (ESES)

ESES je rijedak epileptički sindrom koji se javlja u djece između 5. i 10. godine života. Drugi naziv je kontinuirano izbijanje šiljak-val kompleksa za vrijeme spore faze spavanja (CSWS). Pretpostavlja se da je taj sindrom autoimune prirode te se preporuča imunomodulacijska terapija. (10) Uočena je učinkovitost intravenske pulsne kortikosteroidne terapije. (11) Kontinuirana terapija oralnim deksametazonom je učinkovita kod CSWS te se treba uzeti u obzir. (24)

#### 1.3.5. Kortikosteroidi u liječenju epilepsija osim epileptičkih encefalopatija

Osim u epileptičkih encefalopatija, kortikosteroidi pokazuju svoju učinkovitost u liječenju drugih epilepsija čija su podloga upalni ili imunosni mehanizmi. Deksametazon i metilprednizolon učinkoviti su kod epilepsija koje nastaju kao posljedica meningitisa, demijelinizacije, cerebralnog vaskulitisa i tumora mozga. (25)

#### 1.3.6. Sheme primjene kortikosteroidne terapije u liječenju epilepsija

Doze kortikosteroidne terapije i danas su predmet brojnih diskusija. Dok su starija istraživanja smatrala da su visoke doze ACTH superiornije u odnosu na visoke doze prednizona, novija istraživanja pokazala su jednaku učinkovitost niskih i visokih doza ACTH te ACTH i visokih doza prednizona. (12) Visoka doza ACTH-a iznosi 150 IU/m<sup>2</sup>/d, visoka doza prednizona 40-60 mg/d odnosno 4-8 mg/kg/d (kroz 2 tjedna), niska doza ACTH 20-30 IU/d (2-6 tjedna), a niska

doza prednizona 2 mg/kg/d (kroz 2-6 tjedna). (12) Ovisno o istraživanju, terapija se snižavala postupno kroz raspon od jednog do tri tjedna. ACTH se primjenjuje intramuskularno, a prednizon oralno (per os). Pulsna intravenska (i.v.) terapija deksametazonom iznosila je 20mg/m<sup>2</sup> kroz 3 dana te poslije ista doza mjesečno u minimalno sedam ciklusa. (20) Pulsna intravenska terapija metilprednizolonom davala se u dozi od 20mg/kg/d kroz 3 dana praćena oralnim prednizolonom u niskoj dozi od 0.5mg/kg/d kroz 8 tjedana, svaki drugi dan, a nakon toga uslijedila je faza postupnog snižavanja doze. (17) U drugom istraživanju davanje prednizolona trajalo je 10 tjedana. U prikazu slučaja pacijentice sa apsans napadajima koji su loše reagirali na dotadašnju terapiju, davala se doza metil prednizolona od 30mg/kg/d kroz 5 dana, praćena oralnom terapijom prednizolonom od 2mg/kg/d 2 dana zaredom svakih 6 tjedana. (19)

#### 1.3.7. Kortikosteroidna terapija epilepsija razvojne dobi u drugim kliničkim bolničkim centrima u Hrvatskoj (Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinički bolnički centar Osijek)

U Klinici za dječje bolesti Zagreb i KBC-u Osijek, ACTH, kao terapijska opcija za Westov sindrom, primjenjuje se u prve dvije godine prema idućoj shemi (osim ako je uzrokovan tuberoznom skleroznom, tada se primjenjuje vigabatrin). (26) U svim slučajevima počinje se sa tetrakosaktidom 0.03 mg/kg svaki drugi dan te se procjenjuje učinak za 2 tjedna. Za kriptogene infantilne spazme koji odgovaraju na terapiju u 3. tjednu primjenjuje se tetrakosaktid 0.015 mg/kg svaki drugi dan, a u 4. tjednu 0.0075 mg/kg svaki drugi dan. Za simptomatske infantilne spazme koji odgovaraju na terapiju u 3. i 4. tjednu nastavlja se primjenjivati tetrakosaktid 0.03 mg/kg svaki drugi dan, a od 5. tjedna se doza smanjuje za pola svaki tjedan te primjenjuje isto svaki drugi dan. Također, primjenjuje se hidrokortizon 1 mg/kg/d sa postupnom redukcijom i ukidanjem kada je odgovor na ACTH normalan. Za



kriptogene i simptomatske infantilne spazme koji ne odgovaraju na početnu terapiju tetrakosaktidom u 3. i 4. tjednu primjenjuje se tetrakosaktid 0.06 mg/kg svaki drugi dan, a od 5. tjedna se smanjuje doza za pola svaki tjedan. Ukoliko dođe do pojave relapsa, tada se nastavlja sa najnižom učinkovitom dozom ACTH. 0.03 mg/kg tetrakosaktida ekvivalent je 3 internacionalne jedinice prirodnog ACTH. Nitrazepam, valproat, vigabatrin, topiramid i zonisamid se mogu dodati u terapiju ukoliko je to potrebno. U KBC Sestre milosrdnice infantilni spazmi se liječe prednizonom 4x10 mg p.o. ili 2x20 mg kroz 2-4 tjedna. Primjenjuje se i tetrakosaktid (sintetski analog ACTH) u dozi od 500 mikrograma intramuskularno (i.m.), svaki drugi dan, kroz 14 dana, uz mogućnost povišenja doze na 750 mikrograma ako nema remisije nakon 7 dana. Nakon dva tjedna može se snižavati doza postepeno, ali s prednizonom. Također, za encefalopatije ili farmakorezistentne epilepsije primjenjuju pulsne doze metilprednizolona 250-500mg intravenski kroz 3-5 dana ovisno o situaciji, dobi i nalazu EEGa. Za pacijente starije od dvije godine u Klinici za dječje bolesti Zagreb ista je terapijska shema za sve epileptičke encefalopatije. Primjenjuje se deksametazon 20 mg /m<sup>2</sup> površine tijela podijeljeno u 4 dnevne doze, intravenski, tijekom 3 dana, svaka 4 tjedna tijekom 6 mjeseci, a rijetko prema potrebi i duže. Ista doza od 20 mg /m<sup>2</sup> površine tijela, može se primijeniti jednom dnevno, u infuziji 100 ml fiziološke otopine, tijekom 2 sata, kroz tri dana, svaka 4 tjedna tijekom 6 mjeseci. U KBC Osijek za ESES i druge epileptičke encefalopatije primjenjuje se deksametazon 1 do 1.2 mg / kg /TT dnevno, u 4 jednake doze (svakih 6 sati) kroz 3 dana. Ta shema se ponavlja svakih 28 dana. Ukoliko je dobar klinički odgovor provodi se kroz 6 mjeseci ( 6 ciklusa), a ukoliko ne postoje poboljšanja nakon 3.ciklusa ne nastavlja se dalje sa protokolom.

### 1.3.8. Neželjene pojave primjene kortikosteroida

Nuspojave su u većini slučajeva povezane sa visokim dozama kortikosteroidne terapije. Nuspojave su slične kod primjene ACTH-a i kortikosteroida, a to su: iritabilnost, Cushingov sindrom, disbalans elektrolita, hiperglikemija, intolerancija glukoze, osteoporoza, hipertenzija, infekcije i reverzibilno širenje cerebrospinalnih prostora. Dodatne nuspojave terapije ACTH-om mogu biti srčana hipertrofija, sepsa, intrakranijalna hemoragija i atrofija mozga. (13,21) Sintetički ACTH povezan je s većim brojem ozbiljnih nuspojava, ali manje uzrokuje alergijske reakcije.

## 2. Svrha rada

Cilj ovog istraživanja je analizirati načine primjene kortikosteroidne terapije kod farmakorezistentnih epilepsija razvojne dobi, liječenih u Kliničkom bolničkom centru Rijeka, Klinika za pedijatriju, Zavod za neurologiju i dječju psihijatriju, tijekom razdoblja od 5 godina (2016.-2020. godina).

## 3. Ispitanici i postupci

Istraživanje je retrospektivno te obuhvaća djecu s postavljenom dijagnozom epilepsije odnosno epileptičkog sindroma liječenih kortikosteroidnom terapijom u razdoblju između 2016. i 2020. godine u KBC Rijeka, Klinika za pedijatriju, Zavod za neurologiju i dječju psihijatriju- referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za epilepsije i konvulzivne bolesti razvojne dobi. Dijagnoza se postavila na temelju smjernica Internacionalne lige protiv epilepsije (International League Against Epilepsy- ILAE) iz 2014. godine. Kortikosteroidna terapija provodila se na temelju svjetskih preporuka i iskustva, poštujući dobru liječničku praksu, temeljenu na iskustvu rada u tercijarnoj zdravstvenoj ustanovi. Izvor podataka koji se koristio je računalni BIS sustav KBC-a Rijeka. Od ukupnog broja djece koja su

u tom razdoblju liječena kortikosteroidima, njih 38 primalo je kortikosteroidnu terapiju za liječenje farmakorezistentnih epilepsija. Iz istraživanja su isključena 2 pacijenta zbog neadekvatne medicinske dokumentacije, jedan pacijent jer je epilepsija bila posljedica tumora, jedan pacijent jer su se kortikosteroidi davali kao posljedica alergije na lamotrigin te jedan pacijent sa kasnom infantilnom neuronskom ceroidnom lipofuscinozom tip 2. Posljedično je preostalo 32 pacijenta za analizu. Analizirane su opće karakteristike skupine te karakteristike s obzirom na etiološku i sindromsku klasifikaciju epilepsija. Analiziran je ukupan broj pacijenata s određenom dijagnozom, prosječna dob u mjesecima kod postavljanja dijagnoze epilepsije, prosječna duljina trajanja epilepsije u mjesecima prije uvođenja kortikosteroidne terapije, prosječan broj korištenih antiepileptičkih lijekova prije uvođenja kortikosteroidne terapije, prisutnost promjena na magnetskoj rezonanciji (MR) te prisutnost komorbiditeta. Od komorbiditeta najzastupljeniji su bili cerebralna paraliza, intelektualna onesposobljenost te usporen razvoj odnosno njihove kombinacije. Pri analizi dijagnoze epileptičkog sindroma pacijenti su raspodijeljeni u 4 grupe: ESES, CSWS i Landau-Kleffner sindrom (ESES/CSWS/LKS), Westov sindrom, epilepsije rane dobi (Dravet sindrom, Ohtahara sindrom, rana mioklona encefalopatija) te u nediferencirane epileptičke sindrome. ESES i Landau-Kleffner sindrom svrstani su u istu skupinu obzirom na preklapanja tih dvaju sindroma te se prema novim spoznajama smatra da je ESES zapravo dio proširenog spektra Landau-Kleffner sindroma. Također ESES i CSWS su svrstani u istu grupu jer je CSWS rijedak klinički sindrom koji je karakteriziran uzorkom ESES-a u EEG-u. Epilepsije rane dobi karakterizira pojava epilepsije unutar prve godine života. Pri analizi etiološke dijagnoze epilepsije pacijenti su podijeljeni u 3 grupe: genske epilepsije, strukturalne epilepsije te epilepsije nepoznate etiologije. U ovom istraživanju nije bilo pacijenata sa metaboličkom, imunosnom i infektivnom etiologijom epilepsije. Analizirana je i vrsta primijenjene kortikosteroidne terapije u

cjelokupnoj istraživanoj skupini te vrsta kortikosteroidne terapije s obzirom na sindromsku i etiološku dijagnozu. Kortikosteroidna terapija podijeljena je u 3 grupe: terapija per os prednisonom, kombinirana terapija prednisona per os i parenteralno primijenjenog metilprednizolona te terapija parenteralno primijenjenim metilprednizolonom. Također, analizirane su doze i duljina primijene prednisona. Prednison se primjenjivao per os u visokim ili niskim dozama. Visokim dozama se smatralo 40-60 mg/d, a niskim dozama sve doze manje od tih. Metilprednizolon se primjenjivao parenteralno u pulsним dozama, najčešće u dozi od 500mg, kroz 3 dana. U kombiniranoj terapiji, prvotno su se primjenjivale pulsne doze metilprednizolona, a zatim je uslijedila terapija prednisonom od početne doze pa do potpune redukcije. Ovo istraživanje nije analiziralo učinkovitost kortikosteroidne terapije. Podatci su prikazani apsolutnim brojevima, postocima te deskriptivnom statistikom- median, mode, minimum, maksimum.

#### 4. Rezultati

Tablica 1 prikazuje opće karakteristike ispitivane skupine. U ovom istraživanju sudjelovalo je ukupno 32 pacijenta, a od toga 16 dječaka te 16 djevojčica. Sudjelovali su pacijenti od 10 mjeseci do 16 godina, a medijan iznosi 8 godina i 6 mjeseci. Prosječna dob kod postavljanja dijagnoze epilepsije iznosi 14 mjeseci (Mod 7; Min 1- Max 149). Prosječno se 5 antiepileptičkih lijekova koristilo prije uvođenje kortikosteroidne terapije (Mod 2; Min 2- Max 12). Prosječna duljina trajanja epilepsije prije uvođenja kortikosteroidne terapije iznosi 6 mjeseci (Mod 0; Min 0- Max 84). MR promjene su prisutne u 53,13% pacijenata (17/32), a komorbiditeti su prisutni u 81,25% pacijenata (26/32).

TABLICA1. Opće karakteristike ispitivane skupine (N=32)	
Spol	M16 /Ž 16
Prosječna dob kod postavljanja dijagnoze epilepsije (mjeseci)	14 (7) Min 1- Max 149
Prosječan broj korištenih AEL prije uvođenje kortikosteroida	5(2) Min 2- Max 12
Prosječna duljina trajanja epilepsije prije uvođenja kortikostroida (mjeseci)	6 (0) Min 0- Max 84
MR promjene-prisutne	17 (53,13%)
Komorbiditet -prisutan	26 (81,25%)

AEL-antiepileptički lijekovi; M-muški; Max-maksimum; Min-minimum; MR-magnetska rezonanca; Ž-ženski; Mod prikazan u zagradi

Tablica 2 prikazuje karakteristike skupina prema etiološkoj klasifikaciji. Strukturalnu epilepsiju ima 40,62% (13/32) pacijenata. Od toga, 8 pacijenata je ženskog spola, a 5 muškog spola. Prosječna dob kod postavljanja dijagnoze epilepsije iznosi 9 mjeseci (Mod /; Min 4- Max 96). Za strukturalnu epilepsiju prosječno se koristilo 4 antiepileptika prije uvođenja kortikosteroidne terapije (Mod 2; Min2- Max7). Prosječna duljina trajanja epilepsije prije uvođenja kortikostroida iznosi 6 mjeseci (Mod 0; Min0- Max84). MR promjene kao i komorbiditeti prisutni su u svih 13 pacijenata. Genetsku epilepsiju ima 21,88% (7/32) pacijenata. Od toga, 2 pacijenta su ženskog spola, a 5 muškog spola. Prosječna dob kod postavljanja dijagnoze epilepsije iznosi 7 mjeseci (Mod 7; Min 1- Max24). Za genetsku epilepsiju prosječno se koristilo 10 antiepileptika prije uvođenja kortikosteroidne terapije (Mod 10; Min2- Max12). Prosječna duljina trajanja epilepsije prije uvođenja kortikostroida iznosi 6 mjeseci (Mod /; Min0- Max57). MR promjene prisutne su u 3 pacijenta, a komorbiditeti u svih 7 pacijenata. Epilepsiju nepoznate etiologije ima 37,50% (12/32) pacijenata. Od toga, 6 pacijenata je ženskog spola, a 6 muškog spola. Prosječna dob kod postavljanja dijagnoze epilepsije iznosi 41 mjeseci (Mod /; Min 3- Max149). Za epilepsiju nepoznate etiologije

prosječno se koristilo 4 antiepileptika prije uvođenja kortikosteroidne terapije (Mod 4; Min2- Max10). Prosječna duljina trajanja epilepsije prije uvođenja kortikostroida iznosi 7 mjeseci (Mod 0; Min0- Max60). MR promjene prisutne su u jednog pacijenta dok su komorbiditeti prisutni u 6 pacijenata.

TABLICA 2. Karakteristike skupina prema etiološkoj klasifikaciji				
		Strukturalne	Genetske	Nepoznate
Ukupni broj ispitanika (N=32)		13 (40,62%)	7 (21,88%)	12 (37,5%)
Spol	Ženski	8	2	6
	Muški	5	5	6
Prosječna dob u mjesecima kod postavljanja dijagnoze epilepsije		7 (7) Min 1- Max 24	9 (/) Min 4- Max 96	41 (/) Min 3- Max 149
Prosječan broj korištenih AEL prije uvođenje kortikostroida		4 (2) Min 2- Max 7	10 (10) Min 2- Max 12	4 (4) Min 2- Max 10
Prosječna duljina trajanja epilepsije u mjesecima prije uvođenja kortikostroida		6 (0) Min 0- Max 84	6 (/) Min 0- Max 57	7 (0) Min 0- Max 60
MR promjene-prisutne		13	3	1
Komorbiditet -prisutan		13	7	6

AEL-antiepileptički lijekovi; M-muški; Max-maksimum; Min-minimum; MR-magnetska rezonanca; Ž-ženski; /-nije moguće izračunati; Mod prikazan u zagradi

Tablica 3 prikazuje karakteristike skupina prema sindromskoj klasifikaciji. Epilepsiju rane dobi ima 21,88% (7/32) pacijenata. Od toga, 3 pacijenata je ženskog spola, a 4 muškog spola. Prosječna dob kod postavljanja dijagnoze epilepsije iznosi 3 mjeseca (Mod 3; Min 1-

Max 20). Za epilepsiju rane dobi prosječno se koristilo 6 antiepileptika prije uvođenja kortikosteroidne terapije (Mod 10; Min4- Max10). Prosječna duljina trajanja epilepsije prije uvođenja kortikostroida iznosi 6 mjeseci (Mod /; Min0- Max84). MR promjene prisutne su u 6 pacijenata, a komorbiditeti su prisutni u svih 7 pacijenata. Westov sindrom ima 34,38% (11/32) pacijenata. Od toga, 5 pacijenata je ženskog spola, a 6 muškog spola. Prosječna dob kod postavljanja dijagnoze epilepsije iznosi 7 mjeseci (Mod 7; Min 4- Max 27). Za strukturalnu epilepsiju prosječno se koristilo 4 antiepileptika prije uvođenja kortikosteroidne terapije (Mod 2; Min2- Max12). Prosječna duljina trajanja epilepsije prije uvođenja kortikostroida iznosi 2 mjeseci (Mod 0; Min0- Max19). MR promjene prisutne su u 8 pacijenata, a komorbiditeti su prisutni u svih 11 pacijenata. ESES/CSWS/LKS ima 34,38% (11/32) pacijenata. Od toga, 7 pacijenata je ženskog spola, a 4 muškog spola. Prosječna dob kod postavljanja dijagnoze epilepsije iznosi 40 mjeseci (Mod /; Min 16- Max 149). Za strukturalnu epilepsiju prosječno se koristilo 4 antiepileptika prije uvođenja kortikosteroidne terapije (Mod /; Min2- Max7). Prosječna duljina trajanja epilepsije prije uvođenja kortikostroida iznosi 12 mjeseci (Mod 0; Min0- Max84). MR promjene prisutne su kod 3 pacijenta, a komorbiditeti u 6 pacijenata. Sindromski nediferenciranu epilepsiju ima 9,38% (3/32) pacijenata. Od toga, jedan pacijent je ženskog spola, a 2 muškog spola. Prosječna dob kod postavljanja dijagnoze epilepsije iznosi 42 mjeseca (Mod /; Min 40- Max 44). Za strukturalnu epilepsiju prosječno se koristilo 4 antiepileptika prije uvođenja kortikosteroidne terapije (Mod /; Min3- Max5). Prosječna duljina trajanja epilepsije prije uvođenja kortikostroida iznosi 3 mjeseci (Mod /; Min1- Max12). MR promjene nisu prisutne ni u jednoga pacijenta, a komorbiditeti su prisutni u 2 pacijenta.

TABLICA 3. Karakteristike skupina prema sindromskoj klasifikaciji

		Epilepsije rane dobi	Sindrom West	ESES/CSWS/LKS	Nediferencirani
Ukupni broj ispitanika (N=32)		7 (21,88%)	11 (34,38%)	11 (34,38%)	3 (9,38%)
Spol	Ženski	3	5	7	1
	Muški	4	6	4	2
Prosječna dob u mjesecima kod postavljanja dijagnoze epilepsije		3 (3) Min 1- Max 20	7 (7) Min 4- Max 27	40 (/) Min 16- Max 149	42 (/) Min 40- Max 44
Prosječan broj korištenih AEL prije uvođenje kortikosteroida		6 (10) Min 4- Max 10	4 (2) Min 2- Max 12	4 (/) Min 2- Max 7	4 (/) Min 3- Max 5
Prosječna duljina trajanja epilepsije u mjesecima prije uvođenja kortikostroida		6 (/) Min 0- Max 84	2 (0) Min 0- Max 19	12 (0) Min 0- Max 84	3 (/) Min 1- Max 12
MR promjene-prisutne		6	8	3	0
Komorbiditet - prisutan		7	11	6	2

AEL-antiepileptički lijekovi; CSWS-kontinuirano izbijanje šiljak-val kompleksa za vrijeme spore faze spavanja; ESES-električni status epileptikus tijekom spavanja; LKS- Landau-Kleffnerov sindrom; M-muški; Max-maksimum; Min-minimum; MR-magnetska rezonanca; Ž-ženski; /- nije moguće izračunati; Mod prikazan u zagradi

Tablica 4 prikazuje primjenu kortikosteroida u ispitivane skupine. Prednizon se primjenjivao u 28,13% (9/32) pacijenata. Kombinirana terapija prednizonom i metilprednizolonom primjenjivala se u 65,63% (21/32) pacijenata. Metilprednizolon primjenjivao se u 6,25% (2/32) pacijenata.



TABLICA 4. Primjena kortikosteroida u ispitivane skupine	
Prednizon	9 (28,13%)
Kombinirana terapija	21 (65,63%)
Metilprednizolon	2 (6,25%)
Ukupno	32 (100%)

Tablica 4a prikazuje primjenu kortikosteroidne terapije s obzirom na etiološku klasifikaciju. 3 (3/13) pacijenta sa dijagnozom strukturalne epilepsije primali su prednizon, 8 (8/13) pacijenata primalo je kombiniranu terapiju, a 2 (2/13) pacijenta primali su samo terapiju metilprednizolonom. Jedan (1/7) pacijent sa dijagnozom genetske epilepsije primao je terapiju prednizonom, a njih 6 (6/7) primalo je kombiniranu terapiju. 5 (5/12) pacijenata sa nepoznatom etiologijom epilepsije primalo je terapiju prednizonom, a njih 7 (7/12) kombiniranu terapiju. Ni jedan pacijent sa genetskom epilepsijom te sa epilepsijom nepoznate etiologije nije primao samo terapiju metilprednizolonom.

TABLICA 4a. Primjena kortikosteroida s obzirom na etiološku klasifikaciju				
	Strukturalne	Genetske	Nepoznate	Ukupno
Prednizon	3	1	5	9
Kombinirana terapija	8	6	7	21
Metilprednizolon	2	0	0	2

Tablica 4b prikazuje primjenu kortikosteroidne terapije s obzirom na sindromsku klasifikaciju. Jedan (1/7) pacijent sa epilepsijom rane dobi primao je terapiju prednizonom,

jedan (1/7) je primao terapiju metilprednizolonom, a njih 5 (5/7) primali su kombiniranu terapiju. 3 (3/11) pacijenta sa Westovim sindromom primali su terapiju prednizonom, a njih 8 (8/11) primalo je kombiniranu terapiju. 3 (3/11) pacijenta iz skupine ESES/CSWS/LKS primali su terapiju prednizonom, 7 (7/11) ih je primalo kombiniranu terapiju, a jedan (1/11) terapiju metilprednizolonom. Dva pacijenta (2/3) koji nemaju diferenciranu sindromsku dijagnozu primali su terapiju prednizonom, a jedan (1/3) je primao kombiniranu terapiju.

TABLICA 4b. Primjena kortikosteroida s obzirom na sindromsku klasifikaciju				
	Epilepsije rane dobi	Sindrom West	ESES/CSWS/LKS	Nediferencirani
Prednizon	1	3	3	2
Kombinirana terapija	5	8	7	1
Metilprednizolon	1	0	1	0

CSWS-kontinuirano izbijanje šiljak-val kompleksa za vrijeme spore faze spavanja; ESES-električni status epileptikus tijekom spavanja; LKS- Landau-Kleffnerov sindrom

Tablica 5 prikazuje duljinu primjene prednizona bilo kao samostalnu terapiju bilo kao dio kombinirane terapije. Ukupno 30 ispitanika primalo je terapiju prednizonom u trajanju od minimalno 20 dana, maksimalno 105 dana, a median iznosi 42 dana. 7 (7/30) ispitanika primalo je terapiju niskim dozama prednizona. Minimum dana na terapiji niskim dozama prednizona iznosi 20, maksimum 84, a median iznosi 37 dana. 23 (23/30) pacijenta primala su terapiju visokim dozama prednizona koja je trajala minimum 21 dan, a maksimum 105 dana. Median iznosi 45 dana.

TABLICA 5. Duljina primjene prednizona (N=30)				
	Ukupno ispitanika	Minimum dana	Maksimum dana	Median
Niske doze	7	20	84	37
Visoke doze	23	21	105	45
Ukupno	30	20	105	42

## 5. Rasprava

Epilepsije rezistentne na klasičnu terapiju antiepileptičkim lijekovima predstavljaju veliki izazov. Incidencija epilepsije neovisna je o spolu što se vidi i iz tablice 1 gdje dijagnozu epilepsije odnosno epileptičkog sindroma ima 50% dječaka te 50% djevojčica. Incidencija epilepsije je najveća u dojenačkom razdoblju što se vidi i iz tablice 1 gdje je najčešća dob kod postavljanja dijagnoze epilepsije 7 mjeseci. Dokazano je da je rana dob pojave epilepsije prediktivni faktor za farmakorezistentnu epilepsiju. (27)

Epilepsija je jedna od najčešćih kroničnih bolesti djece, no njena etiologija u više od polovice slučajeva još uvijek nije razjašnjena. (7) U ovom istraživanju, kao što je vidljivo iz tablice 2, etiologija nije poznata u 37,50% pacijenata. Brojne genetičke pretrage i neuroslikovne metode dovele su do značajne progresije otkrivanja uzroka epilepsije, međutim nužna su daljnja istraživanja i razvitak metoda kako bi se još više doprinijelo boljem razumijevanju ove bolesti.

Samo jedna trećina epilepsija može se svrstati u današnje vrijeme u određeni epileptički sindrom. (7) U ovom istraživanju 9,38% pacijenata sa farmakorezistentnom epilepsijom nije bilo svrstano u specifični epileptički sindrom što je zadovoljavajući podatak s obzirom na to da

nam poznavanje epileptičkog sindroma omogućuje poznavanje adekvatne terapije, poznavanje prognoze te poznavanje komorbiditeta vezanih uz taj sindrom. Na taj način pacijentu se omogućuje bolja zdravstvena skrb.

U alternativne metode liječenja epilepsija pripada i kortikosteroidna terapija. Vrijeme proteklo od postavljanja dijagnoze epilepsije do uvođenja kortikosteroidne terapije uvelike se razlikuje među istraživanjima. Iz tablica 1, 2 i 3 može se uočiti da je u KBC Rijeka najčešće proteklo 6 ili manje mjeseci, od postavljanja dijagnoze do početka kortikosteroidne terapije, što je značajno manje nego u drugim istraživanjima. Za razliku od toga, broj antiepileptičkih lijekova prije uvođenja kortikosteroidne terapije korelira s drugim istraživanjima te se najčešće primjene 4 do 5 antiepileptika. Algoritmi primjene kortikosteroidne terapije za dijagnozu epilepsija još uvijek nisu prisutni te se to jasno može uočiti i u ovom istraživanju. Osim same vrste kortikosteroidne terapije, tablice 4,4a,4b i 5 prikazuje kako su razlike prisutne i u dozama kortikosteroida te duljini terapije. Tablica 4 jasno prikazuje kako je kombinirana terapija peroralno primijenjenog prednizona te parenteralno primijenjenog metilprednizolona najzastupljenija metoda liječenja (u 65,63% pacijenata) u KBC-u Rijeka. Tablice 4a i 4b prikazuju da je kombinirana terapija zapravo najzastupljenija vrsta terapije bez obzira na dijagnozu. Izuzetak predstavljaju pacijenti koji nemaju diferencirani epileptički sindrom te se njima dominantno daje prednizon. Druga istraživanja su također pokazala veliku učinkovitost te vrste terapije u liječenju farmakorezistentnih epilepsija. (17,18) U KBC-u Rijeka dominantno se primjenjuje terapija s početnim visokim dozama prednizona per os (u 23/30 pacijenata) bilo da se on primjenjuje samostalno ili u kombinaciji sa metilprednizolonom. To ne korelira sa određenim istraživanjima koja ukazuju na to da bi se uz pulsne doze metilprednizolona trebale primjenjivati niske doze prednizona jer je cilj kombinirane kortikosteroidne terapije smanjenje nuspojava. Međutim, samostalna terapija visokim dozama prednizona korelira sa drugim

istraživanjima. Nakon početne doze terapije prednizonom slijedi period redukcije doze čije trajanje uvelike varira u ovom istraživanju. Prednizon kao samostalna terapija primjenjivao se u 28,13% pacijenata. Iz tablice 4a i 4b može uočiti kako se primjenjivao u svim grupama, bez obzira na etiološku i sindromsku dijagnozu. Samostalna terapija pulsnim dozama metilprednizolona rijetko se primjenjuje u KBC Rijeka, svega u 2 pacijenta. Primjenjivao se u pacijenata sa strukturalnom epilepsijom odnosno u pacijenta sa ESES/CSWS/LKS-om te epilepsijom rane dobi. ACTH, kortikosteroidi i vigabatrin su lijekovi izbora za liječenje Westovog sindroma, a najbolji rezultati zabilježeni su pri njihovoj kombinaciji. (16) ACTH se preporuča u niskim dozama jer je jednako učinkovit kao i u visokim dozama, a smanjuje se pojavnost nuspojava. (16) Adekvatna supstitucija su visoke doze prednizona te kombinirana terapija metilprednizolona i prednizona. (16) U drugim istraživanjima te u Klinici za dječje bolesti Zagreb, KBC-u Sestre milosrdnice i KBC-u Osijek ACTH se primjenjuje kao terapijska metoda za Westov sindrom. Za razliku od toga, iz tablica je jasno vidljivo da se u KBC-u Rijeka nije primjenjivao ACTH, nego se dominantno primjenjivala kombinirana terapija. Iako je ACTH jedan od lijekova izbora za terapiju Westovog sindroma te se primjenjuje u brojnim centrima, istraživanja nisu pokazala njega kao bolju terapiju u odnosu na prednizon. Štoviše, djeca na terapiji ACTH-om, u odnosu na djecu na terapiji prednizonom, pokazuju značajnu zaostalost u ekspresivnoj komunikaciji i motoričkim funkcijama. (28) Ovo istraživanje pokazuje kako su se u terapiji ESES/CSWS/LKS-a u KBC-u Rijeka primjenjivala sva tri modaliteta terapije, međutim najzastupljenije su kombinirana terapija te terapija prednizonom. U drugim istraživanjima, pokazale su se efikasnim i kontinuirana terapija deksametazonom odnosno pulsne doze metilprednizolona. (11) Također, iz tablica je vidljivo da se u KBC-u Rijeka nije primjenjivao deksametazon koji se pokazao u više istraživanja učinkovitim za ESES i Westov sy, a primjenjuje se u Klinici za dječje bolesti Zagreb i KBC-u Osijek. (11) Učinkovitost

kortikosteroidne terapije u Landau-Kleffner sindromu je upitna, međutim preporuča se primjena parenteralne terapije metilprednizolonom jer poboljšava afaziju. (15) U slučaju Lennox-Gastaut sindroma pretpostavlja se da bi kortikosteroidi mogli biti učinkoviti, no učinkovitost nije dokazana. Od nuspojava na kortikosteroidnu terapiju, u KBC-u Rijeka je zabilježeno jedino dobivanje na tjelesnoj masi.

MR promjene zabilježene su kod polovice pacijenata (53,13%), a komorbiditeti su prisutni u većine pacijenata (81,25%). Od komorbiditeta najučestaliji su bili intelektualna zaostalost, zaostajanje u razvoju te cerebralna paraliza.

Prognoza pacijenata sa farmakorezistentnom epilepsijom je loša. To su epilepsije najlošije prognoze, a slijede nakon benignih, farmakosenzitivnih te farmakoovisnih epilepsija. (29)

## 6. Zaključak

Terapijski cilj u liječenju epilepsije je kontrola napadaja te poboljšanje prognoze. U slučajevima kada se epileptički napadaji ne mogu suzbiti i/ili smanjiti primjenom standardnih antiepileptičkim lijekovima poštujući nacionalne i međunarodne smjernice u liječenju epilepsija, pribjegava se dodatnim metodama liječenja poput primjene kortikosteroida. Mehanizam djelovanja kortikosteroida u liječenju epilepsija nije u potpunosti poznat, no iskustveno kao i brojna istraživanja dokazala su njihovu učinkovitost. Glavni izazov primjene kortikosteroidne terapije u liječenju epilepsija je nedostatak općeprihvaćenih smjernica. Ovo istraživanje dokazalo je da za postoje različitosti u vrsti primijenjene kortikostroidne terapije, te različitosti u dozama i duljini primjene kortikosteroidan terapije kod određenih tipova epilepsije i epileptičkih sindroma. Različitosti u primjeni kortikosteroidne terapije postoje na razini istog centra, ali i među različitim centrima te se ističe nužnost uvođenja smjernica za primjenu kortikostroida u liječenju epilepsija razvojne dobi.

## 7. Sažetak

Uvod. Epilepsija je jedna od najčešćih kroničnih bolesti djece. U oko 30% djece primjena standardnih antiepileptičkih lijekova ne dovodi do smanjenja napadaja. Stoga se u liječenju takvih, farmakorezistentnih tipova, epilepsije primjenjuju dodatne mogućnosti liječenja poput primjene kortikosteroida.

Svrha rada. Cilj ovog istraživanja je analizirati načine primjene kortikosteroidne terapije kod farmakorezistentnih epilepsija razvojne dobi, liječenih u Kliničkom bolničkom centru Rijeka, tijekom razdoblja od 5 godina (2016.-2020. godina).

Ispitanici i postupci. Istraživanje je retrospektivno te je analizirano 32 ispitanika. Ispitivane su opće karakteristike skupine te karakteristike s obzirom na etiološku i sindromsku klasifikaciju epilepsija. Analiziran je ukupan broj pacijenata s određenom dijagnozom, prosječna dob u mjesecima kod postavljanja dijagnoze epilepsije, prosječna duljina trajanja epilepsije u mjesecima prije uvođenja kortikosteroidne terapije, prosječan broj korištenih antiepileptičkih lijekova prije uvođenja kortikosteroidne terapije, prisutnost promjena na magnetskoj rezonanciji (MR), prisutnost komorbiditeta te vrstu primjenjene kortikosteroidne terapije.

Rezultati. Prosječna dob kod postavljanja dijagnoze epilepsije iznosila je 14 mjeseci, dok je prosječna duljina trajanja epilepsije prije uvođenja kortikosteroidne terapije iznosila 6 mjeseci. Ispitanici su prosječno koristili 5 antiepileptičkih lijekova prije uvođenja kortikosteroidne terapije. MR promjene bile su prisutne u 53,13% pacijenata, a komorbiditeti u njih 81,25%. Prednizon se primjenjivao u 28,13% pacijenata, kombinirana terapija prednizonom i metilprednizonom u 65,63%, a metilprednizolon u 6,25%.

Zaključak. Različitosti u primjeni kortikosteroidne terapije postoje na razini istog centra, ali i među različitim centrima te se ističe nužnost uvođenja smjernica za primjenu kortikosteroidne terapije u liječenju epilepsija razvojne dobi.

Ključne riječi: epilepsija, kortikosteroidi



## 7. Summary

**Introduction.** Epilepsy is one of the most common chronic diseases in children and in 30% it cannot be controlled with conventional antiepileptic drugs. Therefore, in these cases, alternative approach such as corticosteroid therapy (CT), is used.

**Aim.** The aim of this research is to analyze different sorts of CT, used to treat drug-resistant childhood epilepsies, treated in Clinical Hospital Center Rijeka, during 5 year period (2016.-2020.).

**Methods.** This retrospective study included 32 patients. It analyzed the number of patients with certain diagnosis, average age (in months) at onset of epilepsy, average epilepsy duration (in months) prior to CT, average number of used antiepileptic drugs prior to CT, presence of changes in magnetic resonance imaging (MRI), presence of comorbidities and sorts of CT.

**Results.** Average age at onset of epilepsy was 14 months. Average epilepsy duration prior to CT was 16 months. On average, 5 antiepileptic drugs were used prior to CT. MRI changes were present in 53,13% of patients and comorbidities were present in 81,25% of patients. Prednison therapy was used in 28,13% of patients, combined therapy of prednison and metilprednisolon in 65,63% of patients and metilprednisolon in 6,25% of patients.

**Conclusion.** Differences of corticosteroid use for certain diagnosis are present in different centers, but also within the same center, so it is important to highlight the significance of making universal guidelines for corticosteroid therapy of childhood epilepsies.

**Key words:** epilepsy, corticosteroids

## 8. Literatura

1. Wiley online library [Internet]. 1999-2021 John Wiley & Sons, Inc. [citirano 04.06.2021.]. Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1528-1157.44.s.6.2.x>
2. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine [Internet]. [citirano 04.06.2021.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2640105/>
3. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel Jr J, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Mosh\_e SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55(4):475–482.
4. [https://www.ilae.org/files/dmfile/ClassificationOfEpilepsies\\_Scheffer\\_et\\_al-2017-Epilepsia.pdf](https://www.ilae.org/files/dmfile/ClassificationOfEpilepsies_Scheffer_et_al-2017-Epilepsia.pdf) Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Mosh\_e SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58(4):512–521.
5. Gadže ŽP. Klasifikacija epilepsije. *Medicus*. 2019;28(1):7-12
6. Aaberg KM, Gunnes N, Bakken IJ, Søråas CL, Berntsen A, Magnus P, Lossius M, Stoltenberg C, Chin R, Surén P. Incidence and Prevalence of Childhood Epilepsy: A Nationwide Cohort Study. *PEDIATRICS*. 2017.
7. Camfield P, Camfield C. Incidence, prevalence, etiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disord*. 2015; 17 (2): 117-123.
8. Glauser TA, Loddenkemper T. Management of Childhood Epilepsy. *Continuum (Minneap Minn)*. 2013;19(3):656–681.

9. Tolaymat A, Nayak A, Geyer JD, Geyer SK, Carney PR. Diagnosis and Management of Childhood Epilepsy. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2015;45:3-17.
10. Verhelst H, Boon P, Buyse G, Ceulemans B, D'Hooghe M, De Meirleir L, Hasaerts D, Jansen A, Lagae L, Meurs A, Van Coster R, Vonck K. Steroids in intractable childhood epilepsy: Clinical experience and review of the literature. *Seizure*. 2005; 14, 412—421.
11. Haberlandt E, Weger C, Baumgartner Sigl S, Rauchenzauner M, Scholl-Bu"rgi S, Rosta'sy K, Karall D. Adrenocorticotrophic hormone versus pulsatile dexamethasone in the treatment of infantile epilepsy syndromes. *Pediatr Neurol*. 2010;42:21-27.
12. Li S, Zhong X, Hong S, LI T, Jiang L. Prednisolone/prednisone as adrenocorticotrophic hormone alternative for infantile spasms: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2020.
13. Gupta R, Appleton R. Corticosteroids in the management of the paediatric epilepsies. *Arch Dis Child*. 2005;90:379–384.
14. Riikonen R. Current knowledge of actions of ACTH and corticosteroids. *BrainDev*. 1987; 9:409-14.
15. Arya R, Shinnar S, Glauser TA. Corticosteroids for the Treatment of Infantile Spasms: A Systematic Review. *Journal of Child Neurology*. 27(10) 1284-1288.
16. D'Alonzo R, Rigante D, Mencaroni E, Esposito S. West Syndrome: A Review and Guide for Paediatricians. *Clin Drug Investig*. 2018; 38:113–124.
17. Elmagid DSA, Efficacy of steroids in childhood drug-resistant epilepsy. *Alex J pediatr*. 33:36–43.
18. Bakker DP, et al., Effectiveness of a hybrid corticosteroid treatment regimen on refractory childhood seizures and a review of other corticosteroid treatments, *European Journal of Paediatric Neurology*. 2015.

19. Lichtnefeld R, Heyman E, Marton RG, Livne A, Lahat E. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in a young girl with intractable absence seizures. *IMAJ*. 12: 181-182.
20. Syed RA. Dexamethasone Pulse Therapy In Refractory Childhood Seizure Disorders. *JOURNAL OF SPINE AND NEUROSCIENCE*. Vol-1 Issue 1 Pg. no.- 12.
21. Shumiloff NA, Lam WM, Manasco KB. Adrenocorticotrophic Hormone for the Treatment of West Syndrome in Children. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2013.
22. You SJ, Kim HD, Kang H-C. Factors influencing the evolution of West syndrome to Lennox-Gastaut syndrome. *Pediatr Neurol*. 2009;41:111-113.
23. Youa SJ, Jungb DE, Kimc HD, Leec HS, Kanga HC. Efficacy and prognosis of a short course of prednisolone therapy for pediatric epilepsy. *EUROPEAN JOURNAL OF PEDIATRIC NEUROLOGY* 12. 2008; 314– 320.
24. Chen J et al. A prospective study of dexamethasone therapy in refractory epileptic encephalopathy with continuous spike-and-wave during sleep. *Epilepsy & Behavior*. 2016.
25. Dantin SD et al. Corticosteroid therapy for epileptic encephalopathies other than West syndrome. *Journal of Pediatric Epilepsy* 2. 2013; 97–107.
26. Riikonen RS. Favourable prognostic factors with infantile spasms. *European journal of pediatric neurology* 14. 2010; 13-18
27. Sporiš D, Bašić S, Šušak I, Čolak Z, Marković I. Predictive factors for early identification of pharmaco-resistant epilepsy. *Acta Clin Croat*. 2013; 52:11-15.
28. Sumanasena SP, Wanigasinghe J, Arambepola C, Ranganathan S, Muhandiram E. Effect of intramuscular ACTH versus oral prednisolone on the developmental trajectories of

children with West syndrome over 24 months: A randomised control study. *European Journal of Pediatric Neurology*. 2021; Volume 32, P98-105

29. Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet*. 2006; 499-524.

## 9. Životopis

Ines Blažeković rođena je u Zagrebu 08.07.1996. godine gdje je završila Osnovnu školu Antuna Gustava Matoša i 2. Gimnaziju. Tijekom osnovnoškolskog i srednjoškolskog obrazovanja bavila se brojnim aktivnostima poput atletike, košarke i jahanja.

Integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine na Medicinskom fakultetu u Rijeci upisuje 2015.g. Za vrijeme studija za vrijeme četvrte i pete godine redoviti je demonstrator na Katedri za opću patologiju i patološku anatomiju, a za vrijeme šeste godine studija na Katedri za internu medicinu.

Tijekom studija dvije godine bila je aktivni član Međunarodne udruge studenata medicine Hrvatska (CroMSIC) kao asistent lokalnog dužnosnika za medicinsku edukaciju. Tečno govori engleski jezik, a njemačkim i talijanskim se pasivno služi. U slobodno vrijeme voli učiti jezike, družiti se s prijateljima i obitelji, planinariti, putovati i provoditi vrijeme sa svojim psom.