

Pojavnost i težina nuspojava antiepileptičke terapije u djece

The frequency and severity of side effects of antiepileptic drugs in children

Maja Pavlovsky¹, Andrea Šimić Klarić^{1,2}

¹Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

²Opća županijska bolnica Požega

Sažetak

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

Nacrt studije: Presječna studija s povijesnim podacima.

Ispitanici i metode: U istraživanju je sudjelovalo 370 bolesnika koji su pregledani u neuropedijatrijskoj ambulanti Opće županijske bolnice Požega u razdoblju od 2013. do 2023., od kojih je 66 bolesnika imalo nuspojave. Podaci su prikupljeni iz povijesti bolesti bolesnika, a uz suglasnost roditelja.

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

Zaključak: Rezultatima istraživanja nije potvrđena statistički značajna razlika između djece različitih demografskih obilježja, etioloških i kliničkih karakteristika epilepsije, te različitog broja lijekova u terapiji i pojave i težine nuspojava. Učestalost nuspojava antiepileptičke terapije bila je relativno mala, a nuspojave većinom blage i prolazne.

Ključne riječi: antiepileptički lijekovi; epilepsija; nuspojave

Summary

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

Study design: Cross-sectional study with historical data.

Patients and Methods: The study involved 370 patients who were examined at the Neuropediatric Clinic in Požega General County Hospital over a period from 2013 to 2023. Out of these, 66 patients who experienced side effects were analyzed. Data on the patients and findings were collected from the patients' medical histories, with parental approval.

Results: The study was conducted on 66 patients with epilepsy who developed side effects from antiepileptic pharmacotherapy, including 30 males and 36 females. The median age was 107 months. The incidence of adverse effects was 17.84%. Most patients had idiopathic epilepsy (80.3%) and were on monotherapy (83.4%). The most frequently used drug causing side effects was valproate, and the majority

of side effects were mild and transient. The most common side effects were cognitive impairments and fatigue/drowsiness. No significant correlation was found between the clinical characteristics of epilepsy, demographic and etiological factors, and the incidence and severity of antiepileptic side effects. Additionally, no differences were found between the number of antiepileptic drugs in therapy concerning the characteristics of side effects.

Conclusion: The research results did not confirm a statistically significant difference between children with different demographic characteristics, etiological and clinical features of epilepsy, and the number of drugs in therapy concerning the occurrence and severity of side effects. The frequency of side effects was relatively low, and they were mostly mild and transient.

Keywords: adverse effects; antiepileptic drugs; epilepsy

Uvod

Epilepsija se definira kao kronična neurološka bolest koju karakterizira sklonost pojavi ponavljanih epileptičkih napadaja.¹ U pedijatrijskoj dobnoj skupini epilepsija pogađa približno 0,5 – 1 % djece.² Prevalencija epilepsije u rasponu je od 3,4 do 7,1 slučaja na 1000 djece godišnje. Primarni pristup zbrinjavanju epileptičkih napadaja je terapija antiepileptičkim lijekovima (AEL).^{3,4} Gotovo 30 % djece s epilepsijom, uz trenutno dostupne lijekove, nema dovoljnu kontrolu nad epileptičkim napadajima zbog nedostatne učinkovitosti i/ili poteškoća s podnošljivošću terapije.⁵ AEL mogu imati različite nuspojave, te utjecati na kognitivne, motoričke i somatske funkcije bolesnika. Upotreba antiepileptika zahtijeva kontinuiranu procjenu koristi i rizika s ciljem maksimiziranja kontrole napadaja, a minimiziranja pojave nuspojava.⁶ Modificirana verzija klasifikacije Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) svrstava nuspojave u 5 kategorija: 1) tip A čine akutne, povezane s farmakološkim karakteristikama lijeka, 2) tip B čine idiosinkratske reakcije, 3) tip C čine kronične reakcije, 4) tip D čine odgođene reakcije, a 5) tip E čine sekundarne reakcije nastale zbog interakcija lijekova.⁷ Nuspojave tipa A mogu se pripisati poznatom mehanizmu djelovanja lijeka, te se obično javljaju na početku liječenja ili nakon povišenja doze. Ovom tipu nuspojava antiepileptičkih lijekova pripadaju one koje pogađaju središnji živčani sustav, te uključuju pospanost i umor, vrtoglavicu, nestabilnost, zamagljeni vid, poteškoće koncentracije i pamćenja, te razdražljivost i depresiju. Ti su učinci zajednički većini antiepileptičkih lijekova.⁷ Tip B nuspojave odnose se na idiosinkratske reakcije i rjeđe su od nuspojava tipa A. Obično se javljaju u prvim tjednima liječenja i definiraju se kao reakcije koje se ne mogu objasniti temeljem poznatog mehanizma djelovanja lijeka. One se javljaju nepredvidivo i neovisno o dozi.⁸ Najčešće reakcije ovoga tipa uključuju kožne i hematološke, te reakcije jetre i gušterače. Nuspojave tipa C odnose se na kronične reakcije povezane s kumulativnim učincima lijeka i razvijaju se sporo i progresivno.

Tipične nuspojave ovoga tipa su promjene tjelesne težine. Odgođene reakcije antiepileptika pripadaju nuspojavama tipa D i uključuju teratogene učinke, dok nepovoljne interakcije lijekova uzrokuju nuspojave tipa E i česte su u liječenju epilepsije.⁷ Nuspojave uzrokovane AEL glavni su uzrok neuspjeha, te prekida uzimanja terapije i mogu utjecati na kvalitetu života neovisno o postignutoj kontroli napadaja.^{9,10}

Cilj ovoga istraživanja bio je uvid u čimbenike na koje treba obratiti pažnju pri praćenju pedijatrijskih bolesnika na antiepileptičkoj terapiji, kako bi se prevenirale teže nuspojave. Istraživanjem procjenjujemo učestalost nuspojava antiepileptika, te povezanost njihove težine s demografskim i etiološkim čimbenicima, te kliničkim karakteristikama epilepsije u djece. Razumijevanje ovih čimbenika omogućuje prilagodbu terapije prema individualnim karakteristikama bolesnika, te doprinosi poboljšanju sigurnosti terapije, te pružanju personaliziranijeg pristupa liječenju epilepsije.

Ispitanici i metode

Istraživanje je ustrojeno kao presječna studija s povijesnim podacima. U istraživanju je sudjelovalo 370 bolesnika koji su liječeni u neuropedijatrijskoj ambulanti Odjela pedijatrije Opće županijske bolnice Požega tijekom desetogodišnjeg razdoblja (od 2013. do 2023.), od kojih je 66 bolesnika imalo nuspojave antiepileptičke terapije. Podaci o bolesnicima i nalazima prikupljeni su iz bolničkog informacijskog sustava. Bilježili su se dob i spol bolesnika, etiologija epilepsije (idiopatska ili simptomatska), interiktalni EEG zapis (uređan, usporen, nespecifično promijenjen, žarišno ili paroksizmalno dizitmičan), broj antiepileptika u terapiji, te njihove nuspojave koje su se svrstale u kategorije prema težini (blage ili teže). Nuspojave su svrstane na osnovu sljedećih kriterija: blage su one koje nisu dovele do prekida terapije, a teže one koje su dovele do prekida terapije.

Statističke metode

Kategorički podaci predstavljeni su apolutnim i

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

Etička pitanja

Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskoga fakulteta Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku Klasa: 641-01/24-01/04, UR broj: 2158-61-46-24-75.

Rezultati

Istraživanje je provedeno na 66 ispitanika, od kojih je 30 (45,5 %) muškoga, a 36 (54,5 %) ženskoga spola. Medijan dobi kod postavljanja dijagnoze je 107 mjeseci, u rasponu od 3 do 207 mjeseci.

Budući da je od 370 ispitanika izdvojeno njih 66 koji su razvili nuspojave, učestalost nuspojava iznosi 17,84 %. S obzirom na etiologiju epilepsije, 53 (80,3 %) ispitanika imaju idiopatske epilepsije, dok 13 ispitanika (19,7 %) ima simptomatsku epilepsiju. Žarišno promijenjen interiktalni EEG bilježi se kod 30 (45,5 %) ispitanika, žarišno i paroksizmalno promijenjen je kod 15 (22,7 %) ispitanika, a samo paroksizmalno promijenjen je kod njih 13 (19,7 %). Kod četiri ispitanika (6,1 %) EEG je uredan. Nespecifične promjene i usporen EEG bilježe se kod dva (3 %) ispitanika.

Najučestalija terapija među ispitanicima koji su razvili nuspojave AEL je kod 30 (45,5 %) ispitanika valproat. Drugi najčešće korišten lijek je okskarbazepin kod 18 ispitanika (27,3%). Manji broj ispitanika koristi druge lijekove, poput topiramata, tri ispitanika (4,5%), te lamotrigina koji su uzimala dva ispitanika (3%). Fenobarbital i karbamazepin bili su zastupljeni kod samo jednog ispitanika (1,5% svaki). Kombinacija okskarbazepina i valproata korištena je kod pet (7,6%), dok su kombinacije valproata i topiramata, te valproata i klobazama korištene kod jednoga (1,5%) i tri ispitanika (4,5%). Kombinacija valproata i lamotrigina korištena je kod dva ispitanika (3%).

Svi ispitanici navode nuspojave, od kojih njih 58 (87,9 %) blage, a 8 (12,1 %) teže. S obzirom na tip nuspojava, najučestalije su kognitivne smetnje kod 18

(27,3 %) ispitanika, umor/pospanost kod 13 (19,7 %) ispitanika, dok povišene amilaze ima 11 (16,7 %) ispitanika. Povišeni jetreni enzimi pojavljuju se kod 12 (18,2 %) ispitanika. Ostale nuspojave nalaze se kod manjeg broja ispitanika (Tablica 1).

Tablica 1. Ispitanici prema pojavnosti i tipu nuspojava
Table 1 Participants according to the occurrence and type of side effects

Nuspojave/Side effects	Broj (%) ispitanika Number (%) of respondents
Blage/Mild	58 (87,9)
Teže/Severe	8 (12,1)
Tip nuspojave/Type of side effect	
Leukopenija/ Leukopenia	6 (9,1)
Trombocitopenija/ Thrombocytopenia	2 (3)
Povišene amilaze/ Elevated amylase level	11 (16,7)
Povišena kreatin kinaza/ Elevated creatin kinase level	1 (1,5)
Povišeni jetreni enzimi/ Elevated liver enzymes	12 (18,2)
Hiperamonijemija/ Hyperammonemia	4 (6,1)
Makrocitna anemija/ Macrocytic anemia	1 (1,5)
Hipomagnezijemija/ Hypomagnesemia	1 (1,5)
Hiperkalcijemija/ Hypercalcemia	1 (1,5)
Povišena urea/ Elevated urea	1 (1,5)
Kognitivne smetnje/ Cognitive impairment	18 (27,3)
Umor/pospanost/ Fatigue/drowsiness	13 (19,7)
Poteškoće sna/ Sleeping difficulties	1 (1,5)
Poteškoće ponašanja/ Behavioral difficulties	2 (3)
Hiperaktivnost/ Hyperactivity	1 (1,5)
Poremećaj ravnoteže/ Balance disorder	5 (7,6)
Tremor/ Tremor	3 (4,5)
Glavobolje/ Headaches	3 (4,5)
Psihijatrijske smetnje/ Psychiatric disorders	1 (1,5)
Bolovi u trbuhu/ Abdominal pain	2 (3)
Vrtoglavica/ Dizziness	5 (7,6)
Dobitak na tjelesnoj težini/ Weight gain	5 (7,6)
Gubitak na tjelesnoj težini/ Weight loss	2 (3)
Usporen govor/ Slowed speech	1 (1,5)
Teškoće disanja/ Difficulty breathing	1 (1,5)
Kožni osip/ Skin rash	3 (4,5)
Cistične akne/ Cystic acne	1 (1,5)
Stevens Johnson sindrom/ Stevens- Johnson syndrome	1 (1,5)

Nisu uočene statistički značajne razlike u spolu i dobi kod dijagnoze s obzirom na oblik nuspojave (Tablica 2). Nema značajne razlike u raspodjeli ispitanika prema težini nuspojave u odnosu na etiologiju epilepsije (Tablica 3).

Tablica 2. Povezanost težine nuspojave sa spolom i dobi ispitanika
 Table 2 Association of the severity of side effects with participants' gender and age

	Broj (%) ispitanika s obzirom na nuspojave Number (%) of participants with respect to side effects			P*
	Blage Mild	Teže Severe	Ukupno Total	
Spol/ Gender				
Muški/ Male	26 (44,8)	4 (50)	30 (45,5)	>0,99
Ženski/ Female	32 (55,2)	4 (50)	36 (54,5)	
	Medijan (interkvartilni raspon) Median (interquartile range)			P**
	Blage Mild	Teže Severe		
Dob kod dijagnoze (mjeseci)/ Age at diagnosis (months)	107 (75,3 – 161)	121 (92,3 – 159,3)		0,62

* χ^2 test/ χ^2 test

**Mann Whitney U test/ Mann Whitney U test

Tablica 3. Povezanost težine nuspojave s etiologijom epilepsije
 Table 3 Association of the severity of side effects with etiology of epilepsy

	Broj (%) ispitanika s obzirom na nuspojave Number (%) of participants with respect to side effects			P*
	Blage Mild	Teže Severe	Ukupno Total	
Etiologija epilepsije/ etiology of epilepsy				
Idiopatske/ Idiopathic	47 (81)	6 (75)	53 (80,3)	0,65
Simptomatske/ Symptomatic	11 (19)	2 (25)	13 (19,7)	

* χ^2 test

Nema značajne razlike u raspodjeli ispitanika prema težini nuspojave u odnosu na interiktalni EEG. (Tablica 4). Također, nema značajne razlike u raspodjeli ispitanika prema težini nuspojave u odnosu na vrstu antiepileptika (Tablica 5).

Nema značajne povezanosti broja antiepileptika s težinom nuspojave i s prisutnošću najučestalijih nuspojave (Tablica 6).

Tablica 4. Povezanost težine nuspojave s interiktalnim EEG-om
 Table 4 Association of the severity of side effects with interictal EEG

	Broj (%) ispitanika s obzirom na nuspojave Number (%) of participants with respect to side effects			P*
	Blage Mild	Teže Severe	Ukupno Total	
Interiktalni EEG/ Interictal EEG				
Uredan/ Normal	3 (5,2)	1 (12,5)	4 (6,1)	0,15
Žarišno promijenjen/ Focal abnormalities	27 (46,6)	3 (37,5)	30 (45,5)	
Paroksizmalno promijenjen/ Paroxysmal abnormalities	12 (20,7)	1 (12,5)	13 (19,7)	
Nespecifično promijenjen/ Nonspecific abnormalities	1 (1,7)	1 (12,5)	2 (3)	
Usporen/ Slowing	1 (1,7)	1 (12,5)	2 (3,0)	
Žarišno i paroksizmalno promijenjen/ Focal and paroxysmal abnormalities	14 (24,1)	1 (12,5)	15 (22,7)	

*Fisherov egzaktni test/ Fisher's exact test

Tablica 5. Povezanost težine nuspojava s vrstom antiepileptika

Table 5 Association of the severity of side effects with type of antiepileptic drug

	Broj (%) ispitanika s obzirom na nuspojave			P*
	Number (%) of participants with respect to side effects			
	Blage Mild	Teže Severe	Ukupno Total	
Antiepileptik/ Antiepileptic drug				
Okskarbazepin/ Oxcarbazepine	16 (27,6)	2 (25)	18 (27,3)	0,08
Valproat/ Valproate	28 (48,3)	2 (25)	30 (45,5)	
Topiramet/ Topiramate	2 (3,4)	1 (12,5)	3 (4,5)	
Lamotrigin/ Lamotrigine	1 (1,7)	1 (12,5)	2 (3)	
Fenobarbital/ Phenobarbital	1 (1,7)	0	1 (1,5)	
Karbamazepin/ Carbamazepine	0 (0)	1 (12,5)	1 (1,5)	
Okskarbazepin i valproat/ Oxcarbazepine and Valproate	5 (8,6)	0	5 (7,6)	
Valproat i topiramet/ Valproate and Topiramate	1 (1,7)	0	1 (1,5)	
Valproat i klobazam/ Valproate and clobazam	3 (5,2)	0	3 (4,5)	
Valproat i lamotrigin/ Valproate and Lamotrigine	1 (1,7)	1 (12,5)	2 (3)	

*Fisherov egzaktan test/ Fisher's exact test

Tablica 6. Povezanost broja antiepileptika s težinom nuspojava i s prisutnošću najučestalijih nuspojava

Table 6 Association of the number of antiepileptic drugs with the severity of side effects and the presence of the most common side effects

	Medijan (interkvartilni raspon) broja antiepileptika Median (interquartile range) number of antiepileptic drugs	P*
Nuspojave/Side effects		
Blage/Mild	1 (1 – 1)	0,95
Teže/Severe	1 (1 – 1)	
Povišeni jetreni enzimi/ Elevated liver enzymes		
Ne/No	1 (1 – 1)	0,40
Da/Yes	1 (1 – 1)	
Kognitivne smetnje/ Cognitive impairment		
Ne/No	1 (1 – 1)	> 0,99
Da/Yes	1 (1 – 1)	
Umor/pospanost/ Fatigue/drowsiness		
Ne/No	1 (1 – 1)	0,13
Da/Yes	1 (1 – 2)	

*Mann Whitney U test/ Mann Whitney U test

Rasprava

Ispitali smo povezanost nuspojava antiepileptika s demografskim i etiološkim čimbenicima, te kliničkim

karakteristikama epilepsije u 370 djece. Nuspojave AEL pronađene su kod 17,84 % djece. Učestalost nuspojava razlikuje se između različitih studija. Mistry i suradnici pronašli su nuspojave kod 26% djece¹¹, dok je učestalost nuspojava u studiji Bansal i suradnika iznosila 63.2 %, što je znatno više nego u ovoj studiji.⁹ S druge strane, autor Kousalya i suradnici pronalaze nuspojave kod samo 5,3 % djece.¹² Ove razlike mogu biti posljedica korištenja različitih populacija ispitanika, vrsta antiepileptika, te različite metodologije istraživanja.

Ovo istraživanje nije pokazalo značajnu razliku u raspodjeli bolesnika po spolu i pojavnosti nuspojava antiepileptičke terapije, što je u skladu s istraživanjem Kaushik i suradnika iz 2019. godine.¹⁰ Godine 2022. objavljen je sustavni pregled literature PubMed baze podataka autora Giuliano i suradnika u koji su uključili 67 studija, a kojim su istražili razlike u nuspojavama antiepileptičke terapije u odnosu na spol kod djece s epilepsijom. Od 67 studija, njih 16 otkrilo je statistički značajne spolno uvjetovane razlike u nuspojavama, ali samo 6 od navedenih 16 klasificirane su kao studije visoke kvalitete, što sprječava donošenje čvrstih zaključaka. U studiji je istaknuto kako je učinak spola na pojavu nuspojava antiepileptičkih lijekova slabo istražen i s oskudnim rezultatima.¹³

U pedijatrijskoj populaciji razlike u farmakokinetici imaju ulogu u povezanosti dobi djeteta s pojavnosti nuspojava.¹⁴ Medijan dobi ispitanika pri postavljanju dijagnoze u ovom istraživanju je 107 mjeseci (8,9 godina), što je relativno slično medijanu dobi od 10 godina u studiji koju su proveli Bansal i suradnici.⁹ U studiji Kaushik

i suradnika pronađena je statistički značajna razlika u proporciji dobni skupina i pojavi nuspojava terapije. Većina djece s nuspojavama pripadala je dobnoj skupini starijih od 10 godina.¹⁰ S druge strane, studija koju su proveli Garcia i suradnici izvještava o postojanju većega rizika od razvoja nuspojava u mlađim dobnim skupinama, te su bolesnici u dobi između jednoga mjeseca i jedne godine imali najveću vjerojatnost pojave nuspojava.¹⁵ U ovoj studiji nije pronađena statistički značajna razlika u pojavnosti i težini nuspojava s obzirom na dob, a pretpostavlja se kako je to rezultat manjeg uzorka ispitanika.

Prema raspodjeli s obzirom na etiologiju epilepsije, u ovom istraživanju 80,3 % ispitanika s nuspojavama ima idiopatsku, dok ih 19,7 % ima simptomatsku epilepsiju. Ova raspodjela se razlikuje od studije koju su proveli Bansal i suradnici, gdje je u skupini djece s nuspojavama bilo samo 36 % onih s idiopatskom, a čak 64 % djece sa simptomatskom epilepsijom. Važno je napomenuti da je studija Bansal i suradnika provedena u Indiji⁹ koja pripada zemljama s nižim-srednjim dohotkom. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) incidencija epilepsije češća je u zemljama niskog i srednjeg dohotka, a navodi se kako je to posljedica povećanog rizika od malarije, neurocisticerkoze i sličnih bolesti, trauma, perinatalnih ozljeda, te dostupnosti preventivnih programa i zdravstvene skrbi, što ukazuje na veću prevalenciju upravo simptomatske epilepsije u tim zemljama.¹⁶ U ovoj studiji nije zabilježena statistički značajna razlika u pojavnosti i težini nuspojava s obzirom na etiologiju epilepsije.

Većina djece koja je razvila nuspojave bila je na monoterapiji, dok je samo njih 16,6 % primalo politerapiju. Ovakva raspodjela je očekivana s obzirom na to da općenito više djece prima monoterapiju, te da ona predstavlja prvi izbor liječenja epilepsije kad god je to moguće. AEL koji se koristi kao monoterapija učinkovit je kod 60-70 % djece.¹⁷ Politerapija je kod pedijatrijskih bolesnika općenito povezana s većim rizikom od toksičnosti lijekova, a posebno kod onih koji primaju AEL. Brojna istraživanja potvrdila su povećanu incidenciju nuspojava kod politerapije^{15,17}, ali u ovoj studiji nije pronađena značajna razlika u pojavnosti i težini različitih tipova nuspojava, ovisno o broju antiepileptika u terapiji, što može biti posljedica malog broja ispitanika u istraživanju, ali i pažljive optimizacije terapije prema podnošljivosti kod uvođenja različitih kombinacija antiepileptika.

U ovom istraživanju, najučestaliji lijek koji je izazvao nuspojave je valproat kod 45,5 % ispitanika, a kod 27,3 % je to okskarbazepin, dok treću najzastupljeniju terapiju čine ta dva lijeka u kombinaciji kod 7,6 % ispitanika. To objašnjavamo

činjenicom da su ovi lijekovi bili među najčešće propisanim. U brojnim studijama valproat je najučestalija terapija u skupini djece s nuspojavama, što je u skladu s ovim istraživanjem.^{10,17,18} Osjetljivost djece na nuspojave različitih antiepileptika i njihovih kombinacija široko varira pod utjecajem farmakodinamičkih i farmakokinetičkih čimbenika.⁹ U ovoj studiji nije pronađena statistički značajna razlika u težini nuspojava, ovisno o vrsti korištenog antiepileptika.

Nuspojave smo prema težini podijelili na blage, kojih je bila većina (87,9 %) i teže, koje su dovele do ukidanja terapije (12,1 %). Većinom su nuspojave bile blage i prolazne, no, otprilike jedno od svakih osmero djece koja su razvila nuspojave moralo je zbog toga prekinuti terapiju. Ovisno o korištenim kriterijima, nuspojave antiepileptika mogu se klasificirati na različite načine u različitim istraživanjima, što otežava usporedbu rezultata. U studiji Egunsola i suradnika 85 % nuspojava svrstano je u kategoriju blagih do srednjih, a njih 13 % opisano je kao teže nuspojave, što je u skladu s raspodjelom nuspojava po težini ove studije. Ozbiljnost nuspojava u navedenoj studiji procijenjena je Likertovom ljestvicom od strane djece sudionika istraživanja ili njihovih roditelja/skrbnika, što se razlikuje od kategorizacije korištene u ovom istraživanju.¹⁹ U studiji Mistry i suradnika 94,9 % nuspojava svrstano je u kategoriju blagih, što je u skladu sa studijom Kaushik i suradnika, gdje je blagih nuspojava bilo također 94,9 %. Obje spomenute studije za procjenu težine nuspojava koristile su Hartwig & Siegel ljestvicu.^{10,11} Postojanje standardiziranih kriterija za klasifikaciju težine nuspojava u budućim studijama omogućilo bi točniju i lakšu usporedivost rezultata, te bi se izbjegle pogrešne interpretacije.

S obzirom na tip nuspojava, najčešće su primijećene kognitivne smetnje i umor/pospanost. One su odgovorne za gotovo polovinu (47 %) svih nuspojava. Ovaj rezultat može se usporediti sa studijom Kaushik i suradnika u kojoj je najčešća nuspojava lijekova bio loš školski uspjeh i pospanost.¹⁰ Kognitivni učinci javljaju se kod djece koja uzimaju antiepileptike, kako stare, tako i nove generacije, a ponekad ih je teško odvojiti od posljedica same bolesti.¹⁰ Sljedeće nuspojave po zastupljenosti u ovom istraživanju su povišene amilaze, te povišeni jetreni enzimi, a ostale nuspojave nalaze se kod manjeg broja ispitanika.

Zaključak

Rezultati ovoga istraživanja pokazuju da su nuspojave antiepileptičke terapije pronađene kod 17,84 % djece. Najčešće nuspojave, u 87,9 % djece,

bile su blage i nisu zahtijevale promjenu terapije. Nisu pronađeni demografski i etiološki čimbenici prediktivni za pojavu nuspojava, što ukazuje na to da je pojava nuspojava ovisila samo o vrsti antiepileptika u terapiji. Također, nije utvrđena statistički značajna razlika u pojavnosti različitih vrsta nuspojava i njihovoj težini, ovisno o broju antiepileptika u terapiji, niti povezanost kliničkih karakteristika epilepsije s pojavnosti i težinom nuspojava.

Literatura

1. Mardešić D i sur. Pedijatrija. Osmo prerađeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2016.
2. Aaberg KM, Gunnes N, Bakken IJ. Incidence and Prevalence of Childhood Epilepsy: A Nationwide Cohort Study. *Pediatrics* 2017;139:e20163908.
3. Rosati A, De Masi S, Guerrini R. Antiepileptic Drug Treatment in Children with Epilepsy. *CNS Drugs* 2015;29:847–63.
4. Juraški RG, Barišić N, Kovač Šižgorić M, Prpić I. Guidelines of the Croatian child neurology society for pharmacotherapy of epilepsy in children and adolescents. *Liječ Vjesn* 2019;141:181–95.
5. Sourbron J, Auvin S, Arzimanoglou A, et al. Medical treatment in infants and young children with epilepsy: Off-label use of antiseizure medications. Survey Report of ILAE Task Force Medical Therapies in Children. *Epilepsia Open* 2022;8:77–89.
6. Jovanovic M, Jovic-Jakubi B, Stevanovic D. Adverse effects of antiepileptic drugs and quality of life in pediatric epilepsy. *Neurol India* 2015;63:353-359.
7. Perucca P, Gilliam FG. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2012;11:792–802.
8. Franciotta D, Kwan P, Perucca E. Genetic basis for idiosyncratic reactions to antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol*. 2009;22:144-149.
9. Bansal D, Azad C, Kaur M, Rudroju N, Vepa P, Guglani V. Adverse effects of antiepileptic drugs in North Indian pediatric outpatients. *Clin Neuropharmacol* 2013;36:107–13.
10. Kaushik S, Chopra D, Sharma S, Aneja S. Adverse Drug Reactions of Anti-Epileptic Drugs in Children with Epilepsy: A Cross-Sectional Study. *Curr Drug Saf* 2019;14:217–24.
11. Mistry R, Solanki K, Prajapati H, Doshi T, Trivedi H. Drug utilization pattern of antiseizure drugs and their adverse effects in the pediatric population, in a tertiary care hospital attached to a medical college. *Int J Basic Clin Pharmacol* 2014;3:336-342.
12. Prabahar. Drug utilization pattern of antiepileptics and their adverse effects in pediatrics. Dostupno na: <https://www.researchgate.net/profile/KousalyaPrabaha/publication/315045836>. Datum pristupa: 1.6.2024.
13. Giuliano L, Vecchio C, Mastrangelo V, Durante V, Zambrelli E, Cantalupo G, i sur. Sex differences in side effects of antiseizure medications in pediatric patients with epilepsy: A systematic review. *Seizure* 2022;102:6–13.
14. Anderson GD. Children Versus Adults: Pharmacokinetic and Adverse-Effect Differences. *Epilepsia* 2002;43(Suppl 3):53–9.
15. Hernández García E, Naranjo L, Pichardo-Macías LA, et al. Analysis of Adverse Drug Reactions in Pediatric Patients with Epilepsy: An Intensive Pharmacovigilance Study. *Children (Basel)* 2023;10:1775.
16. Minwuyelet F, Mulugeta H, Tsegaye D, lake B, Getie A, Tsegaye B, i sur. Quality of life and associated factors among patients with epilepsy at specialized hospitals, Northwest Ethiopia; 2019. *PLoS One* 2022;17:e0262814.
17. Anderson M, Egunsola O, Cherrill J, Millward C, Fakis A, Choonara I. A prospective study of adverse drug reactions to antiepileptic drugs in children. *BMJ Open* 2015;5:e008298.
18. Prabahar K, Padmasani LN. Drug utilization pattern of antiepileptics and their adverse effects in pediatrics *World J Pharm Res* 2014; 3:504-513.
19. Egunsola O, Choonara I, Sammons HM, Whitehouse WP. Safety of antiepileptic drugs in children and young people: A prospective cohort study. *Seizure* 2018;56:20–5.

