

UNIVERZITET U BEOGRADU

FARMACEUTSKI FAKULTET

Violeta S. Ilić

**UTICAJ NEŽELJENIH REAKCIJA I
DOGAĐAJA, POVEZANIH SA
PRIMENOM VALPROINSKE KISELINE,
KARBAMAZEPINA ILI LAMOTRIGINA
U PEDIJATRIJSKOJ POPULACIJI, NA
STAVOVE I UVERENJA RODITELJA O
LEČENJU**

Doktorska disertacija

Beograd, 2018.

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF PHARMACY

Violeta S. Ilić

**THE INFLUENCE OF ADVERSE DRUG
REACTIONS AND ADVERSE EVENTS,
ASSOCIATED WITH THE USE OF
VALPROIC ACID, CARBAMAZEPINE
OR LAMOTRIGINE IN THE PEDIATRIC
POPULATION, ON PARENTAL BELIEFS
ABOUT TREATMENT**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2018.

MENTORI

dr sc. Sandra Vezmar Kovačević, vanredni profesor, Katedra za farmakokinetiku i kliničku farmaciju, Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet

dr sc. Dragana Bogićević, docent, Katedra pedijatrije, Univerzitet u Beogradu - Medicinski fakultet,

ČLAN KOMISIJE

dr sc. Branislava Miljković, redovni profesor, Katedra za farmakokinetiku i kliničku farmaciju, Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet

Datum odbrane: _____

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Epilepsija	1
1.2. Terapija epilepsije.....	4
1.2.1. Valproati	9
1.2.2. Karbamazepin	12
1.2.3. Lamotrigin	14
1.3. Neželjena dejstva antiepileptika	16
1.3.1. Faktori rizika koji utiču na razvoj neželjenih dejstava antiepileptika	21
1.3.2. Neželjena dejstva valproata	26
1.3.3. Neželjena dejstva karbamazepina	29
1.3.4. Neželjena dejstva lamotrigina.....	32
1.4. Uticaj neželjenih dejstava antiepileptika na percepciju o primeni leka.....	34
1.5. Uticaj neželjenih dejstava i percepcije o primeni leka na adherencu	37
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	40
3. METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA	41
3.1. Dizajn ispitivanja, pacijenti i protokol studije	41
3.1.1. Dizajn.....	41
3.1.2. Pacijenti	42
3.1.3. Protokol studije	43
3.2. Metode	43
3.2.1. Tireoidna funkcija.....	43
3.2.3. Upitnik o stavovima prema terapiji	48
3.2.4. Statistička obrada podataka	51
4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA	53
4.1. Karakteristike ispitivane pedijatrijske populacije pacijenata.....	54
4.2. Neželjene reakcije antiepileptika	61
4.3. Tireoidna funkcija.....	73
4.3.1. Multivarijaciona analiza	95
4.4. Uverenja roditelja o primeni lekova	102
4.4.1. Statistička obrada podataka	115
5. DISKUSIJA	117
5.1. Analiza uticaja ispitivanih faktora na razvoj subkličkog hipotireoidizma	117
5.1.1. Uticaj uzrasta pacijenata na pojavu subkličkog hipotireoidizma.....	119
5.1.2. Uticaj dužine primene valproinske kiseline na razvoj subkličkog hipotireoidizma.....	122
5.2. Uticaj izbora antiepileptika na prisustvo neželjenih reakcija kod pedijatrijske populacije.....	131
6. ZAKLJUČCI.....	139
7. LITERATURA	141
8. PRILOZI	158
8.1. Lista skraćenica.....	158
8.2. Spisak tabela	159

8.3. Spisak slika	161
8.4. Biografija kandidata.....	162
8.5. Izjava o autorstvu.....	163
8.6. Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada.....	164
8.7. Izjava o korišćenju	165

IZJAVE ZAHVALNOSTI

Sva istraživanja ove doktorske disertacije sprovedena su saradnjom Katedre za farmakokinetiku i kliničku farmaciju, Farmaceutskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu i Univerzitetske dečje klinike, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu.

Želela bih da se zahvalim svim saradnicima koji su mi pomogli, podržavali me i usmeravali tokom istraživanja i izrade doktorske disertacije.

Svom mentoru, *prof. dr Sandri Vezmar-Kovačević*, od srca zahvaljujem na pruženoj podršci, angažovanju i dragocenoj pomoći u toku sprovođenja naučno-istraživačkog rada i pisanja doktorske disertacije.

Svom mentoru, *doc. dr Dragani Bogićević*, toplo zahvaljujem na ukazanom poverenju, pomoći i podsticaju tokom istraživanja, kao i sugestijama u fazi pisanja rada.

Prof. dr Branislavi Miljković, zahvaljujem na članstvu u komisiji, kao i na dugogodišnjoj saradnji, savetima i podršci tokom doktorskih studija.

Uz veliko poštovanje, zahvaljujem se *prof. dr Mileni Pokrajac*, koja je probudila u meni ljubav i veliko interesovanje za izučavanje farmakokinetike i kliničke farmacije i pružila mi priliku da to i ostvarim.

Svojoj porodici i prijateljima se duboko zahvaljujem na strpljenju, podršci i razumevanju tokom svih ovih godina.

Za verovanje u mene i podsticaj da istrajem i da se neizmerno trudim, ogromnu zahvalnost dugujem svojoj kumi *Sonji Vuković*.

UTICAJ NEŽELJENIH REAKCIJA I DOGAĐAJA, POVEZANIH SA PRIMENOM VALPROINSKE KISELINE, KARBAMAZEPINA ILI LAMOTRIGINA U PEDIJATRIJSKOJ POPULACIJI, NA STAVOVE I UVERENJA RODITELJA O LEČENJU

Rezime

Ciljevi istraživanja u okviru doktorske disertacije obuhvatili su ispitivanje vrste i učestalost ispoljenih uobičajenih neželjenih reakcija na valproinsku kiselinu, karbamazepin i lamotrigin u pedijatrijskoj populaciji. Takođe, istraživanje je imalo za cilj da se ispita kakav je uticaj monoterapije valproinskom kiselinom na metabolizam tireoidne žlezde kod dece sa epilepsijom, kao i da se identifikuju potencijalni faktori rizika za razvoj subkliničkog hipotireoidizma kod ove grupe. Treće, nadovezujući se na rezultate ovih istraživanja, cilj istraživanja je bio da se ispita kako prisustvo neželjenih reakcija na navedene lekove utiče na stavove i odluke roditelja u pogledu terapije. U istraživanje su bili uključeni pedijatrijski pacijenti kojima je dijagnostikovana epilepsija ili febrilne konvulzije, a koji su lečeni uz pomoć valproinske kiseline, lamotrigina ili karbamazepina, u periodu od najmanje šest meseci. Kod njih je rađen test tireoidne funkcije i merene su serumske koncentracije valproinske kiseline. Za ispitivanje stavova roditelja korišćen je upitnik - Liverpulski profil neželjenih događaja (LAEP), dok je u cilju ispitivanja stavova roditelja prema terapiji deteta i terapiji uopšte, korišćen upitnik o stavovima prema terapiji (BMQ). Statistička analiza je izvršena upotrebom programa PASW 18, a razlike između eksperimentalne i kontrolne grupe testirane su pomoću *Hi*-kvadrat i *Mann-Whitney U* testa. Bivarijantna *Pearson*-ova korelacija je korišćena za utvrđivanje veze između BMQ i LAEP rezultata. Nakon toga, prosta regresiona analiza je upotrebljena kako bi se utvrdio uticaj godina, pola, tipa napada, leka, dužine trajanja terapije, obrazovnog profila roditelja na BMQ i LAEP rezultate. Prosečna dužina trajanja terapije valproinskom kiselinom u okviru ovog istraživanja bila je $2,80 \pm 1,96$ godina. Pacijenti koji su primenjivali valproinsku kiselinu imali su veću koncentraciju tireostimulirajućeg hormona ($p < 0,001$) i slobodnog trijodotironina ($p < 0,05$) u poređenju sa kontrolnom grupom. Trajanje monoterapije valproinskom kiselinom < 4 godine je bio faktor rizika za povišene koncentracije tireostimulirajućeg hormona. Prilikom praćenja stavova roditelja 127 dece (prosečne starosne dobi $9,88 \pm 4,16$ godina) od kojih je 111 imalo postavljenu dijagnozu epilepsije (67 generalizovanu, 44 fokalnu), a 16 febrilne

napade, evidentirano je da su nervoza i/ili agitacija, povećanje telesne težine, nemir, glavobolja, teškoće u koncentraciji, osećaj agresije i uznemireni stomak bile najčešće neželjene reakcije, i prijavljene su kod 37% populacije. Prosečna vrednost neophodnosti primene lekova bila je $19,17 \pm 3,76$, a srednja vrednost zabrinutosti bila je $16,70 \pm 2,92$. BMQ specifične neophodnosti je značajno povezana sa obrazovanjem roditelja. Utvrđeno je da faktori kao što su starost, pol, trajanje terapije, ali i roditeljski nivo obrazovanja nisu pokazali uticaj na LAEP rezultat. Prilikom ispitivanja uticaja neželjenih događaja antiepileptika na stavove i uverenja roditelja o lekovima, utvrđeno je da je većina roditelja pokazala uverenja o neophodnosti primene lekova u terapiji radi kontrole napada njihove dece, zatim i veliku zabrinutost u vezi lekova koje njihova deca primenjuju. Utvrđeno je da BMQ-zabrinutosti ima slabu, ali značajnu korelaciju sa LAEP rezultatom, dok je BMQ za neophodnost korišćenja antiepileptika značajno veća od prosečne vrednosti za zabrinutost. Takođe je utvrđeno da su roditeljska uverenja o neophodnosti primene lekova kod dece bila pod uticajem njihovog nivoa obrazovanja.

Ključne reči: epilezija, antiepileptici, valproinska kiselina, lamotrigin, karbamazepin, neželjene reakcije, LAEP, BMQ.

Naučna oblast: Farmacija

Uža naučna oblast: Farmakokinetika i klinička farmacija

UDK broj: 615.213:616.853-053.6(043.3)

THE INFLUENCE OF ADVERSE DRUG REACTIONS AND ADVERSE EVENTS, ASSOCIATED WITH THE USE OF VALPROIC ACID, CARBAMAZEPINE OR LAMOTRIGINE IN THE PEDIATRIC POPULATION, ON PARENTAL BELIEFS ABOUT TREATMENT

Abstract

The goals of the research were to investigate the types and frequencies of common adverse reactions of valproic acid, carbamazepine and lamotrigine in the pediatric population. Moreover, the research aimed to examine the impact of valproic acid monotherapy on thyroid gland metabolism in children with epilepsy, and to identify potential risk factors for the development of subclinical hypothyroidism in this group. Furthermore, based on the results of these studies, the dissertation aimed to examine how the presence of adverse reactions to antiepileptic drugs affects the attitudes and decisions of the parents in terms of therapy. The study included pediatric patients diagnosed with epilepsy or febrile convulsions who were treated with valproic acid, lamotrigine or carbamazepine for a period of at least six months. Testing of thyroid function and measurement of serum concentration of valproic acid was performed. To examine the attitudes of the parents, the Liverpool profile of adverse events (LAEP) questionnaire was used, while the questionnaire on attitudes towards therapy (BMQ) was used in order to examine the attitudes of the parents towards the therapy of the child and the therapy in general. Statistical analysis was performed using the PASW 18 program, and the differences between the experimental and the control group were tested with Hi-squared and Mann-Whitney U test. The Pearson correlation was used to determine the relationship between BMQ and LAEP results. Subsequently, a simple regression analysis was used to determine the effect of years, sex, type of attack, drug, duration of therapy, parent education profile on BMQ and LAEP results. The average duration of valproic acid therapy in this study was 2.80 ± 1.96 years. Patients who were on valproic acid had a higher concentration of the thyrostimulating hormone ($p < 0.001$) and free triiodothyronine ($p < 0.05$) compared with the control group. The duration of valproic acid treatment < 4 years was a risk factor for elevated concentrations of the thyrostimulating hormone. When monitoring the attitudes of the parents of 127 children (average age of

9.88±4.16 years), of whom 111 were diagnosed with epilepsy (67 generalized, 44 focal) and 16 with febrile attacks, nerves and/or agitation, weight gain, restlessness, headache, difficulty in concentration, aggression and anxious abdominal pain were the most common adverse reactions and reported in 37% of the population. The average value of the necessity of drug use was 19.17±3.76, and the mean value of concern was 16.70±2.92. BMQ specific necessity is significant related to parenting. It was found that factors such as age, gender, duration of therapy, and parental education did not show any effect on the LAEP score. When examining the impact of antiepileptic drugs' adverse events on parents' attitudes and beliefs on drugs, it was found that most parents had strong convictions about the need for the use of drugs in therapy to control the attack of their children, but also great concern about the medicines their children use. BMQ-related concerns were found to have a weak but significant correlation with the LAEP score, while BMQ for the necessity of using antiepileptic drugs was significantly higher than the average value for concern. It has also been established that parental beliefs about the need for the use of medication in children were influenced by their level of education.

Key words: epilepsy, antiepileptics, valproic acid, lamotrigine, carbamazepine, adverse reactions, LAEP, BMQ.

Scientific field: Pharmacy

Specific scientific field: Pharmacokinetics and clinical pharmacy

UDC number: 615.213:616.853-053.6(043.3)

OBJAVLJENI I SAOPŠTENI REZULTATI

Radovi objavljeni u časopisima međunarodnog značaja (M23):

1. Ilić V, Bogićević D, Miljković B, Ješić M, Kovačević M, Prostran M, Kovačević SV. Duration of valproic acid monotherapy correlates with subclinical thyroid dysfunction in children with epilepsy. *Epileptic Disord.*, 2016, 18(2):181-186.
2. Ilić V, Bogićević D, Miljković B, Vezmar-Kovačević S. Association between adverse effects and parental beliefs about antiepileptic medicines. *Medicina* 2018, 54, 60; doi:10.3390/medicina54040060

Saopštenje sa nacionalnog skupa štampano u izvodu (M64):

1. Ilić V, Vezmar Kovačević S, Bogićević D, Miljković B, Ješić M, Kovačević M. Subklinički hipotireoidizam u populaciji pedijatrijskih pacijenata sa epilepsijom na terapiji valproinskom kiselinom, VI Kongres farmaceuta Srbije sa međunarodnim učešćem, Beograd, Srbija, 15-19. oktobar 2014, Knjiga apstrakata pp. 356-357.
2. Ilić V, Vezmar Kovačević S, Miljković B, Vesić V. Analiza stanja uhranjenosti školske dece na redovnom sistematskom pregledu, III Srpski kongres o gojaznosti sa međunarodnim učešćem, Beograd, Srbija, 27-29. oktobar 2016, Knjiga apstrakata pp. 34-35.

1. UVOD

1.1. Epilepsija

Epilepsija predstavlja hronično neuromoždano oboljenje, različite etiologije. Definiše se kao oboljenje mozga sa trajnim predispozicijama za generisanje epileptičnog napada i neurobiološkim, kognitivnim, psihološkim i socijalnim posledicama ovog stanja. Epileptični napad je prolazna pojava znakova i/ili simptoma usled abnormalne, prekomerne i/ili sinhronne neuronske aktivnosti u mozgu (Fisher, 2005).

Pored asinhronog električnog pražnjenja moždanih neurona, u prirodi epileptičnog napada može biti i intoksikacija ili metabolički poremećaj. Takođe, indukovanje električnog stimulusa izaziva i hipoksija, hipoglikemija, hiponatrijemija, hipokalcijemija, alkaloze ili acidoze, koje dovode do električnih pražnjenja koje mozak ne može da balansira (Elger i Schmidt, 2008). Indukovana pražnjenja izazivaju promene polarnosti ćelijske membrane, a one posledično niz motoričkih, senzornih, kognitivnih i autonomnih poremećaja manifestovano kroz nesvesticu, tonično-klonične grčeve, stereotipne pokrete, trzaje i razne patološke nalaze elektroencefalograma (Gidal i Garnett, 2005). Navedene promene mogu biti intermitentne, paroksizmalne, neočekivane, ali uglavnom su kratkotrajne. Imajući u vidu da je epilepsija kao bolest veoma nepredvidiva i da period kada će nastupiti sledeći napad ne može sa sigurnošću da se odredi (ne postoje dijagnostički testovi za epilepsiju), to dovodi i do psihičkih problema jer napadi direktno narušavaju kvalitet života u svim sferama (Elliott i Shneker, 2008).

Incidenca (broj novih slučajeva u određenoj populaciji za godinu dana) nastanka oboljenja kreće se u rasponu 0,5-2% (Mc Namara, 1999), dok su vrednosti kumulativne incidence (rizik da će do tog stanja doći u nekoj fazi života) 2-5% (Dhillon i Sander, 2004). Kao bolest sa velikom učestalošću, epilepsija je veoma važan medicinski, ali i socijalni problem, imajući u vidu pozitivan trend dijagnostikovanja novih slučajeva (Jovičević i sar., 2002). Procenjuje se da od epilepsije boluje približno 50 miliona ljudi širom sveta (Elliott i Shneker, 2008), od čega 80% ljudi živi u zemljama sa niskim ili srednjim ekonomskim statusom (Megiddo i sar., 2016), iako preferencija za oboljenje ne zavisi od starosne, rasne, klasne dobi ili geografskog područja (Gidal i Garnett, 2005).

Kada je reč o pojavi epilepsije kod dece, klinička slika se pojavljuje već u detinjstvu u 60% slučajeva (Neville, 1997), i ima najveću incidencu tokom prvih dvadeset godina života. Incidenca zatim opada, da bi se kao posledica cerebrovaskularnih bolesti, koje se pojavljuju u kasnijim periodima života, povećala (Dhillon i Sander, 2004). Smatra se da je incidenca epilepsije kod dece 0,5-1% (Neville, 1997). Pedijatrijski pacijenti sa epilepsijom imaju smanjeni kvalitet života u odnosu na decu koja su zdrava, prvenstveno zato što bolest sa sobom povlači psihološke, socijalne i emotivne probleme i promene, koje ih etiketiraju i selektuju u marginalizovane vulnerabilne grupe (Lavigne i Faier-Routman, 1992).

Osnovni uzroci nastanka epilepsije, mogu biti (*Provincial Guidelines for the Management of Epilepsy in Adults and Children*):

1. **Genetski** - epilepsija predstavlja direktnu posledicu poznatog ili pretpostavljenog genetskog poremećaja u kom su epileptični napadi ključan simptom poremećaja (primer: mutacija *SCN1A* gena (engl. *sodium channel, voltage gated, type I alpha subunit*) i *Dravet* sindrom),
2. **Strukturno-metabolički** - epilepsija predstavlja rezultat promena na fiziološkom nivou (primer: moždani udar, traume i infekcije),
3. **Nepoznat uzrok** - ukoliko je uzrok neutralan, a može imati u osnovi fundamentalni defekt ili može biti posledica još nepriznatog poremećaja,
4. **Drugo** - etiološke kategorije kao što su infekcije i autoimune bolesti.

Prema etiološkom parametru epilepsija se deli na:

- idiopatsku
- simptomatsku

U osnovi idiopatske epilepsije su nasledna predispozicija ili genske mutacije i nisu prisutne vidljive organske promene mozga. Kod simptomatskih uzrok nastanka epileptičnih napada mogu biti tumori na mozgu, infekcije mozga, traume, infarkt i druge cerebrovaskularne promene (Berg i sar. 2010).

Veoma često se razna akutna stanja poistovećuju sa epileptičnim napadima. Otuda se najbolja dijagnostika postiže kliničkim pregledom, nalazom elektroencefalograma (EEG) i magnetne rezonance. U zavisnosti od rezultata ovih nalaza postoji podela epileptičnih

napada i sindroma, u odnosu na koje se definiše primarni, ali i alternativni izbor lekova u terapiji. Navedena podela prikazana je u Tabeli 1.1.

Tabela 1.1. Klasifikacija epileptičnih napada i sindroma (Martinović, 2001; Berg i sar., 2010; Stepanović-Petrović, 2014; Brzaković, 2016)

KLASA	PODKLASA	LEKOVI
Parcijalni napadi	<u>Jednostavni (uz očuvanu svest)</u> -sa očuvanom motorikom -sa senzornim simptomima -sa autonomnim simptomima -sa psihološkim simptomima <u>Složeni fokalni napadi (bez očuvane svesti)</u> -parcijalni početak nakon toga gubitak svesti -gubitak svesti od početka <u>Fokalni napadi sa sekundarnom generalizacijom</u> -jednostavni -složeni -jednostavni koji vode u složene parcijalne	Prvi izbor karbamazepin fenitoin lamotrigin okskarbazepin Alternativni izbor levetiracetam topiramamat zonisamid fenobarbiton pregabalin felbammat
	Generalizovani napadi	<u>Apsansni</u> -samo narušavanje svesti -sa kloničnim komponentama -sa atoničnim komponentama -sa toničnim komponentama -sa automatizmima -sa vegetativnim komponentama <u>Mioklonični</u> <u>Klonični</u> <u>Tonični</u> <u>Tonično-klonični</u> <u>Atonični</u>

		okskarbazepin
Posebni oblici konvulzija	-febrilne konvulzije -epilepsija kod alkoholičara -napadi izazvani drogama i lekovima	Prvi izbor valproinska kiselina
Neklasifikovani napadi (kod beba i dece)	<u>Neonatalni</u> -juvenilna mioklona epilepsija - <i>West-ov</i> sindrom (infantilni spazmi) - <i>Lennox-Gastaut-ov</i> sindrom -epilepsija mezijalnog (središnjeg) temporalnog (slepoočnog) režnja	Prvi izbor valproinska kiselina lamotrigin vigabatrin Alternativni izbor topiramamat felbamat klonazepam nitrazepam

1.2. Terapija epilepsije

Etiološka sfera nastanka epilepsije je veoma različita, ali u svojoj osnovi ona predstavlja neurološko oboljenje koje se manifestuje kroz napade, koji mogu da indukuju niz drugih zdravstvenih problema. Terapija epilepsije se zasniva na primeni antiepileptičnih lekova (AEL), a pacijentima je često potrebno dugotrajno ili pak doživotno lečenje (Freitag i sar., 2002). Medikamentozna terapija ima za cilj smanjenje učestalosti ili potpuno uklanjanje epileptičnih napada i poboljšanje kvaliteta života pacijenata uz minimalnu pojavu neželjenih reakcija. AEL su dali najviše uspeha u kontroli napada, i to u čak 65% slučajeva. U 5% slučajeva napadi se nakon određenog vremena od prestanka primene AEL vrate, dok u 30% slučajeva reč je o nekontrolisanim napadima koji se vrlo teško regulišu pomoću AEL (Elger i Schmidt, 2008).

Najveći značaj u terapiji predstavlja izbor adekvatnog AEL, za šta je neophodno analizirati karakteristike pacijenata, počevši od godina života, pola, telesne težine, promena u težini, osetljivosti na lekove, opšteg stanja organizma, njihovog psihičkog stanja (Greenwood, 2000), ali i vrste napada, kao i tipa epileptičnog sindroma i njihove učestalosti (Stepanović-Petrović, 2014). Temeljan pristup odabiru AEL predstavlja važan faktor, naročito zbog činjenice da u pojedinim slučajevima lečenje epilepsije traje

doživotno (Veličković-Radovanović i sar., 2007). U Tabeli 1.1. su prikazani lekovi izbora za odgovarajući epileptički napad.

Bitno je naglasiti da je primena AEL povezana sa rizicima kod osetljivih grupa kao što su deca, adolescenti i trudnice (Holmes i sar., 2001), zato što mogu inicirati niz neželjenih dejstava poput hepatotoksičnosti, supresije koštane srži, pojave raša, sedacije, ataksije, diplopije, gastrointestinalne smetnje, glaukome, hipohidrozu, vertigo itd. (Kasteleijn-Nolst Trenite i Edelbroek, 1997). Da bi se to sprečilo bitno je analizirati kako pacijent podnosi predviđenu terapiju, kakva mu je terapijska procedura i režim doziranja, kako se pacijentu dodatno ne bi narušio kvalitet života (Gilliam, 2002). Iz tog razloga, neposredno pre uvođenja terapije, proučavaju se sve neophodne laboratorijske analize, ali se i tokom terapije implementira terapijski monitoring kako bi se eliminisala mogućnost pojave neželjenog dejstva (Brown i Holmes, 2001). Međutim, iako se odabiru leka pristupa veoma oprezno, ipak se kod 5-10% pacijenata javlja određena vrsta neželjene reakcije na lek (Kasteleijn-Nolst Trenite i Edelbroek, 1997).

Mehanizam dejstva AEL podrazumeva (Sills, 2015):

1. promenu propustljivosti ćelijske membrane za jone natrijuma i kalcijuma, kalijuma i hlora,
2. aktivaciju gama-aminobuterne kiseline (GABA, tačnije glutamata koji sistetiše GABA preko glutamat karbohidraze) koja je primarni inhibitorni moždani neurotransmiter,
3. uticaj na smanjenje glutamatergičke materije (Stepanović-Petrović, 2014).

Kada je konkretno reč o vrsti lekova koji se primenjuju u terapiji epilepsije, oni se mogu svrstati u (Sung-Pa Park i Soon-Hak Kwon, 2008):

- AEL prve generacije ili prvog izbora,
- AEL nove generacije ili alternativne lekove,
- AEL treće generacije.

Svi danas korišćeni AEL su antikonvulzivni jer deluju isključivo na epileptične napade, suzbijajući njihov početak, ili ih prekidaju ukoliko su već započeti. AEL se uvode u terapiju tek nakon dva ili više evidentiranih epileptičnih napada. Kada je reč o izboru AEL ključan faktor prilikom odabira je efikasnost, bezbednost i podnošljivost, jednostavnost režima doziranja, prisustvo komorbiditeta, ali i cena. Uporedo sa razvojem farmaceutske industrije, razvijala se i spoznaja o samoj bolesti epilepsije, što je uticalo

na način lečenja (Stepanović-Petrović, 2014). Tako su od polovine prošlog veka pa sve do početka devedesetih godina primarni AEL u terapiji bili fenobarbiton, fenitoin, karbamazepin (KBZ) i valproinska kiselina (VPK). U zavisnosti od vrste napada, primenjivana je različita terapija, te su tako za terapiju primarno generalizovanih tonično-kloničnih napada, korišćeni VPK, lamotrigine (LTG) i topiramata. Za lečenje parcijalnih napada najčešće su propisivani KBZ, fenitoin, LTG, okskarbazepin i VPK. Za terapiju apsans napada najčešće su primenjivani VPK i etosukcimid, dok su za atipični apsans, ali i mioklonične i atonične napade pored VPK primenjivani još i LTG i topiramata (Fauci i sar., 2008).

Od devedesetih godina prošlog veka, počinje ekspanzija lekova druge generacije. Prelazak u toku lečenja sa primarne terapije lekovima prve generacije na alternativne lekove, podrazumeva prolazak kroz tranzicionu fazu koju karakteriše terapija maksimalne doze oba leka (Guerrini, 2006), a uspeh terapije isključivo zavisi od individualnih karakteristika pacijenta (Mc Namara, 1999). Otuda ukoliko za pacijenta nisu efikasni lekovi prvog izbora, za lečenje primarno generalizovanih tonično-kloničnih napada koriste se i fenitoin, KBZ, levetiracetam, okskarbazepin, felbamat, pirimidon, fenobarbiton i zonisamid kao lekovi dodatne terapije. Za terapiju parcijalnih napada, koriste se pirimidon, fenobarbiton i felbamat, dok topiramata, levetiracetam, tiagabin, zonisamid i gabapentin deluju u adjuvantnoj terapiji. Za kontrolu apsansnih napada mogu se koristiti i LTG i klonazepam, a za atipični apsans, mioklonične i atonične napade i klonazepam i felbamat (Fauci i sar., 2008). Podsticaj za razvoj alternativnih lekova bila su otkrića u medicini i farmakologiji koja su pokazala da epileptične napade indukuju i ekscitatorni i inhibitorni neurotransmiteri (Stolarek i sar., 1994; Rogawski i Porter, 1990; Löscher i Schmidt, 1994). Osnovna razlika između lekova prve i druge generacije je što su lekovi prve generacije šireg spektra delovanja, drugačijeg mehanizma delovanja, ali i efikasnosti jer imaju veliku interindividualnu varijabilnost, za razliku od lekova druge generacije koji su specifičniji u farmakokinetičkim i farmakodinamičkim osobinama.

Lekovima treće generacije, pripadaju lekovi kao što su retigabin, perampanel, lakosamid i eslikarbazepin. Ovi lekovi još uvek nisu u potpunosti našli primenu, te nema dovoljno podataka o njihovoj efikasnosti u kliničkoj praksi. Njihove farmakokinetičke i farmakodinamičke osobine se još uvek ispituju, pa se zbog toga izbegava šira upotreba ovih lekova (Holmes i Hernandez-Diaz, 2012).

Odluka o izboru leka za terapiju epilepsije, zavisi od velikog broja faktora, kao što su međusobne interakcije AEL sa drugim lekovima, pojava neželjenih efekata i njihov uticaj na adherencu, neadekvatan odabir terapije korelisan sa niskim stepenom adherence. Pored toga uticaj imaju odnos individualnih metaboličkih karakteristika pacijenta sa farmakokinetičkim i farmakodinamičkim osobinama lekova, ali i drugi faktori naročito kada je reč o posebnim grupama pacijenata (deca i adolescenti, žene u reproduktivnom dobu, trudnice, stariji pacijenti, pacijenti sa drugim oboljenjima), kao i razni psihosocijalni faktori (Schachter, 1999). Danas je raspoloživo dvadesetak AEL registrovanih u većini zemalja sveta koji se primenjuju kao monoterapija. Broj mogućnosti njihove primene u dvojnjoj terapiji je veliki, a u politerapiji praktično nesaglediv (Farmakoterapijski vodič, 2011).

Nezavisno od vrste leka koji se primenjuje u terapiji, celokupan sistem lečenja epilepsije podrazumeva postavljanje dijagnoze, a nakon toga pacijentu se uobičajeno preporučuje primena jednog leka (monoterapija) na samom početku lečenja. Osnovni razlozi koji daju prednost monoterapiji su pre svega jednostavnija primena ovog vida terapije, manja toksičnost za pacijenta, manja mogućnost interakcija. Pored toga primećeno je da se ovakav vid terapije redovnije primenjuje od strane pacijenta. Ukoliko se ustanovi da monoterapija ne deluje na suzbijanje i kontrolu epileptičnih napada, pristupa se povećanju doze leka (što ima efikasnost kod 47% pacijenata) ili se doza povećava do pojave dozno-zavisnih neželjenih efekata. Ako se kontrola epileptičnih napada ne postigne ni na ovaj način, u terapiju se uvodi alternativni monoterapijski lek, kojim se uspeh kontrole napada postiže kod dodatnih 13% bolesnika, a uvođenje treće monoterapije povećava efikasnost kod samo dodatnih 1% bolesnika (Stepanović-Petrović, 2014). U slučaju da se napadi i dalje nastave primenjuje se dvojna terapija a dalje se može kombinovati i više AEL (Johannessen i sar., 2009). Veoma je važno prilikom odabira lekova koji se primenjuju istovremeno da oni jedan drugog ne isključuju, već da se postiže aditivni mehanizam delovanja koji bi doveo do suzbijanja pojave napada. Za uspostavljanje uspešne interakcije između različitih AEL, bitno je pratiti njihove farmakokinetičke procese (resorpciju, distribuciju, metabolizam i ekskreciju) (Veličković-Radovanović i sar., 2007).

Osim terapije AEL koji kontrolišu epileptične napade i do 80%, jedan od mogućih vidova lečenja je i operativno (hirurško) lečenje, koje je efikasno naročito kod pacijenata sa mezeitemporalnom epilepsijom temporalnog lobusa, i obično se ovaj vid terapije koristi

za lečenje teških epilepsija dečijeg uzrasta (Stepanović-Petrović, 2014). Pored navedenih sistema lečenja u izvesnim slučajevima efikasnost u kontroli epileptičnih napada ima i alternativna medicina (terapija enzimima, magnezijumom, aromaterapija, homeopatija, meditacija i joga). Isto tako ukoliko pacijenti ne podnose ili ne reaguju na terapiju AEL, prilazi se korišćenju ketogenih dijeta, koje vode permanentnoj ketozi koja igra važnu ulogu u postizanju tarapeutskih efekata. Pored toga, u upotrebi je i vagusni nervni stimulator za lečenje intraktabilnih parcijalnih napada, uz efikasnost za smanjenje napada kod više od 50% pacijenata. Međutim, mora se napomenuti da je stav eksperata da je efikasnost alternativne medicine mnogostruko manja u odnosu na tradicionalni terapijski sistem lečenja, ali može poslužiti kao dodatak u terapiji (Sonnen i sar., 1991).

Da bi se evidentiralo koji način lečenja kod pacijenta ima najviše efekata vrši se procena uspešnosti terapije, i to nakon jednog do tri meseca primene, koja ima za cilj da prati efikasnost smanjenja učestalosti epileptičnih napada, ali i da dijagnostikuje da li su se neželjeni efekti ispoljili. Ukoliko se desi da povećanje doze AEL, do nivoa koji pacijent može da toleriše, ne dovede do željenog terapijskog odgovora, uvodi se drugi lek ili po potrebi se različiti AEL kombinuju. To se postiže tako što se doza prvog leka održava, dok se postepeno uvodi doza drugog leka, i tek kad se dozom drugog leka postigne smanjenje učestalosti pojave epileptičnih napada, bez pojave ozbiljnih neželjenih reakcija, postepeno se obustavlja prvi lek, i kao primarni u terapiji koristi se drugi lek (Stepanović-Petrović, 2014). Lečenje epilepsije traje dugo, nekad 3 godine, a nekad i do kraja života. Prekid terapije se dešava onda kada je period između dva napada duži od 2 godine. Međutim, čak i u ovakvim slučajevima rizik od recidiva je 40%. Primećeno je da postoji korelacija između dužine perioda u kojem bolesnik nije imao napade i opšteg stanja organizma, zato što duži period smanjuje rizik da će se sa prestankom uzimanja lekova ponovo pojaviti napadi. Ukoliko se napadi ipak pojave, to se može manifestovati nizom negativnih posledica po zdravlje pacijenta, čak postoji mogućnost da se u tom slučaju napadi teško drže pod kontrolom uz primenu AEL (Dhillon i Sander, 2004). Faktori rizika koji predviđaju vraćanje napada usled povlačenja AEL i prekida terapije su: početak napada nakon 12. godine, istorija atipičnih febrilnih napada, porodična istorija napada, veliki broj napada (više od 30) pre kontrole ili ukupno više od 100 napada, parcijalni napadi, istorija absans napada, abnormalni EEG tokom tretmana, usporeni EEG pre povlačenja leka, organski neurološki poremećaj, umerena do ozbiljna mentalna zaostalost, povlačenje valproata ili fenitoina (veća stopa recidiva od drugih AEL). Da bi

se to sprečilo izuzetno je važno praćenje lećenja AEL, praćenje opšteg stanja pacijenta, postepeno povlačenje AEL nakon najmanje 6 nedelja, postepeno smanjenje doze 6-12 meseci. Međutim, važnu ulogu ima i stav pacijenta, te je ključan faktor u tome objasniti pacijentu koje su potencijalne posledice prekida lećenja (Stepanović-Petrović, 2014). U daljem tekstu će detaljnije biti opisane karakteristike VPK, KBZ i LTG.

1.2.1. Valproati

Valproati (VPK i natrijum valproat) su antiepileptici širokog antikonvulzivnog spektra, primarno efikasni u prevenciji i lećenju generalizovanih formi epilepsije. Razlog tome su farmakokinetičke osobine leka što se prevashodno odnosi na njegovo produženo delovanje, kontinuiranu resorpciju i održavanje stabilne koncentracije u plazmi (Bondareva i sar., 2004). Upravo zbog toga valproati imaju širok spektar delovanja i efikasnosti i kad je reč o parcijalnim (prosti, složeni, sekundarno generalizovani i mešovite forme napada) i generalizovanim napadima (absans napadi, mioklonični, tonično-klonični i atonični ili akinetični), kao i u lećenju oba tipa epileptičnih napada (Shakir i sar., 1981). Shodno tome razlikuje se i oblik u kom se pojavljuju na različitim tržištima, da li u obliku rastvora ili u obliku tableta sa usporenim oslobađanjem. U odnosu na formulaciju razlikuje se i stepen resorpcije leka, kao i celokupan metabolički opseg hemijskih reakcija u organizmu pacijenta (Johannessen i Johannessen, 2003). U odnosu na druge lekove, imaju povećano dejstvo na kontrolu parcijalnih, sekundarno generalizovanih, primarno generalizovanih, apsansnih i miokloničnih napada. Takođe su veoma efikasni za akutno prekidanje napada u sklopu nekonvulzivnog, a u visokim dozama i konvulzivnog, kao i kompleksnog parcijalnog epileptičkog statusa (Farmakoterapijski vodič, 2011). Važno je navesti da stupaju u interakcije tako što:

- povećavaju koncentraciju fenobarbitona što može dovesti do oštećenja centralnog nervnog sistema (CNS),
- remete vezivanje fenitoina sa proteinima plazme što dovodi do simptoma predoziranja,
- povećavaju koncentraciju primidona što dovodi do sedacije,
- u interakciji sa etosukcimidom menjaju koncentraciju oba leka,
- podstiču dejstvo neuroleptika.

Kad je reč o doziranju valproata, ono je individualno. Terapijsko doziranje za decu je najčešće 10-15 mg/kg dnevno, primenjeno u dve podeljene doze. Postepeno se doza povećava u toku nedelju dana (u intervalu od 2-3 dana) na 20-30 mg/kg dnevno, kojom se kod većine dece postiže zadovoljavajući terapijski efekat. U slučaju da se ne postigne željeni klinički odgovor, doza se može povećati na 35-40 mg/kg dnevno. Za starije osobe i decu stariju od 15 godina terapijsko doziranje iznosi od 20-30 mg/kg dnevno, takođe podeljeno u 2 doze, koje treba uzimati u isto vreme tokom dana, da ne bi došlo do većih oscilacija u koncentraciji leka u plazmi. Inicijalna doza iznosi 15 mg/kg dnevno, i postepeno se povećava za 5-10 mg dnevno, u intervalu od 2-3 dana, do postizanja optimalne doze tokom nedelju dana. Minimalna doza kojom se postiže kontrola konvulzija i redukcija simptoma iznosi 20-30 mg/kg dnevno, uzima se kao pojedinačna doza ili u dve podeljene doze. Ukoliko se kontrola stanja ne postigne ovom dozom, ona se može povećati do 50 mg/kg dnevno. Prilikom povećavanja doze leka važno je kontinuirano određivanje koncentracije leka u krvi, posebno u slučaju nezadovoljavajućeg terapijskog efekta ili sumnje na ozbiljnija neželjena dejstva. Kod starijih osoba i dece starije od 15 godine terapijske koncentracije u plazmi iznose između 40 i 100 µg/mL (<https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-6293-12-001.pdf>).

Kada je reč o doziranju VPK, ne postoji dobra korelacija između koncentracije leka u plazmi i željenog dejstva (Jakovljević i sar., 2010). Kliničkim studijama je utvrđeno, da se maksimalna koncentracija leka u plazmi postiže 9-10 h nakon primene leka, imajući u vidu da je poluvreme eliminacije VPK od 5-20 h, te je u slobodnoj frakciji koncentracija valproata od 5-10%, a u ukupnoj plazmi 50 µg/mL (Katzung, 2004). Vreme za postizanje maksimalnih serumskih koncentracija je odloženo za 3-8 h, zbog svojstva farmaceutsko-tehnološkog oblika. Ravnotežno stanje se postiže nakon 2-3 dana. Početna doza leka je 5-10 mg/kg, dok je doza održavanja od 2000-2500 mg/dan, podeljena u 1-2 doze leka. Kod bolesnika na monoterapiji efekat se postiže dnevnom dozom od 10-20 mg/kg, a kod onih na politerapiji dozom od 30-60 mg/kg. Kod preparata sa produženim oslobađanjem doze bi trebalo da budu više od 8-20%. Da bi se postigla terapijska koncentracija, optimalno je da koncentracija leka u plazmi bude u rasponu od 50-100 µg/mL (Eadie, 1998). Obzirom da je biološka raspoloživost leka od 96-100% (Johannessen i Johannessen, 2003), razlikuje se individualni odgovor pacijenata na serumski nivo valproata (Jakovljević i sar., 2010).

VPK je snažan inhibitor mnogih enzima, i u velikoj meri se vezuje za proteine plazme (90%), te učestvuje u mnogim interakcijama. Naime, nakon resorpcije iz tankog creva, lek deluje na povećanje aktivnosti inhibitornog neurotransmitera gama aminobuterne kiseline (GABA) i smanjenje ekscitatornih neurotransmitera, čime se moduliše permeabilnost ćelijske membrane. Pored navedenog mehanizma dejstva VPK osim inhibiranja GABA-transaminaze i sukcinat semialdehid dehidrogenaze, aktivira glutamat dekarboksilate, kako bi se sprečila razgradnja, i povećala količina GABA-e u presinaptičkim terminalima. Isto tako, VPK smanjuje neurotransmisiju posredovanu ekscitatornim neurotransmiterima (glutamat i aspartat), i tako menja provodljivost natrijumovih i kalijumovih kanala, te u kalijumovim kanalima pojačava hiperpolarizacionu struju kalijumovih jona (Dhillon, Kostrzewski, 2006).

Kada je reč o interakcijama AEL, one imaju veoma važnu ulogu u slučaju pojava nekih neočekivanih promena kliničkog stanja pacijenta, a koje nisu rezultat neadekvatne terapije ili režima doziranja. Nesporno je da određene interakcije kod pacijenata mogu da indukuju promenu režima doziranja, usmerenu ka promeni toksičnih efekata leka. Imajući u vidu da su farmakokinetičke interakcije po svojoj prirodi varijabilne, kod pacijenta je važno uključiti terapijski monitoring, kako bi se evidentirale promene koncentracije leka u plazmi (Veličković-Radovanović i sar., 2007). Monitoring se sastoji od niza analiza koje pre svega obuhvataju ispitivanje funkcija jetre, definisanje preciznog vremena koagulacije krvi, analize nivoa fibrinogena i agregacije trombocita, kao i stanje hormona (Milovanović i Janković, 2009). Na osnovu rezultata navedenih analiza i izmerene koncentracije leka, moguće je korigovati dozu leka, pratiti promene u organizmu i po potrebi u terapiju uvrstiti i neke druge AEL. Farmakokinetički procesi značajni za nastanak interakcija odnose se na resorpciju, distribuciju, metabolizam i ekskreciju. Posmatrajući te procese kod VPK, utvrđuje se da je resorpcija brza, zato što lek maksimalnu koncentraciju dostiže nakon 1-4 h, a poluvreme eliminacije je 15 h (Tanaka, 1999). Takođe, sposobnost brzog vezivanja za proteine plazme povećava potencijal za interakcije u toku procesa distribucije. U potpunosti podleže reakcijama oksidacije i glukuronidacije (Weintraub i sar., 2005). Kroz metabolizam VPK, β - i ω -oksidacijom, dobijaju se 2-propil-2-pentenska kiselina i 2-en-valproinska kiselina koje poseduju antiepileptičnu aktivnost, kada se akumuliraju u plazmi i CNS-u. Imajući u vidu da VPK deluje inhibitorno na mikrozomalne enzime jetre, kroz razne interakcije sa drugim AEL, dolazi i do promena u koncentraciji leka (Veličković-Radovanović i sar.,

2007). Tako na primer, udružena interakcije VPK sa fenobarbitonom, dovodi do povećanja koncentracije fenobarbitona, manifestujući kod pacijenata efekat jačeg sedativnog delovanja. Takođe, primena VPK deluje inhibitorno na metabolizam LTG, fenitoina i KBZ. Primetno je da uvođenje ili povlačenje leka, indukuje kod pacijenata niz neželjenih efekata, od anoreksije, mučnine, porasta telesne težine, do hiperamonijemije, pa sve do oslabljene funkcije pankreasa i jetre. Kod dece mlađe od 2 godine, koja kao terapiju imaju druge AEL i neke neurološke probleme, mogućnost da se takve pojave dese prilikom upotrebe VPK je 1:500, dok kod starijih 1:37000 ukoliko imaju monoterapiju VPK (Stepanović-Petrović, 2014).

1.2.2. Karbamazepin

KBZ je antikonvulzivni lek koji ima veoma široku primenu kod dece, kao i kod odraslih, kada je reč o tonično-kloničnim i parcijalnim napadima, ali je efikasan i kod sekundarno generalizovanih apsans i miokloničkih napada (Brodie i Dicher, 1996; Verrotti i sar., 2009). Kod dece se koristi i za lečenje benigne dečije epilepsije sa Rolandičkim šiljcima (Borowitz, 1996). KBZ predstavlja osnovni konvencionalni AEL koji poseduje dobre i uravnotežene karakteristike, od velike efikasnosti u kontroli napada, dobrih reakcija pacijenata na njega, preko njegove praktičnosti u upotrebi, cene, ali i u tome što ne razvija toleranciju. Njegovo doziranje zavisi od težine epileptičnog oboljenja, ali i celokupnog opšteg stanja pacijenta.

Terapijske koncentracije leka u krvi se kreću između 17-51 $\mu\text{mol/L}$ (Jovićević i sar., 2002). Međutim, za odrasle pacijente koji prvi put uzimaju lek doze se kreću od 800-1200 mg/kg na dan, uz mogućnost permanentnog menjanja doze, što je korelisano sa celokupnim stanjem epilepsije kao oboljenja, njenog napredovanja, ali i mogućnosti kontrole. Tako na primer, kod pacijenata na politerapiji ili kod onih sa razvijenom autoindukcijom enzima efekti se postižu dozom od 14-20 mg/kg na dan (Farmakoterapijski vodič 2011). Kada je reč o deci, zbog njihovog bržeg metabolizma i većih vrednosti volumena distribucije, poželjno je započeti terapiju sa minimalnim dozama (100 mg dnevno). Zatim dozu treba povećavati za 100 mg svakih 7 dana, do prosečne doze od 400-600 mg kod dece do 10 godina, odnosno 600-1000 mg kod dece do 15 godina (<http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/pil/515-01-00388-14-001.pdf>). Ukoliko postoji potreba za tim, moguće je dozu povećavati i bržim tempom, ali se tada

povećava i verovatnoća pojave neželjenih dejstava. Kada se nakon određenog perioda (4 nedelje) postigne optimalna koncentracija leka u plazmi, treba proceniti potrebu za povećanjem doze leka, zato što se usled autoindukcije metabolizma smanjuje koncentracija leka u krvi i mogu se pojaviti napadi. Ukoliko se napadi pojavljuju, te je neophodno koristiti doze leka veće od 1000 mg, onda se KBZ primenjuje u 3 ili 4 dnevne doze. Bez obzira na koncentraciju leka, maksimalna doza koja može da se apsorbuje (od 90-100%) za 24 h je od 20-35 mg/kg (Farmakoterapijski vodič, 2011). Ravnotežno stanje se postiže nakon 2-4 dana kod dece i 7-12 dana kod odraslih pacijenata (https://www.questdiagnostics.com/testcenter/testguide.action?dc=WP_DrugHalfLife). Step en vezivanja KBZ za proteine plazme je 75-80% (<https://basicmedicalkey.com/carbamazepine/>). Zbog skraćenog poluvremena eliminacije leka (autoindukcija), broj neophodnih dnevnih doza, je od 3 ili više (izuzev kod farmaceutsko-tehnoloških oblika sa usporenim oslobađanjem leka), čime se potencijalno smanjuje aderenza (Jovićević i sar., 2002). Naime, poluvreme eliminacije jedne doze leka je približno 55 h, nakon čega se ponavlja doza leka, što dovodi do autoindukcije i skraćenja poluvremena eliminacije na 5-26 h (Dhillon, Kostrzewski, 2006).

Mehanizam dejstva KBZ postiže se preko blokade voltažno-zavisnih natrijumovih kanala, čime se produžava vek inaktivacije i tako direktno smanjuje ulazak natrijumovih jona u ćeliju, na način koji onemogućava proticanje tetaničkih salvi akcionog potencijala duž aksona, ne remeteći normalno sprovođenje akcionog potencijala duž aksona. Otuda ukoliko je membrana depolarizovana (što i jeste karakteristika epilepsije) i akcioni potencijal veći, jača je i aktivnost leka (<http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/pil/515-01-00388-14-001.pdf>). Imajući u vidu da je KBZ moćan induktor mikrozomalnih enzima jetre, pre svega izoenzima CYP3A4 i da ispoljava značajnu interakciju sa drugim lekovima, direktno na taj način utiče na metabolizam drugih lekova, ali i na sopstvenu aktivnost zato što je deo aktivnosti KBZ posredovan interakcijom sa adenzinskim i acetiholinskim receptorom (Farmakoterapijski vodič, 2011). Kada je konkretno reč o interakciji KBZ sa drugim lekovima, mora se napomenuti da se ishod interakcije ne može predvideti, jer uvek će ili remetiti kontrolu napada ili povećati toksičnost leka. Tako na primer, u interakciji sa fenobarbitonom, difenilhidantoinom i VPK, snižava njihove koncentracije i smanjuje efikasnost jer indukuje mikrozomalne enzime. Sa druge strane, VPK inhibira razgradnju KBZ-10,11 epoksida čime se poveća toksičnost leka (Jovićević

i sar., 2002). Takođe, povećane koncentracije cimetidina, propoksifena, dekstropropoksifena, eritromicina, izoniazida, troleandromicina i donazola, inhibiraju aktivnost mikrozomalnih enzima i tako utiču na metabolizam KBZ (Stepanović-Petrović, 2014).

Na osnovu veoma nepovoljnih farmakokinetičkih osobina, da KBZ u velikoj meri remeti svoj metabolizam, ali i metabolizam drugih supstanci, manifestuju se značajni efekti KBZ. Jedna od veoma važnih osobenosti je da podstiče snižavanje koncentracije tireoidnih hormona, i to tiroksina, slobodnog tiroksina i trijodtironina (Deda i sar., 1992; Zhang i sar., 2016), dok sa druge strane nema efekta na tireostimulirajući hormon koji ostaje u homeostazi (Standjord i sar., 1981). Međutim, postoje i studije koje dokazuju da je kod malog broja pacijenata pronađeno da KBZ može da dovede i do povećanja koncentracije tireostimulirajućih hormona (Verrotti i sar., 2009; Isojärvi i sar., 1992). Dakle, osim što podstiče promene u metabolizmu, KBZ utiče i na, proteinsku strukturu i gensku replikaciju, što rezultuje promenama u koncentraciji hormona, i to kod nekih pacijenata za veoma kratko vreme nakon uzimanja leka (Isojärvi i sar., 2001; <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA165817070>).

Iako postoji niz negativnih osobenosti u vezi sa karakteristikama KBZ, on i dalje predstavlja AEL izbora za lečenje bolesnika sa parcijalnim i sekundarno generalizovanim napadima.

1.2.3. Lamotrigin

LTG je antiepileptik koji se nalazi u obliku tableta i orodisperzivnih tableta sa i bez mogućnosti produženog oslobađanja, različite jačine, a samim tim i širokim spektrom farmakokinetičkih i farmakodinamičkih osobina. Kao veoma efikasan lek, LTG se koristi kao AEL prvog izbora, kada je reč o monoterapiji ili kao adjuvantni lek u politerapiji kada ostvaruje interakcije sa dva ili više AEL. Indikovani su u kontroli parcijalnih napada, generalizovanih napada, apsansnih (Matsuo, 1999), ali i klonično-toničnih napada (Fitton i Goa, 1995) i udruženih sa *Lennox-Gaustaut*-ovim sindromom (Motte i sar., 1997). Pored navedenih, utvrđeno je kroz studije da LTG ima veoma efikasno dejstvo kod pacijenata sa refraktornim parcijalnim epileptičnim napadima jer smanjuje učestalost napada (Treiman, 2010), ali i poboljšava kvalitet života pacijenata tako što utiče na stabilizaciju raspoloženja (Hahn i sar., 2004), povoljan mentalni status, afirmativne

kognitivne efekte i poboljšanje sposobnosti koncentracije (Smith i sar., 1993). Iako ima nešto višu cenu od prethodno navedenih AEL, i predstavlja lek relativno novijeg datuma, ipak je AEL izbora zbog širokog spektra delovanja (Farmakoterapijski vodič, 2011).

Terapijske dnevne doze LTG imaju individualna variranja u odnosu na uzrast ili starost pacijenta, opšte stanje organizma i učestalosti pojave epileptičnih napada, kao i primenjene komedikacije. LTG se uvodi polako, kako bi se smanjila verovatnoća pojave neželjenih efekata. U slučaju monoterapije početna doza je 50 mg, dok u slučaju politerapije 25 mg. Doze održavanja su od 100-200 mg/ dnevno. Ono što je specifično za terapijsko doziranje LTG je postojanje 3 šeme u zavisnosti od toga da li je reč o monoterapiji, terapiji sa inhibitorom metabolizma, ili sa induktorom metabolizma. Najsporiya šema podrazumeva primenu leka u dozi od 0,1-0,2 mg/kg telesne mase kod dece (Farmakoterapijski vodič, 2011). Tačnije, kod pacijenata koji su stariji od 13 godina, kod kojih se LTG primenjuje u monoterapiji, dnevna doza leka je od 100-200 mg, dok kod pacijenata mlađih od 13 godina, preporučena dnevna doza leka iznosi od 1-10 mg/kg (<https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-03849-16-001.pdf>).

U terapiji odraslih pacijenata, primenjuje se 200 mg po danu, i to jednom dnevno ili u dve podeljene doze, a kada se u terapiji koristi sa induktorima glukuronidacije LTG, onda preporučena dnevna doza iznosi 300 mg/dnevno posmatrano za period do 6 nedelja (<https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-03849-16-001.pdf>). Kada se LTG koristi sa induktorima mikrozoimnih enzima jetre, dnevna doza leka za odrasle pacijente se kreće do maksimalno 15 mg/kg (Matsuo i Riaz, 2009). Maksimalna doza leka pri primeni sa VPK je kod dece 1-5 mg/kg, a kod odraslih 400-500 mg dnevno. Princip doziranja podrazumeva permanentno povećavanje doze (na 2 nedelje) sve dok se ne postigne doza od 1-5 mg/kg za decu, ili 100 mg za odrasle. Da bi se postigle ove doze, u proseku je potrebno od 2 do 4 meseca. Zatim ide povećanje doze za 25-50 mg na 2 nedelje do uspostavljanja terapijskog dejstva. Za pacijente starije od 65 godina, nema promena u doziranju leka u odnosu na doze za odrasle pacijente (Farmakoterapijski vodič, 2011).

U odnosu na farmakokinetičke osobine, smatra se da lek ima biološku raspoloživost od oko 98%, što govori u prilog njegovog brzog resorpciji i efektivnosti. Eksperimentalno je utvrđeno da nakon peroralne primene leka, LTG postiže maksimalnu koncentraciju u plazmi nakon 1-3 h kod odraslih, odnosno 1-6 h kod dece. Veoma specifična osobina je što lek ima mogućnost da se uz pomoć enterohepatičnog ciklusnog kretanja ponovo

pojavi u plazmi 4-6 h nakon primene (Chen i sar., 1999). Poluvreme eliminacije kada se koristi u kombinaciji sa enzimskim induktorima (KBZ) je 15 h, a sa inhibitorima oko 60 h (VPK). Ravnotežno stanje se postiže nakon 3-10 dana (https://www.questdiagnostics.com/testcenter/testguide.action?dc=WP_DrugHalfLife). Stepenn vezivanja LTG za proteine plazme je 55% (<https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/lamotrigine>).

Mehanizam dejstva LTG je sličan kao i kod valproata, tako što depolariše anjonsko-katjonske kanale na membrani neurona i direktno sprečava oslobađanje ekscitatornih neurotransmitera (Matsuo, 1999; Culy i Goa, 2000). Naime, inhibicija voltažno-zavisnih natrijumovih kanala omogućava vezivanje na drugo receptorsko mesto natrijumovog kanala sa izazivanjem dozno zavisnog bloka sprovođenja tetaničkog impulsa. Efekat inhibicije je stabilizacija ćelijske membrane i smanjeno sinaptičko oslobađanje ekscitatornih aminokiselina sa smanjenom stimulacijom postsinaptičkog neurona (Farmakoterapijski vodič, 2011). Osim na membranskom nivou, LTG prolazi i krvno-moždanu barijeru, te su evidentirane njegove koncentracije i u mozgu i u serumu, čime se dodatno objašnjava njegova efikasnost (Meyer i sar., 1999). Takođe, identifikovane su izvesne koncentracije i u placenti, gde nije utvrđeno da LTG ima teratogeni karakter (Cunnington i Tennis, 2005).

Uprkos navedenim manama, LTG je potvrdio efikasnost kod bolesnika sa dijagnozom epilepsije, nezavisno od pola i starosti. Jednostavne je primene, i pomaže u održavanju normalnog kvaliteta života.

1.3. Neželjena dejstva antiepileptika

Epilepsija je poremećaj sa dalekosežnim posledicama koje mogu direktno ili indirektno narušiti fizičko, psihičko i emocionalno zdravlje pacijenta, njegove socijalne interakcije, ali i obrazovne i stručne mogućnosti, kao i celokupan kvalitet života. Da bi se sačuvao integritet ličnosti samog pacijenta i njegovih životnih normi, u kontroli epilepsije koriste se lekovi koji imaju za cilj da omoguće aktivan i normalan život. Imajući u vidu da je statistički utvrđeno da je rizik od smrti među osobama sa epilepsijom dvostruko veći u odnosu na osobe bez epilepsije, izuzetno je važno pacijentima odabrati odgovarajuću terapiju, koja bi im kontrolisala epileptične napade, ali i sve prateće opasnosti pre, za

vreme i posle napada. U tu svrhu se najviše koriste AEL koji su kod 60-70% pacijenata, veoma efikasni i predstavljaju primarnu terapiju (Mei i sar., 2006). Međutim, ovi lekovi kod određenog procenta pacijenata mogu da indukuju niz različitih manifestacija, koje spadaju u domen neželjenih dejstava, i veoma često zahtevaju promenu terapije, smanjenje doze leka ili u krajnjem slučaju potpuni prekid primene AEL.

Neželjena dejstva "predstavljaju svaku neželjenu, neočekivanu ili očekivanu posledicu leka, primenjenog u uobičajenoj dozi i na propisan način u terapijske, profilaktičke i dijagnostičke svrhe" (Jelenković, 2002). Za bolje razumevanje ovog pojma, važno je na ovom mestu definisati i pojmove neželjeni događaj i neželjena reakcije na lek. Naime, neželjena reakcija na lek odnosi se na štetnu i nenamernu reakciju koja se pojavila pri primeni uobičajene doze leka, dok neželjeni događaj podrazumeva neželjeno iskustvo koje se dogodilo u periodu primene leka i za koje uzročno-posledična veza ne mora da bude dokazana (Pravilnik o načinu prijavljivanja, prikupljanja i praćenja neželjenih reakcija na lekove, član 2).

Neželjena dejstva se u velikoj meri razlikuju od leka do leka. Otuda je izuzetno važno pre primene terapije izvršiti temeljna klinička ispitivanja i utvrditi uzročno-posledičnu vezu stanja pacijenta i karakteristika leka, zato što je dokazano da AEL mogu ispoljiti različita neželjena dejstva kod različitih pacijenata. Pored individualnih razlika koje neželjeni događaji imaju na pacijente, postoji zajednički stav da sva neželjena dejstva AEL imaju značajan uticaj na kvalitet života i doprinose da terapijski tretman ima neuspeh kod velikog broja pacijenata. Upravo zbog toga, prilikom određivanja terapije, potencijalna neželjene reakcije leka mogu često predstavljati i odlučujući faktor u izboru leka u terapiji epilepsije (Perucca i Meador, 2005). Podaci pokazuju da je procenat pacijenata kod kojih se pojavljuju negativne i neželjene reakcije oko 25%, gde je primećeno da AEL remete, narušavaju ili menjaju kvalitet života kako samih pacijenata, tako i njihove uže, ali i šire okoline, prvenstveno porodice, prijatelja, rodbine, ali i celokupne socijalne sfere (De Kinderen i sar., 2014).

Bilo da je reč o konvencionalnim lekovima, ili savremenim lekovima koji još uvek nisu detaljno ispitani, primenjeni u monoterapiji ili politerapiji, za svaki AEL vezuje se niz neželjenih reakcija, koja mogu nastati odmah po primeni terapije, par nedelja kasnije, ili godinama kasnije nakon redovne terapije AEL. Osnovni okidači mogu biti povećane doze leka, promena terapije, promena opšteg stanja organizma, ili napredovanje drugih bolesti od kojih pacijent boluje, što ujedno povećava toksičnost AEL. Ujedno, važno je naglastiti

da svaki od navedenih AEL u prethodnom tekstu, ulazi na fiziološko-hemijskom nivou u razne interakcije sa drugim lekovima, menjajući tako svoju koncentraciju, efektivnost i opseg delovanja. Pored toga, ovi lekovi imaju sposobnost da menjaju i farmakokinetičke i farmakodinamičke osobine drugim lekovima sa kojima ulaze u oksidoreduktivne reakcije u procesu vezivanja za proteine plazme ili u procesu metabolizma leka, čime se dodatno usložnjava spektar pozitivnih i negativnih dejstava (Jovićević i sar., 2002).

Pored navedenih promena, niz neželjenih reakcija se manifestuje u kožnom sistemu, zatim u načinu funkcionisanja kardiovaskularnog sistema, takođe i u poremećaju seksualnih i reproduktivnih funkcija, urinarnog trakta, gastrointestinalnog trakta i celokupnog sistema organa za varenje, nervnog sistema, endokrinog sistema, mišićnog sistema, imunog sistema, čulnog sistema, ali i psihičke slike pacijenata, kao i načina njihove percepcije stvarnosti i okruženja.

Imajući u vidu da se neželjeni događaji mogu javiti i pri veoma niskim koncentracijama leka, važno je istaći da je nužno pre konačne primene terapije, detaljno ispitati sve faktore koji bi mogli da usmere lečenje u negativnom pravcu, i na taj način dodatno naruše zdravlje pacijenta. Sa druge strane, postoje i situacije gde se neželjeni događaji javljaju kada se pacijentu povećaju doze leka, što obično prati pojava kožnih osipa, alergije, edema, vrtoglavice, nesvestice, sedacije, pospanosti, mučnine, groznice, povraćanja, strabizma, ataksije, zamagljenog vida, itd (Jovićević i sar., 2002). Isto tako, bez obzira koji su uzroci nastanka neželjenih reakcija, razlikuje se i dužina njihovog trajanja. U nekim slučajevima oni su kratkotrajni i javljaju se u periodu dok se organizam ne navikne na novu dozu leka i stvori toleranciju na istu, dok u drugim slučajevima imaju trajniji karakter što zahteva promenu režima doziranja ili vrste AEL.

Na osnovu navedenih različitih parametara postoji klasifikacija neželjenih dejstava AEL (Tabela 1.2).

Neželjene reakcije tipa A podrazumevaju akutne reakcije koje daju naznaku pacijentu da korišćeni lek ili doza leka nije odgovarajuća i povezane su sa glavnim mehanizmom delovanja leka. Negativne manifestacije mogu da se promene ili u potpunosti nestanu tokom vremena ili usled promene terapije. Najčešće ove reakcije uključuju pospanost, vrtoglavicu, umor, ataksiju i kognitivna oštećenja, zatim glavobolje, hiponatrijemiju, insomniju, gastrointestinalne probleme i diplopiju, što u 63% slučajeva direktno remeti kvalitet života i narušava sprovođenje svakodnevnih aktivnosti. Specifično je da ovaj tip

neželjenih reakcija ima uticaj i na pažnju i pamćenje, što je od suštinskog značaja za obavljanje poslova koji su vezani za brzinu, budnost ili učenje (Perucca i Meador, 2005).

Tabela 1.2. Klasifikacija neželjenih dejstava izazvanih antiepilepticima (Perucca i Meador, 2005)

TIP A	Neželjena dejstva leka su u vezi sa poznatim primarnim ili pomoćnim mehanizmom delovanja leka i regulisani su koncentracijama leka
TIP B	Neželjena dejstva leka nastaju idiosinkratski, u vezi sa individualnim karakteristikama (imunološke, genetske ili druge prirode)
TIP C	Neželjena dejstva leka nastaju kao rezultat dugoročnih (hroničnih) ili odloženih efekata
TIP D	Neželjena dejstva leka nastaju kao druga generacija efekata (npr. teratogenost) i kancerogeni efekti
TIP E	Neželjena dejstva leka nastaju kao rezultat neželjenih interakcija lekova

Neželjena dejstva tipa B su ona koja nisu u vezi sa glavnim mehanizmima delovanja AEL i nastaju kao rezultat individualnog odgovora pacijenta na lek, što zavisi od imuniteta, genetike ili drugih mehanizama. Primeri idiosinkratskih neželjenih efekata su pojava *Stevens-Johnson*-ovog sindroma, toksičnosti jetre, aplastične anemije, glaukoma i raša (Perucca, 2001). Pojava ovog tipa neželjenih dejstava je daleko ređa nego tip A i uglavnom se javlja tokom prvih nekoliko nedelja ili meseci terapije.

Neželjena dejstva tipa C nastaju nakon dužeg perioda primene određenog AEL, u periodu od nekoliko meseci do nekoliko godina. Neželjene manifestacije podrazumevaju pojavu rahitisa i osteomalacije, zatim promenu telesne težine, povećanje rizika od nastanka dijabetes melitusa ili srčanih bolesti, pojavu policističnih jajnika, gingivalne hiperplazije, gubitka kose, nefrolitijazisa, kao i nedostatak vitamina D (Perucca i Meador, 2005).

Tip D podrazumeva neželjena dejstva druge generacije, što se odnosi na potomstvo nakon prenatalne izloženosti. Ovaj tip dejstava dovodi do smrti fetusa, kongenitalnih

malformacija, raznih dizmorfizama, ali i postnatalnih razvojnih i kognitivnih promena novorođenčeta (Perucca i Meador, 2005).

Tip E obuhvata neželjene reakcije koje su rezultat interakcija među lekovima. Procenjuje se da 6% svih neželjenih manifestacija potiče od interakcije lekova (Patsalos i sar., 2002). Studijama je utvrđeno da veći potencijal za manifestovanje neželjenih dejstava imaju tradicionalni AEL pri istovremenoj upotrebi sa lekovima za lečenje drugih bolesti od kojih pacijent boluje, za razliku od novijih koji nemaju te izražene osobine (Perucca i Meador, 2005).

Ukoliko neželjene reakcije nastaju usled povećanja doze leka, obično se evidentiraju kao određene distonične reakcije, srčane aritmije, hipotenzija, anemija, diplopija, hiponatrijemija, trombocitopenija, pankreatitis, hepatotoksičnost. Pored ovih manifestuju se i agranulocitoza, vertigo, ataksija, nistagmus, dizartrija, pad potencije, pojava policističnih jajnika, teratotoksičnost, somnolencija, koma, hiperaktivnost, depresija, suicidalno ponašanje, oslabljene kognitivne funkcije, poremećen mentalni i psihofizički razvoj itd (Aronson, 2002).

Među najčešćim neželjenim reakcijama, koje su evidentirane kod svih AEL, u okviru kožnog sistema izdvajaju se alergijske reakcije (osipi), a mogu se javiti i ekfolijativni dermatitis, nekroliza i edemi. Kada je reč o krvnom sistemu, neželjene reakcije se manifestuju kroz megaloblastnu anemiju, agranulocitozu, trombocitopeniju, ali i promene poput vrtoglavice, pojava modrica, kao i određene infekcije koje su usko korelisane sa kardiovaskularnim sistemom. Manifestacije koje obuhvataju nervni sistem, podrazumevaju promene u ponašanju i percepciji stvarnosti, usled čega se kod pacijenata primećuje letargičnost, pospanost, dremljivost, ili potpuno suprotno-hiperaktivnost, ekstremni neregulisani pokreti, ishitrene reakcije, poremećaji u pamćenju, poremećaji u govoru i pokretima očiju. Pored toga karakteristične su i pojave konfuznih stanja, depresivnih stanja, anksioznosti i hipersenzitivnosti. Veoma je važno naglasiti da postoji posebna antiepileptična hipersenzitivnost, koja se karakteriše pojavom otoka na licu i telu, zatim limfadenopatijom, groznicom, poremećajima funkcije jetre (uvećanje jetre i povećan nivo transaminaza), ali i poremećajima zgrušavanja krvi. U izvesnim slučajevima mogući su i fatalni ishodi indukovani antiepileptičnim hipersenzitivnim sindromom. Pored nabrojanih promena, ostali efekti koji se ubrajaju u neželjene reakcije i izostanak terapijskog dejstva AEL su i hepatitis, holestaza, hipotenzija, rahitis,

osteoporoza, kao i poremećaji telesne težine (povećanje i smanjenje) koji korelišu epilepsiju sa problemom gojaznosti (Aronson, 2002).

Važno je navesti da je pojava neželjenih reakcija veća kada je reč o politerapiji, nego u slučaju monoterapije i to, prilikom upotrebe dva AEL procenjeno je da je procenat pojave neželjenih reakcija 35%, u slučaju korišćenja tri leka 30%. Kada je reč o monoterapiji utvrđeno je da preko 60% pacijenata nema nikakve neželjene reakcije. Od pacijenata koji su na monoterapiji i identifikovana su im neki neželjeni efekti, utvrđeno je da 25,3% pacijenata ima samo jednu neželjenu reakcije, 30% više od jedne, a 44,7% pacijenata nema nikakva neželjena dejstva. Veoma specifično je da u slučaju monoterapije nije zabeležen slučaj pacijenata koji imaju više od 3 neželjene reakcije (Jovićević i sar., 2002).

Usled nastanka neželjenih reakcija na AEL, dodatno se stanje pacijenta može pogoršati ukoliko pacijent pati od teških i dugotrajnih bolova, ima problema sa disanjem, bubrežima i jetrom, pati od porfirije, ima alergije na neke od sastojaka AEL ili problem intolerancije na laktozu, kao i probleme mentalne i psihičke prirode, u šta spadaju i problemi zavisnosti.

1.3.1. Faktori rizika koji utiču na razvoj neželjenih dejstava AEL

Na pojavu neželjenih reakcija utiče više faktora, koji mogu delovati pojedinačno ili u interakciji sa drugim faktorima. Najčešći uzroci nastanka neželjenih reakcija na lek su genetičke promene, razne infekcije ili upotreba lekova za lečenje pridruženih bolesti, što je rezultat imunoloških i farmakoloških specifičnosti. Faktori koji uzrokuju farmakološka neželjena dejstva uključuju dozu, formulaciju leka, farmakokinetičke ili farmakodinamičke promene i interakcije lekova. Pored genetičkih, farmakoloških i imunoloških karakteristika, koje predstavljaju važne okidače za nastanak epilepsije i razvoj neželjenih efekata, Torpet i saradnici (2004) sugerišu i postojanje nepoznatih faktora koji mogu da igraju važnu ulogu u razvoju neželjenih dejstava. Isto tako, kroz stručnu literaturu postoje stanovišta da su neki faktori rizika isti za sva neželjena dejstva kod različitih terapijskih klasa lekova, dok su drugi individualno specifični (Evans, 2005). Pored navedenih osobenosti, mora se napomenuti da nagli prekid terapije ili promena doze leka, takođe može biti faktor rizika u razvoju neželjenih dejstava na određene lekove, što je naročito izraženo među starijom populacijom pacijenata koji imaju epilepsiju. Isto tako, neželjena dejstva mogu biti uzrokovana greškama u

proizvodnji, snabdevanju, propisivanju, primeni lekova. Navodi se da nemar pacijenata dovodi u 18% slučajeva do neželjenih dejstava (Leape i sar., 1991).

Osim već navedenih rizika, smatra se da ključne faktore za razvoj neželjenih reakcija čine starost, pol, upotreba više lekova, stanje bolesti, istorija neželjenih dejstava ili alergija kako na primenu AEL tako i na primenu drugih lekova, doze leka, karakteristike leka (farmakokinetičke i farmakodinamičke), genetski faktori, ali i društveni faktori, zatim bolest koja se odnosi na faktore rizika ili je u vezi sa faktorima itd.

Starost je veoma važan faktor koji utiče na pojavu neželjenih dejstava, iz razloga što stariji pacijenti imaju višestruke zdravstvene probleme te uzimaju više lekova, koji u interakciji sa AEL mogu da indukuju visok rizik za pojavu neželjenih dejstava. Pored starijih pacijenata, koji već imaju poremećenu i narušenu metaboličku homeostazu, pod velikim rizikom su i novorođenčad i odojčad, zato što njihova sposobnost da metabolišu AEL nije u potpunosti procenjena. Razlog može biti nedovoljno razvijena funkcija bubrega, zatim fiziološka hipoalbuminemija, veoma nizak nivo telesnih masti, povećani su im i anestetički efekti zbog nepotpuno formirane krvno-moždane barijere, što uvećava predispozicije za hipotenziju, zbog nereguliranih srčanih aktivnosti i nezrelih baroreceptora (Pellicer i sar., 2009; Alomar, 2014). Sličan problem evidentiran je i kod starijih pacijenata kod kojih jetra gubi sposobnost da metaboliše lekove, a uz to dolazi do smanjenja sadržaja vode u organizmu, a povećanja količine masti. Zbog ovih osobina lekovi se akumuliraju u organizmu starijih osoba brže, što sa jedne strane produžava dejstvo leka, a sa druge strane indukuje neželjena dejstva. U odnosu na navedene probleme, podaci pokazuju da su neželjena dejstva tipa A češća kod starijih osoba (85,9%), a tip B reakcije su češće kod mlađih odraslih pacijenata (35%) u odnosu na druge starosne grupe (Klotz, 2009).

Pol pacijenata je važan faktor jer biološke razlike između muškaraca i žene, koje se odnose na anatomske i fiziološke razlike poput telesne težine, građe, načina funkcionisanja gastrointestinalnog trakta, metabolizma jetre i renalne funkcije, mogu biti faktori za nastanak neželjenih reakcija. Žene u odnosu na muškarce imaju manju telesnu težinu i veličinu organa, više masnog tkiva, drugačiju pokretljivost organa za varenje i manju brzinu glomerularne filtracije. To su parametri koji korelišu sa farmakokinetičkim i farmakodinamičkim osobinama lekova, uključujući osobine resorpcije, distribucije, metabolizma (preko izoenzima CYP3A4) i ekskrecije (Klotz, 2009). Pored navedenih, evidentirane su i razlike između muškarca i žene u okviru srčanih i psihijatrijskih

zdravstvenih problema, kojima su sklonije žene. Isto tako neželjena dejstva mogu biti indukovana i problemima u menstrualnom ciklusu, trudnoći ili celokupnom reproduktivnom sistemu prevashodno žena, ali i muškaraca. Kada je reč o trudnoći, bitno je naglasiti da lekovi koji se koriste tokom trudnoće mogu uticati negativno i na plod, čime se može ugroziti i zdravlje majke i bebe, kao i normalan morfološki, psihički i kognitivni razvoj (Cunnington, Tennis, 2005). Smatra se da se efekat lekova svakog trimestra razlikuje u zavisnosti od stepena fetalnog razvoja. Primetno je da najintenzivnije neželjene reakcije na lek nastaju kada se lekovi primenjuju tokom prvog trimestra trudnoće, kada se formiraju organi fetusa. Kada se lekovi uzimaju tokom drugog i trećeg trimestra, neželjena dejstva se manifestuju kod novorođenčadi (od rođenja do 1 meseca) ili odojčadi (1 mesec do 2 godine) kroz zastoj u rastu, respiratorne probleme, infekcije ili krvarenja (Meloni i sar., 2009).

Pored navedenih, faktori koji mogu dovesti do neželjenih dejstava su i problemi u funkcionisanju bubrega. Svaka promena u bubrežnom profilu (bubrežna insuficijencija) može povećati toksičnost ili smanjiti terapijski efekat leka, što takođe može biti negativna reakcija (Naud i sar., 2008). U skladu sa promenama u metabolizmu, menja se celokupan sistem kretanja leka, te se tako neki lekovi lako resorbuju u krvotok, neki pak i lako distribuiraju pomoću krvotoka, dok drugi ne. Primećeno je da se neki lekovi akumuliraju u jednom delu tela, dok drugi cirkulišu kroz čitavo telo, neki se lako eliminišu, dok drugi ne. Shodno tome, menja se i njihovo delovanje. Usled toga da li se brzo eliminišu ili se akumuliraju u mastima, pa imaju produženo dejstvo, zavisi i indirektni uticaj na pojavu neželjenih dejstava.

Kada je reč o bihevioralnim karakteristikama pacijenta, korišćenje alkohola utiče na metabolizam lekova i time podstiče neželjene reakcije kao što su mučnina, povraćanje, glavobolja, pospanost, nesvestica, gubitak koordinacije, hipotenzija i mnoga druga stanja. Ukoliko je reč o hroničnoj konzumaciji alkohola to može dovesti do oštećenja jetre (ciroza jetre i hepatitis jetre). Isto tako, ako se konkretno posmatra uticaj alkohola na epilepsiju, on indukuje pojavu moždanih oboljenja ili metaboličkih promena koje mogu da izazovu napad (kao što su moždani udar, traumatske povrede mozga, demencija i akutna hiponatremija). Takođe, toksičnost alkohola menja neurotransmiterske puteve što može da modifikuje epileptični prag za pojavu napada. Naravno mora se napomenuti da je rizik za napad, direktno povezan sa dnevnom količinom unosa alkohola (Visée, 2015). Pored alkoholizma, i pušenje može dovesti do niza neželjenih dejstava, prvenstveno jer

predstavlja faktor koji indukuje pojavu kardiovaskularnih oboljenja i malignih oboljenja, zatim menja delovanje mnogih metaboličkih enzima i nervnog sistema (Millichap i Millichap, 2014).

Važni faktori rizika za pojavu neželjenih reakcija su i interakcije AEL sa lekovima koji se primenjuju za lečenje drugih bolesti pacijenta, bilo da je reč o akutnim ili hroničnim bolestima. Interakcije AEL sa drugim lekovima dovode do promena farmakokinetičkih i farmakodinamičkih osobina jednog leka indukovanih drugim lekom, menjajući time dejstvo leka. Time se zahteva promena doze leka, načina primene, trajanje terapije, s tim da se uzimaju u razmatranje i fiziološko-metaboličke karakteristike pacijenata (Heuberger, 2012).

Klinički značajne farmakokinetičke interakcije lekova dešavaju se na nivou resorpcije, distribucije, metabolizama i ekskrecije. Resorpcija se odnosi na oslobađanje leka iz lekovitog oblika, njegovo rastvaranje i prelazak u sistemsku cirkulaciju (Pokrajac, 2012), dok distribucija podrazumeva prenošenja molekula leka do mesta delovanja sistemskom cirkulacijom ili na drugi način. U slučaju da je vezivanje AEL preko 90%, pojava drugog leka sa većim afinitetom može značajno da poveća ili smanji njegovu plazma koncentraciju, što može imati veoma važnu ulogu u nastanku različitih reakcija. Metabolizam lekova su biohemijske modifikacije farmaceutskih supstanci, koje se obično odvijaju putem specijalizovanih enzimskih sistema (Hardman i sar., 2001), otuda metabolizam svakog AEL ima određene specifičnosti i različit potencijal za interakcije sa drugim lekovima. Ekskrecija predstavlja proces uklanjanja leka iz organizma pri čemu ne dolazi do klinički značajnih interakcija AEL. Pregled najvažnijih kliničkih interakcija antiepileptika sa drugim lekovima predstavljen je u Tabeli 1.3.

Tabela 1.3. Pregled klinički značajnih interakcija AEL sa drugim lekovima

(Veličković- Radovanović i sar., 2007).

Prvi lek	Drugi lek	Farmakokinetički proces	Mehanizam interakcije	Farmakodinamički efekat
VPK	antacidi	resorpcija	heliranje	↓bioraspoloživost i koncentracija VPK↓
VPK	kolestiramin	distribucija	vezivanje VPK za kolestiramin jonskom izmenom	koncentracija VPK↓
VPK	cimetidin	ekskrecija	klirens VPK↓	koncentracija VPK↑ toksičnost VPK↑
KBZ	cimetidin	metabolizam	metabolizam KBZ↓ zbog inhibicije	koncentracija KBZ↑, neželjeni efekti↑
KBZ	doksiciklin	metabolizam	indukcija izoenzima CYP 3A4	koncentracija i efikasnost doksiciklina↓
KBZ	kortikosteroidi	metabolizam	indukcija izoenzoma CYP 3A4	smanjena dužina i intenzitet delovanja kortikosteroida
KBZ	makrolidni antibiotici	metabolizam	inhibicija izoenzima CYP 3A4 makrolidima i metabolizam KBZ↓	toksičnost KBZ↑
KBZ	viloksazin	ekskrecija	inhibicija klirensa KBZ	toksični efekti KBZ↑
LTG	antituberkulotici	metabolizam	metabolizam LTG↑	koncentracija LTG↓

KBZ – karbamazepin; LTG – lamotrigin; VPK – valproinska kiselina

Najčešće manifestacije podrazumevaju zatvor, dijareju, umor, slabost, osip na koži, depresiju, anksioznost i mnoge druge simptome koji se dodatno mogu pogoršati oboljenjima bubrega, jetre, kardiovaskularnog sistema, nervnog i endokrinog sistema, ali i usled hroničnog korišćenja alkohola i narkotika (Kalisch i sar., 2011). Kako bi se sprečio dalji razvoj neželjenih reakcija, neophodno je pratiti stanje pacijenta, ispitati sve njegove genetičke, imunološke i farmakološke karakteristike i ukoliko je moguće pronaći terapijske ekvivalente, koji neće indukovati negativne manifestacije kod pacijenta.

1.3.2. Neželjena dejstva valproata

Iako predstavljaju jedan od prvih izbora u lečenju epilepsije, valproati imaju niz neželjenih dejstava, od kojih su neka kratkotrajna i nemaju značajne posledice, dok su sa druge strane neka sa dugotrajnijim karakterom, a otuda i težim efektima kako na samu bolest epilepsije, tako i na celokupno zdravlje pacijenta. Nezavisno od efekta koji se manifestuje, ukoliko se primete bilo kakve promene, izuzetno je važno obratiti se lekaru, kako bi se na vreme reagovalo ukoliko je potrebno da se ukaže medicinska pomoć bilo kakve vrste. Upotreba valproata može izazvati niz negativnih manifestacija od kojih se posebno evidentira njihov loš uticaj na psihološki razvoj, metabolički i endokrini sistem, ali i uticaj na hormonski status u pubertetu i adultnom periodu nezavisno od pola (De Vries i sar., 2007). Prema podacima kojima literatura raspolaže, smatra se da su najučestalije neželjene reakcije valproata tremor (9,3%), gastrointestinalne tegobe (8,9%), pospanost (8,6%), gubitak kose (7,9%), povećanje telesne težine (6,9%), slabost, umor i malaksalost (6,9%), vrtoglavica (4,1%), trombocitopenija (2,9%) i glavobolja (2,7%) (Aronson, 2002).

U skladu sa predmetom istraživanja ove disetacije, detaljnije će se sagledati uticaj valproata na promenu koncentracije tireoidnih hormona. Kroz više studija, je pokazano da valproati utiču i na smanjenje koncentracije tireoidnih hormona (Varrotti i sar., 2001; Attilakos i sar., 2009), čime se remeti homeostaza tireoidnih hormona. Naime, smanjen nivo slobodnog tiroksina (FT4) i slobodnog trijodtironina (FT3) uz nepromenjen ili rastući nivo tireostimulirajućeg hormona (TSH) su otkriveni u više studija sa KBZ, okskarbazepinom i fenobarbitonom (Aggarwal i sar., 2011; Cansu i sar., 2006; Hirfanoglu i sar., 2007; Kafadar i sar., 2015; Turan i sar., 2014;. Verotti i sar., 2009), ali veza između upotrebe VPK i tireoidne disfunkcije i dalje nije razjašnjena. Utvrđeno je

da valproati dovode do nastanka subkliničkog hipotireodizma sa koncentracijom TSH u opsegu od 5-25 mIU/L ili čak i više u odnosu na kontrolnu grupu, uz koncentracije FT3 i FT4 u normalnom rasponu (Aggarwal i sar., 2011; Attilakos i sar., 2009; Aygun i sar., 2012; Cansu i sar., 2006; Castro-Gago i sar., 2007; Hirfanoglu i sar., 2007; Mikati i sar., 2007; Vainionpää i sar., 2004). Druge studije nisu otkrile značajne promene u homeostazi tireoidnih hormona (Caksen i sar., 2002, Specchio i sar., 1985; Tanaka i sar., 1987; Verotti i sar., 2001; Verotti i sar., 2009). Kroz razne studije je utvrđeno da terapija valproatima izaziva značajno povećanje u koncentraciji TSH u odnosu na kontrolnu grupu (Castro-Gago i sar., 2007; Cansu i sar., 2006; Specchio i sar., 1985; Verotti i sar., 2001). Isto tako koncentracija FT3 tokom terapije valproatima može da ostane nepromenjena (Aggarwal i sar., 2011; Aygun i sar., 2012; Caksen i sar., 2002; Verotti i sar., 2009) ili smanjena (Eiris- Puñal i sar., 1999). Pored toga, postoje i studije koje su utvrdile povišenu koncentraciju FT3 u terapijskoj grupi u poređenju sa zdravim pacijentima iz kontrolne grupe (Castro-Gago i sar., 2007). Serumske koncentracije FT4 u nekim studijama se nalaze u granicama normale (Caksen i sar., 2002, Vainionpää i sar., 2004; Verotti i sar., 2009), dok drugi autori evidentiraju znatno niže serumske koncentracije FT4 kod pacijenata koji su na terapiji valproatima uprkos kliničkom eutireoidnom statusu (Aygun i sar., 2012; Castro-Gago i sar., 2007; Doneray i sar., 2012; Hirfanoglu i sar., 2007; Specchio i sar., 1985; Turan i sar., 2014; Yilmaz i sar., 2014). Naime, smatra se da su povišene koncentracije FT3 i TSH povezane sa koncentracijama FT4 koje su u nižem opsegu od normalnog, a da izmenjena funkcija štitne žlezde kod pacijenata na terapiji valproatima nije posredovana aktivacijom autoimunih mehanizama i povećanje nivoa TSH nije kompenzatorni odgovor (Ilić i sar., 2016).

Pored navedenog, razne studije pokazuju da valproati često dovode do povećanja telesne težine (Egger i Brett, 1981; Dinesen i sar., 1984). Korelisano sa povećanjem telesne težine, utvrđeno je da kod odraslih osoba i kod dece postoji veza između upotrebe valproata i pojave hiperinsulinemije (Belcastro i sar., 2013). Primećena je i pojava aplastične anemije, trombocitopenije, mijelodisplazije, osteoporoze, promijelocitoplazmne leukemije, rbdomiolize (Arroyo i De la Morena, 2001), kao i hemoragičnog pankreatitisa (Hirfanoglu i sar., 2007). Takođe, pokazano je da valproati prolaze kroz placentu i izlučuju se putem mleka, te i da na svom putu kroz organizam menjaju metaboličke i endokrine funkcije kod žena. Otuda je primećeno da žene koje u terapiji koriste valproate mogu imati poremećen menstrualni ciklus, pojavu policističnih

jajnika i hiperandrogenizma (Isojärvi i sar., 1993; Harden, 2005), dok je kod muškaraca zabeležen uticaj na steroidne hormone i metabolizam (Rättyä i sar., 2001).

Pored navedenih mogu se pojaviti i određene alergijske reakcije, koje dovode do osipa i otoka celog tela, lica, ali i genitalija i limfnih čvorova. Takođe su opisane i pojave lezija, toksične epidermalne nekrolize, kao i multifornih eritema, plikova i krvarenja na koži oko usana, očiju, usta, nosa i genitalija. Kod malog broja pacijenata pojavljuju se i problemi sa jetrom i pankreasom, dok je nešto veći broj pacijenata koji kao neželjena dejstva terapije valproatima imaju bolove u stomaku, žuticu, gubitak apetita, povećanje frekvencije konvulzivnih napada, depresiju koštane srži, pancitopeniju, dugotrajna krvarenja i pojavu modrica. Može doći i do narušavanja koncentracije, pamćenja i svesti, što direktno dovodi do razvijanja agresivnosti, depresivnosti, hiperaktivnosti, letargije, konfuzije, kao i raznih ekstrapiramidalnih poremećaja, što posmatrano u kontekstu kvaliteta ljudskog života, narušava opšte stanja organizma, ali i normalne životne funkcije (<http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-1710-10-001.pdf>).

Isto tako, primetno je i da ukoliko se uobičajena doza leka koristi duži vremenski period, može dovesti do pospanosti i konfuzije, zatim stanja izmenjene svesti, ali i kome (Jovićević i sar., 2002). Bitno je naglasiti da valproati ulaze u veoma složenu mrežu interakcija sa drugim lekovima, preko čega se direktno menja ne samo koncentraciju drugih lekova, već i oni mogu da indukuju metabolizam valproata, skraćuju mu poluvreme eliminacije, snižavaju koncentraciju i vezane i slobodne frakcije u krvi, čime podstiču nastanak određenih neželjenih dejstava. Imajući u vidu da valproati utiču na povećanje koncentracije fenobarbitona, ona indirektno utiče i na povećanje njegovih sedativnih efekata. Takođe, utiče na metabolizam difenilhidantoina, tako što povećava koncentraciju njegovih slobodnih frakcija koje su toksične. Takva reakcija je poznata i u odnosu valproata i KBZ, koji ukoliko mu se poveća koncentracija u krvi dovodi do akutnih toksičnih reakcija i pospanosti (Jovićević i sar., 2002). Obzirom da valproati stupaju u veliki broj interakcija, iako ne indukuju sopstveni metabolizam, oni u kombinaciji sa KBZ, fenobarbitonom i difenilhidantoinom, i indukuju sistemsku toksičnost. Navedeno indukovano stanje toksičnosti dalje dovodi do problema opadanja kose, zatim mučnine, povraćanja, pankreatitisa, porasta koncentracije amonijaka u krvi, ali i porasta enzima jetre. U izvesnim slučajevima moguća je i pojava hepatotoksičnosti, kao i povećanje telesne težine (Jovićević i sar., 2002).

Pored navedenih neželjenih dejstava utvrđeno je da valproati imaju veoma izraženo i teratotoksično dejstvo, koje se manifestuje kroz razne fetalne malformacije. Studijama je utvrđeno da postoji veza između doze leka i rizika od poremećaja na rođenju. Otuda se smatra da ukoliko je majka izložena dnevnim dozama leka od 740-2417 mg, može doći do patoloških promena kod fetusa (Vajda, 2014), kao što su cerebralna paraliza, progresivno propadanje kostiju, letargija, edem perifernih krvnih sudova, hronična respiratorna acidoza, trombocitopenija i hipoalbuminemija (Weiner i sar., 2013).

Bez obzira o kojoj ispoljenoj neželjenoj reakciji je reč, izuzetno je bitno reagovati na sve promene počev od drhtavice, umora, konfuzije, pospanosti, preko promena u ponašanju, pa sve do problema gubitka sluha, kose, menstrualnog ciklusa, potencije, problema sa bubrezima, jetrom, urinarnim traktom, gastrointestinalnim traktom, imunim i endokrinim sistemom.

1.3.3. Neželjena dejstva karbamazepina

KBZ je vrlo efikasan lek protiv generalizovanih, tonično-kloničnih, jednostavnih i složenih epileptičnih napada, i uglavnom se smatra da on kao AEL, ne izaziva neželjena dejstva kod velikog broja pacijenata. Pored funkcije u kontroli epileptičnih napada, primetno je da KBZ ima pozitivne uticaje na kogniciju (Meador i sar., 1993), ali ipak izaziva i određena neželjena dejstva.

Bez obzira na faktore koji indukuju neželjena dejstva leka, obično se ona povlače nakon prve dve nedelje primene, kada se organizam pacijenta adaptira na lek. Pojava neželjenih dejstava KBZ može ukazati na to da terapija nije adekvatna, i mogu nastati dodatne komplikacije koje bi narušile zdravstveno, socijalno, emocionalno i psihičko stanje pacijenta. Većina promena kod pacijenata je rezultat neodgovarajuće doze leka, te tako ako su početne doze leka prevelike, kratkoročne neželjene reakcije podrazumevaju obično mučninu, suva usta i vrtoglavicu. Sa druge strane, smanjenje doze leka može dovesti s jedne strane do smanjenja efikasnosti leka, ali i sa druge strane do pojave sporednih efekata, izazivajući tako ozbiljne neželjene reakcije, od bolesti jetre, krvnih ćelija pa sve do problema koštane srži. Primarne promene koje su primetne i evidentirane kao neželjene, prilikom korišćenja KBZ u terapiji, su razni oblici alergijskih reakcija, kao što su osipi, otoci, plikovi, crvenila, pojava afti, i perutanje kože, toksična dermalna nekroliza, *Stivens-Johnson-ov* sindrom. Mogu se javiti bolovi u zglobovima i mišićima,

povišena temperatura, poremećaji u testovima krvi i jetre, bronhospazam, žutica, ali i pojava znakova nerвозe, konfuzije i halucinacija. Pored navedenih, eksperimentalno je utvrđeno da pacijenti, prevashodno deca koja su na terapiji KBZ, imaju povećan potencijal za arterosklerozu, povišen HDL i LDL holesterol, ali i promenjen broj ektopičnih otkucaja srca (Mishra i Juneja, 2013). Takođe, odrasli pacijenti koji su u dužem vremenskom periodu (od 2-5 nedelja) tretirani KBZ imaju evidentiranu pojavu leukocitoza i eozinofilije (Werber i sar., 2013). Veoma specifično za KBZ je pojava DRESS sindroma (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), koji dovodi do promena u skeletnom sistemu i to ako se lek koristi u terapiji u periodu od oko 3 meseca (Teng i Tan, 2013). Mora se napomenuti da su evidentirani i slučajevi predoziranja KBZ, što dovodi do pojave akutnih trovanja, distoničnih reakcija, srčane disritmije, hipotenzije, aplastične anemije, granulocitopenije i trombocitopenije, a u koncentracijama od ~22 µg/mL u krvi konstatovani su i smrtni ishodi (Aronson, 2002). Nasuprot tome primetne su i manifestacije poput ataksije, strabizma i nistagmusa i pri koncentracijama od 12 mg/L, čak i manje (Jovićević i sar., 2002).

U okviru dostupne stručne literature navodi se da su pacijenti koji su primenjivali KBZ kao terapiju imali leukopeniju, a da ta pojava nije korelisana sa dozom leka (Arroyo i De la Morena, 2001). Takođe je dokazano da postoji tesna veza između primene KBZ i nastanka trombocitopenije (Tohen i sar., 1991; Ishikita i sar., 1999; Goraya i Viridi, 2003). Zatim postoje i studije koje su pokazale da je pojava anemije i agranulocitoze za 5-8 puta veća nego kod pacijenata koji nisu uzimali KBZ u terapiji (Arroyo i De la Morena, 2001). Primećeno je i da KBZ indukuje taloženje masti u organizmu i samim tim utiče na telesnu težinu pacijenta, i to čak u 25% slučajeva (Isojärvi i sar., 1993). Isto tako može izazvati i neke alergijske dermične promene uključujući osip i crvenilo čitavog tela, zatim mogu se pojaviti određene promene u pigmentaciji kože, primetna je i pojava akni, ćelavost, ali i pojačana maljavost po telu i licu (<http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-00388-14-001.pdf>).

KBZ može uticati i na reproduktivni sistem (pre svega utiče na pojavu steriliteta kod muškaraca i žena, ali i na impotenciju kod muškaraca), dovodi do osteoporoze, kardiovaskularnih promena (zbog nagomilavanja masti u krvi), a primetne su i promene u metabolizmu kostiju, tromboza vena, i promene poput uznemirenosti, izhitrenosti, halucinacija, napada besa, napada depresije, konfuzije) (Harden, 2000; <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-00388-14-001.pdf>). Izuzev

navedenih evidentirana je i pojava reverznog hipotireoidizma (Connacher i sar.,1987), hiponatrijemije i hipoosmolariteta (Jallon i Picard, 2001).

Kada je reč o efektima koje KBZ može imati na reproduktivni sistem, primećeno je još da u nekim slučajevima odrasli muškarci, imaju značajno povećanje luteinizirajućeg hormona i hormon-vezujućeg globulina, dok im se sa druge strane značajno smanjuje koncentracija testosterona i dehidroepiandrosterona. Navedene hormonske promene dovode do toga da pacijenti češće doživljavaju erektilnu disfunkciju, imaju izmenjeni kvalitet sperme i pokretljivosti spermatozoida, ali i smanjenu učestalost seksualnih odnosa. Smatra se da su navedene promene posledica poremećaja u enzimu citohromu P450 što direktno ima uticaj na neurotransmitere i celokupan endokrino-reproduktivni sistem (Reis i sar., 2013).

Ako se navedene promene razmatraju statistički prema učestalosti pojavljivanja, utvrđeno je da se leukopenija, zamor, pospanost, promene enzima jetre, kožne reakcije i vrtoglavice pojavljuju kod više od 1 od 10 osoba. Pojava modrica, krvarenja, pojava raznih otoka duž tela i na licu, kao i problemi sa vidom i celokupnim otolaringološkim sistemom, telesnom težinom i koncentracijom natrijuma u krvi, su promene koje se javljaju kod 1 od 10 osoba. Problemi sa nekontrolisanim i nevoljnim pokretima, drhtanjem, kao i problemi u funkcionisanju gastrointestinalnog trakta su još ređi simptomi evidentirani kod 1 od 100 osoba. Oboljenja limfnih čvorova, teži oblici alergijskih reakcija, bolovi u mišićima i zglobovima, kao i bubrezima, problemi sa krvnim pritiskom i otkucajima srca, pojava lupusa, groznice, halucinacija, konfuzije, kao i raznih psihičkih problema poput agresivnosti, anksioznosti, depresije, ishitrenosti, hiperaktivnosti ili letargije, predstavljaju promene koje se javljaju kod ≤ 1 od 1 000 osoba (<http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-00388-14-001.pdf>).

Prijavlivanjem lekaru ili farmaceutu, bilo kojih od navedenih neželjenih reakcija na lek, ili novih koje nisu navedene, postiže se pre svega kontrola bolesti epilepsije, održavanje stabilnog zdravstvenog stanja pacijenta, ali se i evidentiraju karakteristike leka koje su/nisu bile poznate, čime se na direktan način pomaže u proceni bezbednosti KBZ kao antiepileptika.

1.3.4. Neželjena dejstva lamotrigina

LTG se kao AEL koristi u terapiji parcijalnih i apsansnih napada kod dece od 2 do 12 godina, odraslih osoba i adolescenata počevši od 13. godine života i veoma je efikasan kao blokator moždanih signala, koji predstavljaju okidač za manifestaciju epileptičnih napada. Za ovaj AEL, kao i za prethodno analizirane, važi pravilo da efekat koji postiže u pozitivnom ili negativnom smislu zavisi od doze leka koja se primenjuje. Isto tako, da bi lek razvio svoje primarno dejstvo, neophodno je temeljno i detaljno sagledati celokupno stanje pacijenta, sa posebnim fokusom na to da li pacijent već ima neku alergijsku reakciju i ozbiljne promene na koži i telu, probleme sa jetrom i bubrežima, bipolarnim poremećajem, kao i raznim drugim psihičkim i zdravstvenim problemima.

Uporedo sa pozitivnim efektima LTG, kod određenog broja pacijenata manifestuju se i neka od neželjenih dejstava koja su indukovana primenom LTG i to prvenstveno u slučajevima kada lekar proceni da je potrebno povećati dozu leka do postizanja stabilne doze održavanja. Bilo da je reč o korišćenju leka u mono ili politerapiji, kroz više studija su evidentirane neurološke, dermatološke, ali i gastroenterološke promene koje su ishod depolarizacije voltažno-zavisnih natrijumovih/kalijumovih kanala. Najpre se izdvaja povezanost primene LTG i pojave neutropenije, trombocitopenije, anemije i širenja fatalnih intravaskularnih koagulacija koje se pojavljuju svega nekoliko nedelja od početka uzimanja terapije i povezane su sa frekvencijom pojave rabdomiolize (Arroyo i De la Morena, 2001). Česta je i pojava dermatoloških promena, kožnog osipa i toksičnih epidermalnih nekroliza, što može dovesti do ozbiljnih posledica koje narušavaju vitalno stanje pacijenta. Bilo da su nastale reakcije posledica povećanja doze leka ili komedikacije leka sa valproatima, kao i naglog prekida terapije, nužno je prekinuti sa primenom leka, ali i izbegavati njihovu ponovnu primenu nakon što se alergija ili osip povuku. Izuzev osipa i alergije, celokupan hipersenzitivni sklop dermalnih i fizioloških promena podrazumeva i pojavu febrilnog stanja, limfadenopatije, edema lica, zatim veoma izmenjene krvne slike i funkcije jetre. Smatra se da su pored eritematoznih osipa na koži, česte i ataksija, glavobolja, diplopija, tremor, somnolencija, nesanica i slabost (Aronson, 2002), ali se beleže i problemi, vrtoglavice, astenije, anksioznosti, mučnine, povraćanje, dijareja, kao i niz psihomotornih i kognitivnih neželjenih manifestacija, kao što su pojave suicidalnih ideja, ekstremnih oblika ponašanja i pojava depresije (Fitton i Goa, 1995). Najozbiljnija neželjena dejstva se uočavaju u slučaju povećanja rizika od srčanih aritmija, koje mogu dovesti do iznenadne smrti (Matsuo i Riaz, 2009).

Imajući u vidu da LTG ulazi u česte interakcije sa drugim lekovima, prevashodno drugim AEL, nužno je izvršiti terapijski monitoring kako bi se sagledali agonistički i antagonistički odnosi među AEL. Praćenje interakcija koje LTG ostvaruje, ili bi mogao da ostvari, pruža mogućnost da se spreči ili kontroliše razvoj neželjenih reakcija, posebno zato što LTG povećava verovatnoću za njihov nastanak i progresiju. Najčešća neželjena dejstva LTG su tipično blagog ili umerenog karaktera. Shodno činjenici da se LTG brzo i potpuno resorbuje posle oralne upotrebe, neka neželjena dejstva su odmah vidljiva, dok su neka rezultat hronične primene tokom dužeg vremenskog perioda. Upravo iz tog razloga važno je pažljivo odabrati doze leka kako bi se izbegle ozbiljne i potencijalno smrtonosne promene, kao što su razni osipi po licu i telu, crvenilo, otoci, dermalna hipersenzitivnost, pojava modrica, oticanje limfnih žlezda i neočekivana krvarenja koja nastaju ako pacijent prekorači dozu propisanu od strane svog lekara (<http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-5419-11-001.pdf>).

Kao česta neželjena dejstva, koja se javljaju kod najviše 1 od 10 osoba, su promene na psihološkom nivou, manifestovane preko promenljivog raspoloženja i reakcija, nastanak depresivnih, agresivnih, anksioznih i hipersenzitivnih stanja. Česti su i razni nekontrolisani pokreti i drhtanje, a otuda se javljaju i bolovi u mišićima i zglobovima. Takođe su česti i problemi poremećenog sna, osećaj suvih usta, malaksalosti i razdražljivosti. Pored navedenih, neželjena dejstva koja spadaju u domen retkih, jer se javljaju kod najviše 1 na 1000 osoba, su *Stevens-Johnson* sindrom i problemi sluzokože očiju, manifestovani kroz svrab, gnojenja i nastanak konjuktivitisa. Kao veoma retka neželjena dejstva, identifikovana kod najviše 1 na 10000 osoba, su problemi nastanka konfuznih stanja, halucinacija, uznemirenosti, loše percepcije stvarnosti, nekontrolisani pokreti, spazmi mišića koji zahvataju mišiće očiju i glave, horeoatetoza, kao i razni nekoordinisani pokreti koji dovode do trzanja, grčenja, drhtanja ili ukočenosti. U okviru ove grupe neželjenih dejstava nalaze se i promene funkcija jetre i bubrega, zatim razvoj češćih febrilnih i epileptičnih napada, leukopenija, neutropenija, eritroblastopenija, agranulocitoza, aplastična anemija, trombocitopenija i pancitopenija. Takođe su moguće pojave nesrazmernih otoka po licu i telu, limfadenopatija, nekontrolisana krvarenja i pojava modrica. Svi navedeni neželjeni efekti mogu u sinergističnoj korelaciji sa promenama usled interakcije LTG da dovedu do upale membrana koje oblažu mozak i kičmenu moždinu, što razvija meningitis, a javljaju se i efekti hepatotoksičnosti, toksične epidermalne nekrolize, raš, lupus, nefritis i urinarne infekcije (Aronson, 2002).

Uporedo sa činjenicom da postoje razlike u ekspresiji neželjenih dejstava gledano kroz prizmu njihove pojave, postoje i razlike u odnosu na to da li su pacijenti deca ili odrasli. Smatra se da se pojedine neželjene reakcije češće ispoljavaju kod dece, u poređenju sa odraslima, što je veoma bitno primetiti i tretirati adekvatno i na vreme, kako se ne bi narušio kvalitet života deteta, kao pacijenta trenutno, ali i posmatrano na duže staze. Da bi se eliminisala ta mogućnost bitno je pratiti terapijske ishode pacijenata, jer se mogu razviti ozbiljna patološka zdravstvena stanja koja ostavljaju trajne posledice i ne mogu da se leče.

1.4. Uticaj neželjenih dejstava antiepileptika na percepciju o primeni leka

Na samom početku važno je definisati pojmove adherence i komplijanse, koji na različite načine objašnjavaju sprovođenja propisane farmakoterapije, posmatrani prema načinu ponašanja i percepcije pacijenata o primeni lekova. Naime, adherence je mera do koje se ponašanje pacijenta poklapa sa dogovorenim preporukama lekara koji propisuje lek i farmaceuta koji izdaje lek, u kontekstu razvoja pozitivnih interakcija i poverenja. Sa druge strane, komplijansa je takođe mera do koje se ponašanje pacijenta poklapa sa preporukama osobe koja propisuje ili izdaje lek, ali posmatrano u kontekstu sposobnosti pacijenta da sledi instrukcije zdravstvenog radnika (Vezmar-Kovačević i Miljković, 2018).

Adekvatna primena lekova predstavlja ključ za samoupravljanje većinom hroničnih bolesti. Međutim, različita tumačenja zdravstvene psihologije dovode do krucijalnih varijacija u poštovanju terapijskog tretmana (Chapman i Mudar, 2014). Iako je primena leka definisana na osnovu terapije koju propisuje lekar prema karakteristikama pacijenta što se odnosi na pol, starost i opšte stanje organizma, ali i specifičnostima samog oboljenja, kao i efekata koje jedno oboljenje može da ima na psihološku, emocionalnu, kognitivnu i fiziološku sferu, moguće su u izvesnom procentu pojave neželjenih efekata čija se pojava ne može kontrolisati. Da bi se regulisao ili smanjio uticaj bolesti na kvalitet života pacijenta potrebno je da se pacijent pridržava terapije koju zdravstveni tim smatra adekvatnom (Loiselle i sar., 2015; Getnet i sar., 2016). U kliničkim ispitivanjima došlo se do podataka da pacijenti u 80% slučajeva poštuju propisanu terapiju, naročito kada je reč o hroničnoj bolesti (Kane i sar., 2001). Međutim, kada se pratio odnos poštovanja

terapije pacijenata koji su bili na dugoročnom i kratkoročnom lečenju, uočeno je da se 72% pacijenata sa hroničnom terapijom ne pridržava pravilne primene lekova u potpunosti u poređenju sa 20-40% pacijenata koji su bili na akutnom lečenju (Eatock i Baker, 2007; Gollwitzer i sar., 2016).

Imajući u vidu da je ovom studijom praćena pedijatrijska populacija, razlozi zbog kojih je moguće da se deca ne pridržavaju terapije zavisi od velikog broja faktora vezanih za stavove njihovih roditelja ili staratelja. Najčešće su to nedostatak znanja o bolesti, zatim spektar mogućih neželjenih dejstava lekova, nedovoljno razvijen sistem lečenja asimptomatskih bolesti, kompleksnost tretmana, cene lekova, loša interakcija lekar-pacijent, ali i psihosocijalni i kulturološki faktori koji definišu percepciju roditelja o primeni nekog leka (Kane i sar., 2008). Studije koje prate stavove pacijenata ili roditelja pedijatrijskih pacijenata, u nerazvijenim sredinama, pokazuju da kulturni i tradicionalni stav prema bolesti i lečenju preovladavaju, te je prihvatanje modernih tretmana na veoma niskom nivou, što dodatno komplikuje terapiju i celokupan sistem lečenja. Smatra se da tradicionalna uverenja i nedostatak znanja snažno utiče na stavove prema bolesti i terapiji ne samo roditelja, nego i njihove dece, a i starijih pacijenata (Gzirishvili i sar., 2013). Zbog toga je važno raditi na podizanju svesti roditelja, ali i starijih pacijenata, o važnosti učestvovanja u odlukama vezanim za sprovođenje terapije, što zahteva efektivnu komunikaciju zdravstvenog tima i pacijenata i njihovo zajedničko donošenje odluka u cilju prevazilaženja problema i kontrole bolesti. U skladu sa navedenim smernicama roditelji ili pacijenti, spoznaju o mogućim neželjenim dejstvima leka mogu da prihvate, da budu ambivalentni prema njima, ili ravnodušni, ali i skeptični prema mogućim neželjenim događajima (Chapman i Mudar, 2014). Pacijenti bilo kog životnog doba, koji imaju određene zdravstvene probleme, pokazuju posebne emocionalne obrasce u pogledu ponašanja, što može izazvati određene specifične sociokulturne zablude i probleme u vezi sa održavanjem adekvatnog kvaliteta života (Gazibara i sar., 2014).

U okviru studija koje su analizirale različite bolesti, praćeno je ponašanje pacijenata prema terapiji, te je utvrđeno da nepravilna primena propisane terapije dovodi do raznih neželjenih reakcija, i to mnogo više, nego što je inače verovatnoća njihovog nastanka. Analize pokazuju da nepridržavanje dogovora o pravilnoj primeni leka podrazumeva i prekid njegove primene u periodu od nekoliko meseci, što posledično može da dovede do pogoršanja primarne bolesti. Imajući u vidu da se organizam vremenom navikava na efekte lekova, njihovim ukidanjem narušava se lekovima uspostavljena homeostaza

organizma (Osterberg i Blaschke, 2005). Ključan faktor za odlučivanje da li će se pacijent pravilno ili uopšte pridržavati terapije zavisi direktno od verovanja i osećaja pacijenta da li određeni lekovi daju efekte u lečenju bolesti, ali i od frekvence pojave neželjenih dejstava. Na osnovu toga, pacijentova uverenja (u slučaju dece reč je o roditeljskim uverenjima o terapiji), čine važnu kariku u poštovanju terapije, a posebno u stavu o neophodnosti lečenja radi održavanja, kontrole i regulacije budućeg zdravlja, nasuprot zabrinutosti o potencijalnim neželjenim efektima (Johnbull i sar., 2011; Liu i sar., 2015). Stepem koristi i efekata koji odgovarajući način lečenja ima na pacijente će u velikoj meri, zavisiti od toga koliko precizno i adekvatno pacijenti prate uputstva za pravilnu primenu lekova i koliko ih se pridržavaju. Ukoliko je reč o pedijatrijskim pacijentima, ključna pitanja se odnose na stavove roditelja i zabrinutost o neželjenim dejstvima koje lekovi mogu da izazovu kod njihove dece. To u većini slučajeva predstavlja veoma važne smernice za poštovanje terapije, od čega zavisi uspešnost tretmana, ali i kvalitet života, životne navike i psihološki razvoj dece (Ryan i sar., 2003).

Kroz teorijske studije utvrđeno je da ponašanje pacijenata prema bolesti i terapiji uključuje značaj ispravnih uverenja o bolesti i percepciji o primeni leka (Leventhal i Leventhal, 1998). Shodno tome, pacijenti ili roditelji pedijatrijskih pacijenata, na osnovu percepcija o primeni leka, osetljivosti na lekove i verovanja da li im neki lek pomaže ili ne, mogu čak i u 50% slučajeva da smanje ili povećaju nepotrebni morbiditet i smrtnost (Osterberg i Blaschke, 2005). Samovoljni stav pacijenata ili roditelja o prihvatanju ili neprihvatanju terapije, smanjuje ili povećava rizik od pojave neželjenih efekata (Horne i sar., 2013).

Imajući u vidu da odnos pacijenta ili roditelja pedijatrijskih pacijenata, zavisi od velikog broja faktora koji potiču od straha zbog pojave neželjenih dejstava i rezultat su negativne percepcije o primeni leka, može se zaključiti da osim specifičnih i opštih uverenja koja se javljaju, važnu ulogu igra i motivacija pacijenata da započnu i istraju u primeni lekova čak i pored spoznaje o potencijalnim neželjenim reakcijama (Egenasi i sar., 2015). Odluka pacijenta da mu je terapija neophodna, rezultat je sagledavanja prednosti i mogućih mana u slučaju nekorišćenja terapije, stanja njihove bolesti i očekivanja u vezi sa uspešnošću terapije (Shallcross i sar., 2015; Gabr i Shams, 2015). Da bi se u nekoj meri procenio stav pacijenta i njihov odnos prema terapiji, nužno je pre određivanja terapije, pacijente analizirati kroz rezultate psiholoških testova koji prate i procenjuju stavove pacijenata kroz njihov odnos prema prednostima i nedostacima terapije. Takvi

testovi predstavljaju važne objektivne pokazatelje stavova pacijenata o terapiji i daju mogućnost da se evidentiraju, i u budućnosti, efikasno eliminišu prepreke za adekvatno sprovođenje terapije.

Na osnovu svega navedenog može se zaključiti da među pacijentima, ali i roditeljima pedijatrijskih pacijenata, stavovi o primeni terapije zavise od njihove osetljivosti na lekove, uverenja o štetnosti lekova, naročito kad je reč o hroničnim bolestima, realnog procenta pojave štetnih efekata, u odnosu na stanje bolesti i propisane terapije (Horne i sar., 2013). Gledano na taj način, postoje dve mogućnosti za koje pacijenti mogu da se odluče, a to je ili da samovoljno prekinu sa terapijom i pređu na alternativne lekove, koji kako je eksperimentalno dokazano nemaju isti efekat kao i primarni lekovi (Isacson i Bingefors, 2002), ili da se odluče da koriste propisanu terapiju, uz prihvatanje lične odgovornosti ili odgovornosti roditelja/staratelja za pojavu neželjenih dejstava.

1.5. Uticaj neželjenih dejstava i percepcije o primeni leka na adherencu

Imajući u vidu da je epilepsija neurološko oboljenje koje ukoliko se adekvatno ne leči može da ograniči razne životne aktivnosti, profesionalne sposobnosti, ciljeve i socijalne interakcije pacijenata, ona ujedno i povećava morbiditet i smanjuje životni vek pacijenata (Gaitatzis i sar., 2004). Shodno tome, odluke o primeni leka i propisane terapije predstavljaju ključne smernice koje određuju dalji kvalitet života pacijenata. Upravo zbog toga je veoma važno pacijentima ili roditeljima pedijatrijskih pacijenata detaljno predstaviti pozitivne i negativne aspekte upotrebe, ali i odbijanja primene leka, kako bi se pronašlo zajedničko rešenje koje će biti najbolje po pacijenta sa psihosocijalnog, ekonomskog i medicinskog aspekta. Kada je konkretno reč o epilepsiji, kroz istraživanja su dobijeni podaci da efikasnost AEL može biti i do 70%, a uporedo sa tim postoje i podaci da pacijenti odbijaju da koriste propisanu terapiju čime se u 20-80% slučajeva povećava rizik od smrtnosti (Faught i sar., 2009). Uzroci velikog procenta odbijanja primene terapije mogu biti ekonomske i sociokulturne prirode, ali i nedovoljnog nivoa kognitivnog razvoja i obrazovanja. Smatra se da se pacijenti u razvijenim zemljama pridržavaju propisanoj terapiji za lečenje hroničnih bolesti do 50%, dok je situacija u nerazvijenim zemljama mnogo lošija (DiMatteo, 2004). Da bi se smanjio procenat neadherentnog ponašanja pacijenata neophodna je permanentna edukacija, koja bi

promenila stavove i percepciju pacijenata prema terapiji i ukazala na doprinos i pozitivne efekte adekvatne primene terapije. Mora se napomenuti da pacijenti ili roditelji dece na terapiji, osnovne i ključne informacije, ali i celokupno znanje na osnovu kog grade stavove o lekovima, grade prema uverenjima koja potiču iz njihove sredine i kulture (Prus i Grant, 2010; Montouris i Hohler, 2016). Posmatrano na taj način, veoma je bitno edukovati celokupno stanovništvo, a ne samo grupe ljudi koji dolaze u kontakt sa određenim bolestima.

Uzimajući u obzir sve faktore, od percepcije o primeni leka u odnosu na neželjena dejstva, do osetljivosti na lek, neadherentno ponašanje pacijenata može biti namerno ili nenamerno. Pacijenti se namerno ne pridržavaju terapijskom režimu u slučaju kada su uvereni da na taj način ne štete toliko sebi koliko bi bilo štetno da koriste lekove i izazovu određena neželjena dejstva. Sa druge strane, kada je reč o nenamernom neadherentnom ponašanju tu se ubrajaju situacije poput slučajnog zaboravljanja, samovoljnog menjanja doze leka ili potrebe da se preskoči terapija, što svakako može poremeniti efekte terapije. Takvo ponašanje može biti tolerisano jedino u slučaju da je to iz medicinskih razloga opravdano (AlHewiti, 2014). Međutim, bilo da je reč o namernom ili nenamernom neadekvatnom ponašanju prema terapiji, bolest koja ima hroničan karakter zahteva dugotrajni, često doživotni proces pridržavanja sugestijama lekara i odgovarajućem režimu primene terapije (Shams i Barakat, 2010).

Važan uticaj na adherencu ima, kako odnos pacijenta prema terapiji, tako i odnos zdravstvenih stručnjaka i pacijenta, ali i odnos farmaceutskih kompanija prema pacijentu. Upravo iz tih razloga, kompanije moraju konstantno da rade na promociji lekova, kako bi edukovali stanovništvo, omogućili im da slobodno razgovaraju o efektima koje može imati pojedini lek, ali i nepridržavanje propisanoj terapiji (Shams i Barakat, 2010).

Shodno prethodno navedenom, može se zaključiti da pridržavanje propisanoj terapiji, koja je uglavnom kad je reč o hroničnim bolestima dnevnog karaktera, je od ključnog značaja u određivanju uspešnosti terapije, kontrole i regulacije bolesti. Neadherentno ponašanje, ujedno podrazumeva i neadekvatan odnos prema sopstvenom zdravlju, i ono može biti rezultat ili stava samog pacijenta ili roditelja pacijenata koji svoje percepcije prema lekovima kreiraju na osnovu velikog broja faktora, ili neargumentovanog odabira prestanka korišćenja terapije. Ukoliko pacijenti ne primenjuju terapiju na adekvatan način, svesno ili nesvesno, sve posledice koje se dese, a povezane su sa upotrebom lekova, predstavljaju indikatore mehanizama bolesti i pokazatelje efikasnosti lekova. To

ukazuje na važnost svakodnevne primene lekova koji kontrolišu stanje bolesti, zato što prekid terapije rezultuje pogoršanjem primarne bolesti, ali i celokupnog stanja organizma (Dean i sar., 2010).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi istraživanja u okviru doktorske disertacije obuhvataju:

1. Ispitivanje vrste i učestalost ispoljenih uobičajenih neželjenih reakcija na valproinsku kiselinu, karbamazepin i lamotrigin u pedijatrijskoj populaciji.
2. Ispitivanje uticaja dugoročne monoterapije valproinskom kiselinom na metabolizam tireoidne žlezde kod dece sa epilepsijom, kao i identifikacija potencijalnih faktora rizika za razvoj subkličkog hipotireoidizma kod navedene populacije pacijenata.
3. Ispitivanje uticaja neželjenih događaja AEL na stavove i uverenja roditelja o lekovima.

Značaj poznavanja neželjenih dejstava AEL i faktora koji utiču na njihovo ispoljavanje, će omogućiti dalji razvoj strategija za njihovu prevenciju. Doprinos navedenog istraživanja se ogleda i u individualnom pristupu lečenja pacijenata u cilju postizanja racionalne terapije (efikasne, bezbedne i farmakoeonomski opravdane) što je u skladu sa težnjama savremene farmakoterapije.

3. METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA

U okviru ove doktorske disertacije sprovedena su istraživanja na Univerzitetnoj dečjoj klinici u Beogradu, u periodu od 2011-2015. godine uz odobrenje Etičkog komiteta Univerzitetne dečje klinike, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu Etički odbor dao je saglasnost (broj 26/56) da se rezultati istraživanja koriste u naučne svrhe za izradu ove doktorske disertacije (odobrenje Etičkog komiteta je u prilogu doktorske disertacije).

Istraživanje je u potpunosti prilagođeno Helsinškoj deklaraciji o etičkom postupanju i sprovedeno prema načelima Dobre kliničke prakse (*Good Clinical Practice, GCP*).

3.1. Dizajn ispitivanja, pacijenti i protokol studije

3.1.1. Dizajn

Sprovedena je studija preseka u okviru koje su u toku rutinskog praćenja lekova (*therapeutic drug monitoring, TDM*), analizirane koncentracije KBZ, LTG i VPK u plazmi pacijenta. Serumske koncentracije TSH, FT4, FT3, tireoglobulin antitela (TG-Ab) i tireoperoksidaznih antitela (TPO-Ab) su izmerene kod pacijenata sa epilepsijom koji su primenjivali VPK i kontrolne grupe, koju su činila deca sličnog uzrasta koja ne boluju od epilepsije ili endokrinih bolesti i kojima su hormoni bili izmereni u toku rutinske kontrole.

Koncentracije AEL, hormona i antitela tireoidne žlezde određivene su u laboratoriji Univerzitetne dečje klinike u Beogradu.

Roditelji pacijenata su zamoljeni da popune upitnike LAEP (engl. *The Liverpool Adverse Events Profile*) i BMQ (engl. *Beliefs About Medicines Questionnaire*) tokom redovne kontrole bolesti u bolnici.

3.1.2. Pacijenti

U istraživanje su bili uključeni pedijatrijski pacijenti kojima je dijagnostikovana epilepsija ili febrilne konvulzije, a koji su lečeni monoterapijom VPK, LTG ili KBZ, u periodu od najmanje šest meseci. Ovi lekovi su odabrani, budući da predstavljaju najčešću monoterapiju kod pacijenata sa napadima u Univerzitetnoj dečjoj klinici u Beogradu.

Pacijenti uključeni u istraživanje, najpre su analizirani kroz podatke o uzrastu, vrsti epilepsije, datumu dijagnoze, vrsti terapije i terapijskom režimu, dužini trajanja terapije, i svim lekovima koje pacijent primenjuje. Navedeni podaci su dobijeni od njihovih roditelja i/ili iz medicinskih kartona. Imajući u vidu da celokupan uzorak pripada pedijatrijskoj populaciji, pre uzimanja uzoraka, njihovi roditelji su potpisali saglasnost.

Kriterijumi za uključivanje pacijenata u ispitivanje bili su sledeći:

1. postavljena dijagnoza epilepsije ili febrilne konvulzije,
2. dobra kontrola napada,
3. normalni neurološki rezultati,
4. normalne funkcije u školi (kada je moguće),
5. normalna cerebralna tomografija ili snimak magnetne rezonance

Kriterijumi za isključivanje pacijenata iz istraživanja bili su sledeći:

1. uporedno uzimanje drugih AEL ili terapija drugim AEL pre valproata,
2. druge istovremene bolesti (endokrinopatija, bolesti bubrega ili jetre, sistemski poremećaji),
3. klinička sumnja o postojanju tireoidne disfunkcije,
4. porodična istorija oboljenja tireoidne žlezde.

Specifični kriterijumi za uključivanje pacijenata u ispitivanje bili su prilagođeni specifičnim mogućnostima planirane farmakokinetičke analize. Kontrolnu grupu u istraživanju, činili su pacijenti istog geografskog područja bez epilepsije, endokrinih problema ili bilo koje druge bolesti, kao i deca koja nisu primala nikakvu terapiju koja bi mogla da utiče na tireoidne hormone. Sva deca koja su učestvovala u istraživanju posetila su kliniku u navedenom periodu istraživanja.

3.1.3. Protokol studije

U okviru standardnog protokola TDM, svi uzorci krvi pacijenata na terapiji AEL su dobijeni u Univerzitetnoj dečjoj klinici, na Odeljenju dečje neurologije. Uzorci krvi za potrebe merenja koncentracije AEL, hormona i antitela tireoidne žlezde uzimani su svim pacijentima tokom ambulantne posete i to ujutru, neposredno pre primene naredne doze leka i analizirani u Biohemijskoj laboratoriji Univerzitetske dečje klinike u Beogradu.

Iz istorije bolesti (medicinskih kartona) dobijeni su podaci o:

1. pacijentima:

- ✓ demografske karakteristike (pol, godine, telesna masa),
- ✓ vrsta napada, datum dijagnoze, da li je uspostavljena kontrola napada

2. terapiji:

- ✓ koji od AEL je primenjen i kakav je režim doziranja leka: doza, interval doziranja, dužina trajanja terapije,
- ✓ preparat AEL koji je primenjen: farmaceutski oblik, jačina, zaštićeni naziv,
- ✓ vreme poslednje doze leka, vreme uzimanja uzorka krvi za merenje koncentracije AEL, nivo serumske koncentracije leka
- ✓ podaci o drugim lekovima i suplementima koje pacijent primenjuje
- ✓ alergije na lekove

Takođe, prikupljeni su podaci i o stepenu obrazovanja roditelja.

3.2. Metode

3.2.1. Tireoidna funkcija

Ispitivanje tireoidne funkcije koje uključuje merenje TSH, FT3, FT4, TPO-Ab i TG-Ab izvršeno je kod pacijenata na terapiji VPK i kontrolne grupe. Takođe, merena je i serumska koncentracije VPK kod pacijenata. Princip merenja koncentracije hormona podrazumevao je merenje samo jednom tokom ambulantne posete, zato što pacijenti nisu imali vidljive znake promena u funkciji štitne žlezde. Koncentracije leka određivane su rutinski na svakih 6 meseci, izuzev u situacijama kad je pojedinim pacijentima bila

neophodna korekcija doze leka, tada je koncentracija VPK određivana neposredno pre korekcije doze. Uzorci krvi za potrebe merenja koncentracije valproata u stanju ravnoteže (*steady-state*) su uzimani u intervalu od 8 do 10 časova nakon noćnog gladovanja i neposredno pre primene leka. Koncentracija VPK određena je upotrebom *ARCHITECT* i *Valproic Acid* testa (engl. *in vitro Chemiluminescent microparticle immunoassay, CMIA*), koji kvantitativno meri VPK u humanom serumu ili plazmi koristeći CMIA tehnologiju sa fleksibilnim protokolima analize. Specifičnost testa *ARCHITECT* i *Valproic Acid* određena je analiziranjem unakrsne reaktivnosti jedinjenja u humanom serumu i VPK, koji zbog sopstvene hemijske strukture ili međusobne interakcije, mogu uticati na preciznost kvantitativnog merenja VPK u uzorku. Reaktivnost se prati kombinovanjem svakog jedinjenja iz humanog seruma sa uzorcima VPK u koncentraciji od 50 i 100 µg/mL i njihove vrednosti se upoređuju sa koncentracijom VPK u kontrolnom uzorku (npr. 3-keto-valproinska kiselina sa 50 µg/mL VPK ima reaktivnost 4,49%, dok sa 100 µg/mL VPK reaktivnost je 0,47%). *ARCHITECT* i *Valproic Acid* test može biti u opsegu kalibracije od 0,00 – 150,00 µg/mL. U ovom istraživanju granica detekcije (*limit of detection, LoD*) bila je 0,51 µg/mL, zato što je određivanje granice detekcije izvršeno korišćenjem jednog praznog uzorka (60 replikata) i pet uzoraka VPK niskog nivoa (po 15 ponovljenih) i dobijeni su rezultati granica praznog uzorka LoD 0,27 µg/mL i uzorka VPK LoD = 0,51 µg/mL.

Upotrebom *ARCHITECT* i *Valproic Acid* testa, merenje se obavlja tako što se uzorak paramagnetnih mikročestica obloži anti-VPK i konjugatom (akridinijumska kiselina), koji se zatim kombinuju kako bi se stvorila reakcijska mešavina. Nakon vezivanja, u reakciju se dodaju *pre-trigger* (1,32% vodonik peroksid) i *trigger* rastvori (0,35 N natrijum hidroksid), što stvara hemiluminescentnu reakciju, koja se meri kao relativna svetlosna jedinica i prati se odnos između iznosa VPK prisutne u uzorku i otkrivenih relativnih svetlosnih jedinica u kontrolnom serumu. Postoji indirektna veza između odnosa VPK u uzorku i relativnih svetlosnih jedinica koje su izmerene pomoću *ARCHITECT* sistemske optike. Analitička osetljivost *ARCHITECT* i *Valproic Acid* testa je $\leq 2,00$ mg/mL ([Architect system](#)).

Serumske koncentracije TSH, FT3, FT4, TPO-Ab i TG-Ab su izmerene pomoću CMIA. TSH CMIA predstavlja analizu u dva koraka, i to tako da se u prvom koraku, u uzorak dodaju anti-b TSH antitela sa paramagnetskim mikročesticama i TSH test razblaživač u TRIS puferu. Nakon ispiranja, u drugom koraku se dodaje anti-a TSH konjugat (reagens),

koji sadrži vodonik peroksid 1,32%, i 0,35 N rastvor natrijum hidroksida, koji se dodaju u reakcionu smešu. *Architect* (Abbott Diagnostics) kompleti reagensa 7K63, 7K64, 7K62, 2K46, 2K47 su upotrebljeni u analizi, a limiti za detekciju postavljeni su: LoD=1,0 pg/mL za FT3, LoD=5,148 pmol/L za FT4, LoD = 0,0025 mIU/L za TSH, LoD =0,07 IU/mL za Tg-Ab i LoD = 0,16 IU/mL za TPO-Ab. Dobija se hemiluminescentna reakcija koja meri relativne svetlosne jedinice, i validira odnos između iznosa TSH prisutnog u uzorku i relativnih svetlosnih jedinica u kontrolnom uzorku. Evaluacija i proračun koncentracije TSH se sprovodi pomoću kalibracione krive koja je uspostavljena u odnosu na referentne koncentracije TSH definisanih prema uzrastu (Rajarshi, 2014). Referentne vrednosti za TSH prikazane su u Tabeli 3.1.

Tabela 3.1. Referentne vrednosti TSH

Uzrast	Referentne vrednosti TSH (mIU/L)
<2 meseca	1,12-6,31
Od 2 meseca do <6 meseci	0,73-4,77
Od 6 meseci do <14 godina	0,70-4,17
Od 14 godina do <18 godina	0,47-3,41
≥18 godina	0,45-4,12

Architect TSH ima funkcionalnu senzitivnost <0,01 mIU/L, što predstavlja koncentraciju TSH koja se može meriti testovima koji prate koeficijent varijacije (CV) od 20% i analitičku senzitivnost <0,0025 mIU/L, koja predstavlja koncentraciju obračunatu kao srednju vrednost dve standardne devijacije replika *Architect TSH MasterCheck* nivo 0 (0,0 mIU/L) (*Thyroid Stimulating Hormone on Architect i2000*). *Architect FT4* je analitičke senzitivnosti ≤0,4 ng/dL (≤0,0035%), unakrsne reaktivnosti sa trijodtironinom (T3) u koncentraciji 12,000 ng/dL u uzorku koji sadrži 0,5 ng/dL. Limit kvantifikacije, što se odnosi na dve najniže evidentirane vrednosti koje mogu pružiti preciznost definisanu na ≤10% je ≤0,4 ng/dL (*Architect system*). *Architect FT3* test je limita kvantifikacije <10% preciznosti, analitičke specifičnosti <1,0 pg/mL unakrsne

reaktivnosti sa tiroksinom (T4) u koncentraciji od 1,000,000 pg/mL ([Architect system](#)). *Architect* TPO je analitičke specifičnosti od <1,0 IU/mL.

U odnosu na dobijene rezultate istraživanja, kliničke karakteristike potencijalne tireoidne disfunkcije se procenjuju od strane endokrinologa.

3.2.2. Liverpulski profil neželjenih događaja

U cilju ispitivanja vrste, učestalosti i težine neželjenih reakcija, roditeljima dece koja su ispunila kriterijume za uključivanje u istraživanje dat je Liverpulski profil neželjenih događaja u toku kontrolne posete klinici. *LAEP* je preveden na srpski jezik i validiran. Prevod je sprovedo šest osoba kojima je srpski jezik maternji, kako bi bili sigurni da je prevođenje tačno, jasno i razumljivo. Ponovni prevod sa srpskog na engleski jezik je sproveden od strane dva nezavisna prevodioca. Upitnik se sastojao od 19 izjava (najčešćih neželjenih reakcija AEL) u formi čekliste simptoma koji su se pojavili u prethodne 4 sedmice. Frekventnost neželjenih reakcija je rangirana prema Likertovoj skali sa četiri gradacije, gde 1 označava „nikada“, 2 označava „retko se javlja problem“, 3 označava „ponekad je problem“, 4 označava „uvek je problem“, što omogućava kvantitativno merenje učestalosti i težine neželjenih reakcija (Abetz i sar., 2000; Baker i sar., 1994). Rezultati mogu biti individualno procenjeni ili sabirani do ukupne vrednosti koja se kreće od 19-76 (Panelli i sar., 2007). Veće vrednosti rezultata ukazuju da su uočeni učestaliji simptomi neželjenih događaja. U upitnik je dodato i jedno otvoreno pitanje u cilju istraživanja neželjenih dejstava i događaja koji upitnikom nisu obuhvaćeni. Upitnik su popunjavali roditelji pacijenata uz asistenciju farmaceuta. *LAEP* upitnik prikazan je u Tabeli 3.2.

Tabela 3.2. Liverpulski profil neželjenih dogadaja

Neželjene reakcije	Nikad	Retko	Ponekad	Uvek
1. Nestabilnost (gubitak ravnoteže)				
2. Zamor				
3. Ne drži ga/je mesto				
4. Osećaj agresivnosti				
5. Nervoza i/ili agitacija				
6. Glavobolja				
7. Gubitak kose				
8. Problemi sa kožom (akne, osip)				
9. Dupli ili zamućeni vid				
10. Uznemiren stomak				
11. Teško se koncentriše				
12. Problemi sa ustima ili desnima				
13. Ruke se tresu				
14. Dobija na telesnoj težini				
15. Vrtoglavica				
16. Pospanost				
18. Problemi sa pamćenjem				
19. Poremećaj sna				
20. Druga neželjena dejstva (navesti koja):				

3.2.3. Upitnik o stavovima prema terapiji

U cilju ispitivanja stavova roditelja prema terapiji deteta i terapiji uopšte, korišćen je upitnik o stavovima i uverenjima prema terapiji, *BMQ* (engl. *Beliefs About Medicines Questionnaire*) preveden sa engleskog jezika, prilagođen ispitivanju roditelja i validiran (Horne i Weinman, 1999; Horne i sar., 1999). *BMQ* upitnik pokazuje predikcije adherenci terapije. Pacijenti sa jakim uverenjima, da je neophodno pridržavati se terapije zarad održavanja adekvatnog zdravstvenog stanja, pokazuju veći stepen adherence, veću brigu zbog primene lekova, i viši stepen spoznaje o neželjenim reakcijama koje nepridržavanje terapiji može da izazove (Berglund i sar., 2013; AlHewiti, 2014). *BMQ* upitnik je kroz mnoge studije pokazao odnos prema kom su uverenja pojedinaca o neophodnosti primene terapije u pozitivnoj korelaciji sa poštovanjem iste, dok su nivoi njihove zabrinutosti zbog nepovoljnog ishoda njene upotrebe u negativnoj korelaciji. Pored toga utvrđeno je da lična uverenja o terapiji predstavljaju jači prediktor pridržavanja propisanoj terapiji nego bilo koji drugi sociodemografski faktor (DiMatteo, 2004). Shodno efikasnosti njegove primene, *BMQ* upitnik je preveden na više jezika i korišćen u mnogim evropskim zemljama (Jónsdóttir i sar., 2009).

BMQ je upitnik sa 18 izjava, podeljen na dva dela *BMQ*-Specifični i *BMQ*-Opšti (Komninos, Micheli, Roumeliotaki, Horne, 2012). *BMQ*-Specifični procenjuje stavove o terapiji propisanoj za ličnu upotrebu, a *BMQ*-Opšti procenjuje opšta uverenja o primeni lekova.

Kroz razne studije je utvrđeno da je *BMQ*-Specifični test predstavio snažne pokazatelje uspešnosti lečenja niza bolesti kao što su astma, mentalni poremećaji, reumatoidni artritis, srčani poremećaji, bubrežna oboljenja, depresija, dijabetes, hipertenzije i hemofilija. U ovom istraživanju je korišćen za ocenu stavova roditelja o neophodnosti primene AEL u terapiji, kao i zabrinutosti i strahovima koji su povezani sa njihovom upotrebom. Roditelji su bili upućeni kako da odgovore na pitanja u vezi sa AEL koje koriste njihova deca. Dve subskale *BMQ*-Specifičnog dela upitnika o neophodnosti primene lekova (eng. *specific-necessity*) i zabrinutosti (eng. *specific-concerns*) su procenjene na osnovu pet pitanja. Stav o neophodnosti je procenjivan na osnovu pitanja kao što je „Zdravlje mog deteta trenutno zavisi od lekova“, a stav o zabrinutosti zbog primene lekova na osnovu pitanja kao što je „Ponekad brinem od posledica dugoročne primene lekova kod mog deteta“.

BMQ-Opšti je upotrebljen za ocenu opštih stavova u vezi sa lekovima (Horne i sar., 1999). Jedna subskala *BMQ-Opšteg dela* upitnika procenjuje stavove o štetnosti lekova (eng. *general-harm*) na osnovu pet pitanja kao što je „Lekovi čine više štete nego koristi“, tačnije prati opšta verovanja i zabrinutost zbog potencijalne štete lekova i stepena u kojem se lekovi doživljavaju od strane pojedinca kao štetni. Druga subskala *BMQ-Opšteg dela* upitnika procenjuje stavove o prekomernom korišćenju lekova (eng. *general-overuse*) na osnovu tri pitanja kao što je „Lekari veruju suviše lekovima“. Ova subskala se bavi razmatranjima o pojedinim aspektima preterane upotrebe lekova, sa težnjom razvijanja poverenja u lekove ili poverenja u stručnost lekara i pored problema nedostatka vremena. Navedeni stavovi se prate kroz izjave „Lekari koriste previše lekova“.

U oba slučaja odgovori se mere prema petostepenoj Likertovoj skali, krećući se od 1 („uopšte se ne slažem“) do 5 („potpuno se slažem“). Veće vrednosti indikuju jače stavove na svakoj podskali. Rezultati dobijeni za pojedinačne izjave unutar svake skale se sabiraju do ukupne vrednosti koja se kreće od 5 – 25, odnosno od 4 - 20. Vrednosti rezultata tumače se po principu pozitivne interakcije, gde viši skor ukazuje na jača verovanja u izjave koje zastupa skala, i obrnuto. Ovakvi rezultati se koriste u statističkim analizama, pošto daju puno informacija neophodnih za sumiranje ciljeva istraživanja.

Prema podacima autora ovog alata, uverenja pojedinaca o neophodnosti primene lekova su u pozitivnoj korelaciji sa adherencom, a njihova zabrinutost zbog nepovoljnog ishoda upotrebe lekova je u negativnoj korelaciji. Osim toga, lična uverenja o primeni lekova su se pokazala kao jači prediktor poštovanja propisane terapije od bilo kog drugog društveno-demografskog faktora (McDonald i sar., 2002). *BMQ* – Specifični i Opšti upitnik prikazani su u Tabelama 3.3. i 3.4.

**Tabela 3.3. Upitnik o stavovima i uverenjima roditelja o terapiji antiepilepticima –
Specifični deo**

IZJAVE	Potpuno se slažem	Slažem se	Ne znam	Ne slažem se	Uopšte se ne slažem
Zdravlje mog deteta trenutno zavisi od lekova					
To što moje dete mora da uzima lekove me zabrinjava					
Život mog deteta bi bio nemoguć bez lekova					
Bez primene lekova, moje dete bi bilo veoma bolesno					
Ponekad brinem od posledica dugoročne primene lekova kod mog deteta					
Lekovi mog deteta su misterija za mene					
Buduće zdravlje mog deteta će zavisiti od primene lekova					
Lekovi koje moje dete uzima mu remete život					
Ponekad se brinem da će mi dete postati suviše zavisno od lekova					
Lekovi mog deteta ga štite od pogoršanja bolesti					

Tabela 3.4. Upitnik o stavovima i uverenjima roditelja o terapiji antiepilepticima – Opšti deo

IZJAVE	Potpuno se slažem	Slažem se	Ne znam	Ne slažem se	Uopšte se ne slažem
Lekari koriste previše lekova					
Ljudi koji uzimaju lekove bi trebali s povremeno da naprave pauzu u lečenju					
Većina lekova dovodi do zavisnosti					
Prirodni preparati su bezbedniji od lekova					
Lekovi čine više štete nego koriste					
Svi lekovi su otrovi					
Lekari veruju suviše lekovima					
Kada bi lekari imali više vremena za pacijente propisivali bi manje lekova					

3.2.4. Statistička obrada podataka

Statistička analiza podataka testova tireoidne funkcije i merenja serumske koncentracije VPK je izvršena upotrebom programa PASW 18 (*SPSS Inc Chicago, IL*). Podaci su izraženi kao srednja vrednost \pm vrednost standardne devijacije (SD). Razlike između eksperimentalne i kontrolne grupe su testirane pomoću Hi-kvadrat (χ^2) i *Mann-Whitney U* testa; $p < 0,05$ je smatrano statistički značajnim. Nakon toga, primenjena je multivarijaciona analiza. Uzrast, tip napada, trajanje terapije, dnevna doza i serumska

koncentracija valproata bili su predmet postepenog logičkog regresionog modela kako bi se ocenio nezavisni uticaj svakog faktora rizika na nivo tireoidnih hormona.

Statistička analiza *LAEP* i *BMQ* upitnika takođe je izvršena upotrebom programa PASW 18 (*SPSS Inc Chicago, IL*). Deskriptivna statistika korišćena je za opisivanje frekvencije pojavljivanja posmatranih varijabli, tačnije za ispitivanje demografskih karakteristika učesnika i sumiranje rezultata upitnika. Podaci su izraženi kao srednja vrednost \pm SD. *Mann-Whitney U* test je korišćen za upoređivanje *BMQ* rezultata. Bivarijantna *Pearson*-ova korelacija je korišćena za utvrđivanje veze između *BMQ* i *LAEP* rezultata, tačnije za definisanje odnosa između percepcije o terapiji, verovanja o lekovima i pridržavanja terapiji. Nakon toga, linearna regresiona analiza je upotrebljena kako bi se utvrdio uticaj godina, pola, tipa napada, leka, dužine trajanja terapije, obrazovnog profila roditelja i neželjenih reakcija iz *LAEP* upitnika na *BMQ* rezultate. Statistički značajnom je smatrana $p < 0,05$.

Važno je napomenuti da je pre istraživanja, izvršeno validiranje upitnika, tačnije praćena je interna konzistentnost *LAEP* i *BMQ* upitnika korišćenjem *Cronbach Alpha*, koji prati koeficijent pouzdanosti (ili konzistencije) i predstavlja najrasprostranjeniju objektivnu meru pouzdanosti. Izražen je vrednostima od 0 do 1. Validiranje upitnika osim praćenja unutrašnje konzistentnosti, što opisuje stepen do kojeg sve stavke u testu mere isti koncept, omogućava i procenu grešaka u testu.

4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

U okviru ovog dela rada predstavljeni su rezultati koji pokazuju kako je kroz istraživanje praćeno koje se od uobičajenih neželjenih reakcija na AEL najčešće ispoljavaju u pedijatrijskoj populaciji na terapiji VPK, KBZ i LTG. Isto tako, praćeno je i da li ispitivani faktori (godine, pol, tip napada, vrsta leka, trajanje terapije i nivo obrazovanja roditelja) imaju uticaj na pojavu neželjenih reakcija na lek (tj. na rezultate LAEP). Takođe je, u ovom delu rada, pokazano na koji način prisustvo neželjenih reakcija na lek AEL i nivo obrazovanja roditelja utiče na njihove stavove i odluke u pogledu terapije, a sa tim u vezi i na adherencu.

Jedan od ciljeva doktorske disertacije je kvantifikacija neželjenih reakcija na lek i njihovo povezivanje sa percepcijom roditelja o primeni AEL. Razumevanje ove povezanosti može omogućiti lekarima i farmaceutima razvoj boljih edukativnih programa za roditelje dece na terapiji AEL. Edukacija bi trebalo da bude više fokusirana na razumevanje neželjenih događaja AEL što može ublažiti brigu roditelja i osnažiti njihova uverenja da je primena lekova kod njihove dece neophodna. Rezultati ispitivanja neželjenih reakcija, korišćeni u ovoj disertaciji, objavljeni su u radu (Ilić i sar., 2018).

Pored toga, praćen je i uticaj dugoročne monoterapije VPK na metabolizam tireoidne žlezde u populaciji pedijatrijskih pacijenata sa epilepsijom. Isto tako je kroz rezultate predstavljen i odnos terapije VPK sa povišenim koncentracijama tireostimulirajućeg hormona (TSH), ali je praćeno i da li su potencijalni faktori rizika koji su ispitivani (godine, dužina trajanja terapije, dnevna doza, serumska koncentracija VPK) uticali na razvoj subkliničkog hipotireoidizma (definisani vrednostima tireostimulirajućeg hormona (TSH) >5 mIU/L) kod ove grupe.

Uporedo sa navedenim analizama, u toku istraživanja je praćeno i da li u skladu sa prethodnim studijama, dolazi do promena serumskih koncentracija FT4 i FT3. Osnovni cilj ovih analiza je identifikacija faktora rizika za razvoj subkliničkog hipotireoidizma, koji bi imali predikciju usmeravanja lekara da učestalije prate funkciju štitne žlezde kod pedijatrijskih pacijenata na terapiji VPK. Navedeni rezultati objavljeni su u radu (Ilić i sar., 2016).

4.1. Karakteristike ispitivane pedijatrijske populacije pacijenata

Deo istraživanja je imao za cilj da utvrdi da li i koje se neželjene reakcije na AEL pojavljuju kod pedijatrijske populacije, kao i da li su te reakcije povezane sa karakteristikama populacije poput uzrasta, pola, tipa napada, izbora leka, trajanja terapije, doze leka, dnevne doze leka, kao i serumska koncentracija AEL. Poseban fokus ovog dela istraživanja bio je u analizi stavova roditelja u vezi terapije, i uspostavljanju korelacije između nivoa obrazovanja roditelja i uticaja na stavove i uverenja u pogledu terapije.

U okviru ovog dela istraživanja, kriterijume za uključivanje u studiju ispunilo je 132 dece koja su imala dijagnostikovanu epilepsiju i lečena su monoterapijom VPK, KBZ ili LTG. Od navedenog broja, pismenu saglasnost za učešće u istraživanju dalo je 127 (96,1%) roditelja i oni su uključeni u studiju, te su njihovi stavovi analizirani. U istraživanju je učestvovalo 64 muških i 63 ženskih pacijenata. Od ukupnog broja analizirane dece praćene u ovom delu istraživanja, najviše pacijenata je bilo na terapiji VPK, a najmanje na terapiji LTG. Analiza pacijenata prema polu u odnosu na vrstu terapije, prikazana je u Tabeli 4.1.

Tabela 4.1. Analiza pedijatrijskih pacijenata prema polu u odnosu na izbor terapije

Terapija	MUŠKI Broj pacijenata (%)	ŽENSKI Broj pacijenata (%)
Valproinska kiselina	53 (41,7%)	49 (38,6%)
Lamotrigin	3 (2,4%)	9 (7,1%)
Karbamazepin	8 (6,3%)	5 (3,9%)
Ukupno	64	63

U okviru analize praćen je uzrast pacijenata, i utvrđeno je da su deca na terapiji AEL, bila uzrasta od 2 do 19 godina, a srednja vrednost uzrasta pedijatrijskih pacijenata bila je $9,88 \pm 4,16$ godina. Najviše pacijenata je bilo od 10-10,5 i od 14-14,5 godina, a najmanje od 11-11,5, 18-18,5 i 19 godina. U okviru studije nije učestvovao nijedan pacijent od 15-15,5 godina. Podaci o uzrastu pacijenata posmatrani u odnosu na vrstu terapije, prikazani su u Tabeli 4.2.

U ovom delu istraživanja praćen je i uzrast pacijenata pri započinjanju terapije. Prema analiziranim podacima utvrđeno je da je najveći broj pacijenata otpočeo primenu terapije od 6 meseci života do 5,5 godina, ili od 9-9,5 do 10-10,5 godina. Podaci o uzrastu pacijenata kada su počeli sa terapijom posmatrani u odnosu na vrstu terapije, prikazani su u Tabeli 4.3.

Pored analize vrste terapije, praćena je i dužina trajanja terapije. Srednja vrednost dužine trajanja terapije AEL bila je $3,35 \pm 2,13$ godina. Ispitivanoj populaciji pacijenti su najčešće terapiju primenjivali od 4-4,5 ili od 9-9,5 godina, a najmanje od 6-6,5 ili od 11-14 godina. Odnos dužine trajanja terapije prema izboru leka prikazan je u Tabeli 4.4.

U istraživanju je praćeno i koji tip epilepsije se javlja kod pedijatrijskih pacijenata i na osnovu rezultata je utvrđeno da od 127 dece, većina dece, tačnije njih 111 (87,4%) su imali postavljenu dijagnozu epilepsije, a ostalih 16 (12,6%) su imali febrilne konvulzije. Najveći broj pacijenta koji su imali epileptične napade, imali su primarne generalizovane napade, dok kod pacijenata koji su imali fokalne napade, najveći broj njih je razvio sekundarnu generalizaciju. Podaci su predstavljeni u Tabeli 4.5.

U okviru ovog dela istraživanja praćene su i vrednosti doza VPK, LTG i KBZ koju su pedijatrijski pacijenti primali tokom lečenja. Kad je reč o dozi VPK najviše pacijenata je primalo dozu od 20 mg/kg, LTG od 3 mg/kg, a KBZ od 8-12 mg/kg, zato što su kod dece, zbog bržeg metabolizma i većeg volumena distribucije, potrebne veće doze leka po jedinici telesne mase. Za decu težine preko 45 kg primenjuju se doze za odrasle jedanput ili dva puta u toku 24 h. Podaci za navedene AEL prikazani su u Tabelama 4.6-4.8.

Tabela 4.2. Analiza pedijatrijskih pacijenata prema uzrastu u odnosu na izbor leka

Vrsta terapije/uzrast pacijenata	VALPROINSKA KISELINA	LAMOTRIGIN	KARBAMAZEPIN
2 – 4 godine	8 (6,3%)	3 (2,4%)	/
5 – 7 godina	28 (22%)	2 (1,6%)	1 (0,8%)
8 – 10 godina	32 (25,2%)	4 (3,1%)	3 (2,4%)
11 – 13 godina	16 (12,6%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)
14 – 16 godina	9 (7,1%)	2 (1,6%)	7 (5,5%)
17 – 19 godina	9 (7,1%)	/	1 (0,8%)

Tabela 4.3. Analiza pedijatrijskih pacijenata prema uzrastu kada je uvedena terapija

Uzrast pacijenata pri uvođenju terapije Godine	VALPROINSKA KISELINA Broj pacijenata (%)	LAMOTRIGIN Broj pacijenata (%)	KARBAMAZEPIN Broj pacijenata (%)
0 – 2 godine	42 (33%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)
3 – 5 godina	45 (35%)	1 (0,8%)	2 (1,6%)
6 – 8 godina	13 (10%)	/	/
9 – 11 godina	1 (0,8%)	2 (1,6%)	1 (0,8%)
12 – 14 godina	/	1 (0,8%)	2 (1,6%)

Tabela 4.4. Dužina trajanja terapije pedijatrijskih pacijenata u odnosu na izbor leka

Dužina trajanja terapije Godine	VALPROINSKA KISELINA Broj pacijenata (%)	LAMOTRIGIN Broj pacijenata (%)	KARBAMAZEPIN Broj pacijenata (%)
0 – 2 godine	42 (33%)	3 (2,4%)	1 (0,8%)
3 – 5 godina	46 (36%)	3 (2,4%)	3 (2,4%)
6 – 8 godina	13 (10%)	2 (1,6%)	4 (3,1%)
9 – 11 godina	1 (0,8%)	3 (2,4%)	3 (2,4%)
12 – 14 godina	/	1 (0,8%)	2 (1,6%)

Tabela 4.5. Vrste epileptičnih napada kod pedijatrijskih pacijenata

Vrsta epilepsije	EPILEPTIČNI NAPADI	Broj pacijenata (%)
Generalizovani napadi	epilepsija sa konvulzijama	52 (40,9%)
	apsans	15 (11,8%)
Fokalni napadi	benigna fokalna epilepsija	15 (11,8%)
	sekundarna generalizacija	29 (22,8%)

Tabela 4.6. Učestalost doza valproata

DOZA VALPROATA	BROJ PACIJENATA (%)
- (≥ 45 kg)	36 (28,3%)
20 mg/kg	52 (40,9%)
25 mg/kg	11 (8,7%)
30 mg/kg	3 (2,4%)

Tabela 4.7. Učestalost doza lamotrigina

DOZA LAMOTRIGINA	BROJ PACIJENATA (%)
- (≥ 45 kg)	2 (1,6%)
3 mg/kg	9 (7,1%)
4 mg/kg	1 (0,8%)

Tabela 4.8. Učestalost doza karbamazepina

DOZA KARBAMAZEPINA	BROJ PACIJENATA (%)
- (≥ 45 kg)	6 (4,7%)
8 – 12 mg/kg	7 (5,5%)

U istraživanju su praćene i vrednosti dnevnih doza AEL. Kroz rezultate je utvrđeno da su pacijenti primali dnevne doze leka u srednjoj vrednosti od 589 ± 194 mg VPK, 576 ± 215 mg KBZ i 120 ± 71 mg LTG. Najveći broj pacijenata je primenjivao VPK u dozi od 500-

550 mg na dan, LTG u dozi od 100 mg na dan, a KBZ od 400 mg na dan. Učestalost dnevne doze AEL predstavljena je u Tabelama 4.9-4.11.

Tabela 4.9. Učestalost dnevne doze valproinske kiseline

DNEVNA DOZA LEKA	BROJ PACIJENATA (%)
300 – 350 mg/dan	3 (2,4%)
400 – 450 mg/dan	16 (12,6%)
500 – 550 mg/dan	40 (31,5%)
600 – 650 mg/dan	7 (5,5%)
700 – 750 mg/dan	24 (18,9%)
800 – 850 mg/dan	1 (0,8%)
1000 mg/dan	8 (6,3%)
1250 mg/dan	1 (0,8%)

Tabela 4.10. Učestalost dnevne doze lamotrigina

DNEVNA DOZA LEKA	BROJ PACIJENATA (%)
50 mg/dan	2 (1,6%)
62,5 mg/dan	1 (0,8%)
75 mg/dan	2 (1,6%)
100 mg/dan	3 (2,4%)
125 mg/dan	1 (0,8%)
150 mg/dan	1 (0,8%)
200 mg/dan	1 (0,8%)
300 mg/dan	1 (0,8%)

Tabela 4.11. Učestalost dnevne doze karbamazepina

DNEVNA DOZA LEKA	BROJ PACIJENATA (%)
200 mg/dan	1 (0,8%)
400 mg/dan	4 (3,1%)
500 mg/dan	1 (0,8%)
600 mg/dan	3 (2,4%)
800 mg/dan	3 (2,4%)
1000 mg/dan	1 (0,8%)

U okviru ovog dela istraživanja praćene su i serumske koncentracije AEL. Kroz rezultate studije je utvrđeno da su serumske koncentracije AEL u očekivanim granicama kod 110 bolesnika (86,6%). Sa druge strane, kod tri pacijenta na terapiji VPK, primećena je povišena koncentracija (2,4%), a kod 14 pacijenata snižena koncentracija u odnosu na očekivani serumski nivo leka (11%), i to kod 11 pacijenata koja su primala VPK, kod jednog pacijenta na terapiji KBZ i kod 2 pacijenta na terapiji LTG. Serumske koncentracije VPK (opsega od 50-100 µg/mL), LTG (2-11 µg/mL) i KBZ (17-51 µg/mL) predstavljene su u delu rezultata drugog dela istraživanja.

Uporedo sa praćenjem karakteristika pacijenata, analizirani su i roditelji pedijatrijskih pacijenata. Kod njih je praćena karakteristika bila nivo obrazovanja. Analizom je utvrđeno da je najveći broj roditelja imao srednji nivo obrazovanja (srednju školu), dok je najmanji broj roditelja ispitivanih pacijenata imao najviši nivo obrazovanja, univerzitetski nivo. Podaci o nivou obrazovanja roditelja pedijatrijskih pacijenata predstavljani su u Tabeli 4.12.

Tabela 4.12. Učestalost nivoa obrazovanja roditelja

NIVO OBRAZOVANJA	BROJ RODITELJA (%)
Osnovni	28 (22%)
Srednji	83 (65,4%)
Visoki	16 (12,6%)

4.2. Neželjene reakcije antiepileptika

U istraživanju su praćene neželjene reakcije antiepileptika, i utvrđeno je da je srednja vrednost LAEP-a iznosila $23,36 \pm 4,53$, u rasponu od 19 do najviše 38. Učestalost neželjenih reakcija je prema Likertovoj skali definisana po brojevima 1 („nikada“), 2

(„retko se javlja problem“), 3 („ponekad je problem“), i 4 („uvek je problem“). Navedena podela predstavlja instrument kojim je omogućeno kvantitativno merenje učestalosti i težine neželjenih reakcija u ovom delu istraživanja.

Rezultati su pokazali da su najviše neželjenih reakcija pacijenti, odnosno njihovi roditelji, evidentirali kroz stanje nervoze i/ili uznemirenosti (22,9%), povećanje telesne težine (18,1%), razvoj osećaja nespokoja, „ne drži ga mesto“ (17,3%), pojavu glavobolja (16,5%), teškoće u koncentraciji (11,8%), osećaj agresivnosti (11,0%) i osećaj uznemirenog stomaka (10,2%). Kroz analizu je utvrđeno da nema razlike u ukupnom LAEP rezultatu među pacijentima koji su na terapiji VPK, KBZ i LTG. Pored toga, evidentirano je da analizirani parametri kao što su starost, pol, trajanje terapije, ali i roditeljski nivo obrazovanja nisu pokazali uticaj na LAEP rezultat. Srednje vrednosti analiziranih neželjenih reakcija navedene su u Tabeli 4.13.

U daljem tekstu, u Tabelama 4.14-4.32. prikazana je učestalost određenih neželjenih reakcija u odnosu na vrstu antiepileptika.

Neželjena reakcija nestabilnosti ili gubitka ravnoteže u evidentiranoj populaciji pojavljuje se nikad u 96,9% slučajeva, retko ili ponekad u 1,6% i nema podataka da se pojavljuje uvek.

Tabela 4.13. Srednje vrednosti svih analiziranih neželjenih reakcija prema izboru leka

Neželjene reakcije	VALPROINSKA KISELINA	LAMOTRIGIN	KARBAMAZEPIN
	LAEP skor	LAEP skor	LAEP skor
	X±SD	X±SD	X±SD
1. Nestabilnost	1,03±0,22	1,08±0,28	1,15±0,53
2. Zamor	1,27±0,61	1,25±0,60	1,46±0,84
3. Ne drži ga/je mesto	1,44±0,88	1,75±1,01	1,38±0,74
4. Osećaj agresivnosti	1,25±0,65	1,50±0,87	1,31±0,61
5. Nervoza i/ili agitacija	1,61±0,85	2,00±0,91	1,62±0,84
6. Glavobolja	1,54±0,75	1,67±0,85	1,62±0,92
7. Gubitak kose	1,03±0,17	/	/
8. Problemi sa kožom (akne, osip)	1,05±0,35	1,17±0,55	/
9. Dupli ili zamučeni vid	1,03±0,22	1,17±0,55	1,15±0,53
10. Uznemiren stomak	1,30±0,67	1,17±0,37	1,23±0,58
11. Teško se koncentriše	1,28±0,73	1,67±0,94	/
12. Problemi sa ustima i desnima	1,13±0,44	1,17±0,55	/
13. Ruke se tresu	1,06±0,34	1,33±0,75	/
14. Dobija na telesnoj težini	1,50±1,01	1,08±0,28	1,77±1,19
15. Vrtoglavica	1,12±0,45	/	1,23±0,58
16. Pospanost	1,25±0,63	1,42±0,76	1,54±0,75
17. Depresija	1,06±0,27	1,17±0,55	1,08±0,27
18. Problemi sa pamćenjem	1,14±0,49	1,17±0,55	1,08±0,27
19. Poremećaj sna	1,06±0,27	1,17±0,55	
20. Druga neželjena dejstva	/	/	/

SD – standardna devijacija; X – srednja vrednost

Tabela 4.14. Učestalost neželjene reakcije nestabilnosti u odnosu na izbor antiepileptika

Učestalost neželjene reakcije	VALPROINSKA KISELINA Broj pacijenata (%)	LAMOTRIGIN Broj pacijenata (%)	KARBAMAZEPIN Broj pacijenata (%)
Nikad	100 (98,4%)	11 (8,7%)	12 (9,4%)
Retko	1 (0,8%)	1 (0,8%)	/
Ponekad	1 (0,8%)	/	1 (0,8%)
Uvek	/	/	/

Neželjena reakcija zamor u evidentiranoj populaciji pojavljuje se nikad u 80,3% slučajeva, retko (11%), ponekad (7,9%) i uvek u 0,8% ispitivane populacije.

Tabela 4.15. Učestalost neželjene reakcije zamora u odnosu na izbor antiepileptika

Učestalost neželjene reakcije	VALPROINSKA KISELINA Broj pacijenata (%)	LAMOTRIGIN Broj pacijenata (%)	KARBAMAZEPIN Broj pacijenata (%)
Nikad	82 (64,6%)	9 (7,1%)	10 (7,9%)
Retko	13 (10,2%)	1 (0,8%)	/
Ponekad	6 (4,7%)	1 (0,8%)	3 (2,4%)
Uvek	1 (0,8%)	/	/

Neželjena reakcija „ne drži ga/je mesto“ se u evidentiranoj populaciji pojavljuje nikad u 75,6% slučajeva, retko (7,1%), ponekad (12,6%) i uvek u 4,7% ispitivane populacije.

Tabela 4.16. Učestalost neželjene reakcije “ne drži ga/je” mesto u odnosu na izbor antiepileptika

Učestalost neželjene reakcije	VALPROINSKA KISELINA Broj pacijenata (%)	LAMOTRIGIN Broj pacijenata (%)	KARBAMAZEPIN Broj pacijenata (%)
Nikad	79 (62,2%)	7 (5,5%)	10 (7,9%)
Retko	6 (4,7%)	2 (1,6%)	1 (0,8%)
Ponekad	12 (9,4%)	2 (1,6%)	2 (1,6%)
Uvek	5 (3,9%)	1 (0,8%)	/

Neželjena reakcija osećaja agresivnosti se u evidentiranoj populaciji pojavljuje nikad u 83,5% slučajeva, retko (5,5%), ponekad (10,2%) i uvek u 0,8% ispitivane populacije.

Tabela 4.17. Učestalost neželjene reakcije agresivnosti u odnosu na izbor antiepileptika

Učestalost neželjene reakcije	VALPROINSKA KISELINA Broj pacijenata (%)	LAMOTRIGIN Broj pacijenata (%)	KARBAMAZEPIN Broj pacijenata (%)
Nikad	87 (68,5%)	9 (7,1%)	10 (7,9%)
Retko	5 (3,9%)	/	2 (1,6%)
Ponekad	9 (7,1%)	3 (2,4%)	1 (0,8%)
Uvek	1 (0,8%)	/	/

Neželjena reakcija osećaja nervoze i/ili agitacije se u evidentiranoj populaciji pojavljuje nikad u 60,6% slučajeva, retko (16,5%), ponekad (21,3%) i uvek u 1,57% ispitivane populacije.

Tabela 4.18. Učestalost neželjene reakcije nervoze i/ili agitacije u odnosu na izbor antiepileptika

Učestalost neželjene reakcije	VALPROINSKA KISELINA Broj pacijenata (%)	LAMOTRIGIN Broj pacijenata (%)	KARBAMAZEPIN Broj pacijenata (%)
Nikad	63 (49,6%)	5 (3,9%)	8 (6,3%)
Retko	18 (14,2%)	2 (1,6%)	2 (1,6%)
Ponekad	19 (15%)	5 (3,9%)	3 (2,4%)
Uvek	2 (1,6%)	/	/

Neželjena reakcija glavobolje se u evidentiranoj populaciji pojavljuje nikad u 61,4% slučajeva, retko (16,5%), ponekad (21,3%) i uvek u 0,8% ispitivane populacije.

Tabela 4.19. Učestalost neželjene reakcije glavobolje u odnosu na izbor antiepileptika

Učestalost neželjene reakcije	VALPROINSKA KISELINA Broj pacijenata (%)	LAMOTRIGIN Broj pacijenata (%)	KARBAMAZEPIN Broj pacijenata (%)
Nikad	63 (49,6%)	7 (5,5%)	8 (6,3%)
Retko	23 (18,1%)	2 (1,6%)	3 (2,4%)
Ponekad	16 (12,6%)	3 (2,4%)	1 (0,8%)
Uvek	/	/	1 (0,8%)

Neželjena reakcija gubitka kose se u evidentiranoj populaciji pojavljuje nikad u 97,6% slučajeva, retko (2,4%), ponekad (0%) i uvek u 0% ispitivane populacije.

Tabela 4.20. Učestalost neželjene reakcije gubitka kose u odnosu na izbor antiepileptika

Učestalost neželjene reakcije	VALPROINSKA KISELINA Broj pacijenata (%)	LAMOTRIGIN Broj pacijenata (%)	KARBAMAZEPIN Broj pacijenata (%)
Nikad	99 (78%)	12 (9,4%)	13 (10,2%)
Retko	3 (2,4%)	/	/
Ponekad	/	/	/
Uvek	/	/	/

Neželjena reakcija pojave problema sa kožom (akne, osipi) se u evidentiranoj populaciji pojavljuje nikad u 97,6% slučajeva, retko (0%), ponekad (1,6%) i uvek u 0,8% ispitivane populacije.

Tabela 4.21. Učestalost neželjene reakcije problema sa kožom (akne, osipi) u odnosu na izbor antiepileptika

Učestalost neželjene reakcije	VALPROINSKA KISELINA Broj pacijenata (%)	LAMOTRIGIN Broj pacijenata (%)	KARBAMAZEPIN Broj pacijenata (%)
Nikad	100 (78,7%)	11 (8,7%)	13 (10,2%)
Retko	/	/	/
Ponekad	1 (0,8%)	1 (0,8%)	/
Uvek	1 (0,8%)	/	/

Neželjena reakcija duplog ili zamućenog vida se u evidentiranoj populaciji pojavljuje nikad u 96,9% slučajeva, retko (0,8%), ponekad (2,4%) i uvek u 0% ispitivane populacije.

Tabela 4.22. Učestalost neželjene reakcije duplog ili zamućenog vida u odnosu na izbor antiepileptika

Učestalost neželjene reakcije	VALPROINSKA KISELINA Broj pacijenata (%)	LAMOTRIGIN Broj pacijenata (%)	KARBAMAZEPIN Broj pacijenata (%)
Nikad	100 (78,7%)	11 (8,7%)	12 (9,4%)
Retko	1 (0,8%)	/	/
Ponekad	1 (0,8%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)
Uvek	/	/	/

Neželjena reakcija uzemirenog stomaka se u evidentiranoj populaciji pojavljuje nikad u 81,9% slučajeva, retko (7,9%), ponekad (10,2%) i uvek u 0% ispitivane populacije.

Tabela 4.23. Učestalost neželjene reakcije uznemirenog stomaka u odnosu na izbor antiepileptika

Učestalost neželjene reakcije	VALPROINSKA KISELINA Broj pacijenata (%)	LAMOTRIGIN Broj pacijenata (%)	KARBAMAZEPIN Broj pacijenata (%)
Nikad	83 (65,4%)	10 (7,9%)	11 (8,7%)
Retko	7 (5,5%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)
Ponekad	12 (9,4%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)
Uvek	/	/	/

Neželjena reakcija teškog koncentrisanja se u evidentiranoj populaciji pojavljuje nikad u 85% slučajeva, retko (3,2%), ponekad (9,5%) i uvek u 2,4% ispitivane populacije.

Tabela 4.24. Učestalost neželjene reakcije teškog koncentrisanja u odnosu na vrstu antiepileptika

Učestalost neželjene reakcije	VALPROINSKA KISELINA Broj pacijenata (%)	LAMOTRIGIN Broj pacijenata (%)	KARBAMAZEPIN Broj pacijenata (%)
Nikad	87 (68,5%)	8 (6,3%)	13 (10,2%)
Retko	4 (3,1%)	/	/
Ponekad	8 (6,3%)	4 (3,1%)	/
Uvek	3 (2,4%)	/	/

Neželjena reakcija pojave problema sa ustima i desnim se u evidentiranoj populaciji pojavljuje nikad u 92,1% slučajeva, retko (3,9%), ponekad (3,9%) i uvek u 0% ispitivane populacije.

Tabela 4.25. Učestalost neželjene reakcije problema sa ustima i desnim u odnosu na izbor antiepileptika

Učestalost neželjene reakcije	VALPROINSKA KISELINA Broj pacijenata (%)	LAMOTRIGIN Broj pacijenata (%)	KARBAMAZEPIN Broj pacijenata (%)
Nikad	93(73,2%)	11(8,7%)	13(10,2%)
Retko	5(3,9%)	/	/
Ponekad	4(3,1%)	1(0,8%)	/
Uvek	/	/	/

Neželjena reakcija da se ruke tresu se u evidentiranoj populaciji pojavljuje nikad u 96,1% slučajeva, retko (0%), ponekad (3,9%) i uvek u 0% ispitivane populacije.

Tabela 4.26. Učestalost neželjene reakcije da se ruke tresu u odnosu na izbor antiepileptika

Učestalost neželjene reakcije	VALPROINSKA KISELINA Broj pacijenata (%)	LAMOTRIGIN Broj pacijenata (%)	KARBAMAZEPIN Broj pacijenata (%)
Nikad	99 (78%)	10 (7,9%)	13 (10,2%)
Retko	/	/	/
Ponekad	3 (2,4%)	2 (1,6%)	/
Uvek	/	/	/

Neželjena reakcija dobijanja telesne težine se u evidentiranoj populaciji pojavljuje nikad u 78,7% slučajeva, retko (3,2%), ponekad (8,7%) i uvek u 9,5% ispitivane populacije.

Tabela 4.27. Učestalost neželjene reakcije dobijanja telesne težine u odnosu na izbor antiepileptika

Učestalost neželjene reakcije	VALPROINSKA KISELINA Broj pacijenata (%)	LAMOTRIGIN Broj pacijenata (%)	KARBAMAZEPIN Broj pacijenata (%)
Nikad	80 (63%)	11 (8,7%)	9 (7,1%)
Retko	3 (2,4%)	1 (0,8%)	/
Ponekad	9 (7,1%)	/	2 (1,6%)
Uvek	10 (7,9%)	/	2 (1,6%)

Neželjena reakcija pojave vrtoglavica se u evidentiranoj populaciji pojavljuje nikad u 92,9% slučajeva, retko (2,4%), ponekad (4,7%) i uvek u 0% ispitivane populacije.

Tabela 4.28. Učestalost neželjene reakcije pojave vrtoglavica u odnosu na izbor antiepileptika

Učestalost neželjene reakcije	VALPROINSKA KISELINA Broj pacijenata (%)	LAMOTRIGIN Broj pacijenata (%)	KARBAMAZEPIN Broj pacijenata (%)
Nikad	95 (74,8%)	12 (9,4%)	11 (8,7%)
Retko	2 (1,6%)	/	1 (0,8%)
Ponekad	5 (3,9%)	/	1 (0,8%)
Uvek	/	/	/

Neželjena reakcija pospanosti se u evidentiranoj populaciji pojavljuje nikad u 79,5% slučajeva, retko (10,2%), ponekad (7,1%) i uvek u 1,6% ispitivane populacije.

Tabela 4.29. Učestalost neželjene reakcije pospanosti u odnosu na izbor antiepileptika

Učestalost neželjene reakcije	VALPROINSKA KISELINA Broj pacijenata (%)	LAMOTRIGIN Broj pacijenata (%)	KARBAMAZEPIN Broj pacijenata (%)
Nikad	86 (67,7%)	9 (7,1%)	8 (6,3%)
Retko	9 (7,1%)	1 (0,8%)	3 (2,4%)
Ponekad	5 (3,9%)	2 (1,6%)	2 (1,6%)
Uvek	2 (1,6%)	/	/

Neželjena reakcija depresije se u evidentiranoj populaciji pojavljuje nikad u 94,5% slučajeva, retko (3,9%), ponekad (1,6%) i uvek u 0% ispitivane populacije.

Tabela 4.30. Učestalost neželjene reakcije depresije u odnosu na izbor antiepileptika

Učestalost neželjene reakcije	VALPROINSKA KISELINA Broj pacijenata (%)	LAMOTRIGIN Broj pacijenata (%)	KARBAMAZEPIN Broj pacijenata (%)
Nikad	97 (76,4%)	11 (8,7%)	12 (9,4%)
Retko	4 (3,1%)	/	1 (0,8%)
Ponekad	1 (0,8%)	1 (0,8%)	/
Uvek	/	/	/

Neželjena reakcija problema sa pamćenjem se u evidentiranoj populaciji pojavljuje nikad u 92,1% slučajeva, retko (2,4%), ponekad (5,5%) i uvek u 0% ispitivane populacije.

Tabela 4.31. Učestalost neželjene reakcije problema sa pamćenjem u odnosu na izbor antiepileptika

Učestalost neželjene reakcije	VALPROINSKA KISELINA Broj pacijenata (%)	LAMOTRIGIN Broj pacijenata (%)	KARBAMAZEPIN Broj pacijenata (%)
Nikad	94 (76%)	11 (8,7%)	12 (9,4%)
Retko	2 (1,6%)	/	1 (0,8%)
Ponekad	6 (4,7%)	1 (0,8%)	/
Uvek	/	/	/

Neželjena reakcija problema sa poremećajem sna u evidentiranoj populaciji pojavljuje nikad u 95,3% slučajeva, retko (3,2%), ponekad (1,6%) i uvek u 0% ispitivane populacije.

Tabela 4.32. Učestalost neželjene reakcije problema sa poremećajem sna u odnosu na izbor antiepileptika.

Učestalost neželjene reakcije	VALPROINSKA KISELINA Broj pacijenata (%)	LAMOTRIGIN Broj pacijenata (%)	KARBAMAZEPIN Broj pacijenata (%)
Nikad	97 (76,4%)	11 (8,7%)	13 (10,2%)
Retko	4 (3,1%)	/	/
Ponekad	1 (0,8%)	1 (0,8%)	/
Uvek	/	/	/

Pored navedenih neželjenih reakcija pacijenti su naveli i neke koje nisu bile evidentirane u anketi, a podrazumevaju pojavu niskog pritiska, kod pacijenata na karbamazepinu, kao i pojavu mučnina, povraćanja, slamanja zuba, tahikardija i pojava herpesa kod pacijenata na terapiji valproinskom kiselinom. Sve neželjene reakcije se pojavljuju u pojedinačnim slučajevima ili po 0,8% u odnosu na celokupan broj analiziranih slučajeva pacijenata.

4.3. Tireoidna funkcija

Pored navedenih karakteristika, deo ispitivanja koji je pratio uticaj monoterapije VPK na metabolizam tireoidne žlezde, uključio je 42 pacijenta, kojima je dijagnostikovana epilepsija ili febrilne konvulzije, a koji su lečeni uz pomoć VPK, LTG ili KBZ, u periodu od najmanje šest meseci. Jednom pacijentu nedostajao je pristanak roditelja, te otuda nije uključen u istraživanje. Na osnovu toga, u prvom delu istraživanja, učestvovala je 41 pedijatrijski pacijent sa epilepsijom, starosne dobi od 3 do 19 godina (VPK grupa), kao i kontrolna grupa koju je činio 41 pacijent koji je prema polu i uzrastu odgovarao pacijentima iz VPK grupe. To su bila zdrava deca (bez evidentiranih znakova epilepsije), a koja su posetila kliniku u toku rutinske kontrole.

Praćeno je da li dolazi do promena serumske koncentracije FT4 i FT3 ili njihove koncentracije ostaju nepromenjene. Srednja vrednost FT3 svih ispitivanih pacijenata

iznosila je $5,43 \pm 1,26$ pmol/L, najmanja vrednost 1,54 pmol/L, a najveća 10,58 pmol/L. Srednja vrednost FT4 svih pacijenata iznosila je $13,25 \pm 2,48$ pmol/L, najmanja vrednost 4,04 pmol/L, a najveća 16,67 pmol/L, dok je srednja vrednost TSH iznosila $3,47 \pm 2,05$ mIU/L, najmanja vrednost 0,85 mIU/L, a najveća 10,79 mIU/L.

Pedijatrijski pacijenti su podeljeni na sledeće grupe:

- Grupa I je imala normalan tireoidni status
- Grupa IIa je imala povišen TSH i povišen FT3
- Grupa IIb je imala povišen TSH i normalan FT3
- Grupa III je imala normalan TSH i povišen FT3

U grupi I ispitivanih pacijenata (sa normalnim tireoidnim statusom), srednja vrednost FT3 iznosila je $5,36 \pm 0,83$ pmol/L, sa najnižom dobijenom vrednošću od 4,07 pmol/L i najvišom od 6,79 pmol/L. Srednja vrednost FT4 pacijenata sa normalnim tireoidnim statusom iznosila je $13,75 \pm 1,47$ pmol/L, najniža evidentirana vrednost među analiziranim pacijentima iznosila je 11,99 pmol/L, a najviša 16,67 pmol/L. Kada se posmatraju vrednosti TSH, srednja vrednost je iznosila $2,41 \pm 1,48$ mIU/L, najniža evidentirana vrednost 0,85 mIU/L, a najviša 5,78 mIU/L. Podaci I grupe pacijenata predstavljeni su u Tabeli 4.33.

Tabela 4.33. Rezultati koncentracija FT3, FT4 i TSH grupe I pedijatrijskih pacijenata

FT3 (2,62-5,7) pmol/L	FT4 (9-19) pmol/L	TSH (0,35-4,94) mIU/L
4,72	13,16	2,87
6,79	13,20	2,00
5,25	16,32	4,07
5,52	12,34	1,65
4,83	14,39	2,37
5,02	14,55	4,64
6,55	13,31	1,86
5,83	12,65	2,60
6,59	13,01	5,78
5,45	13,85	0,87
4,35	16,67	0,85
5,10	12,14	1,47
4,95	14,95	0,94
4,07	11,99	1,77

FT3 – trijodtironin; FT4 – tiroksin; TSH – tireostimulirajući hormon

U grupi pacijenata IIa (sa TSH > 4 mIU/L i povišenim koncentracijama FT3), utvrđeno je da srednja vrednost FT3 iznosila 5,47±2,46 pmol/L, sa najnižom vrednošću od 1,54 pmol/L i najvišom zabeleženom vrednošću od 10,58 pmol/L. Srednja vrednost FT4 je iznosila 10,94±4,01 pmol/L, najniža evidentirana vrednost u ovoj grupi pacijenata je bila 4,04 pmol/L, a najviša 15,22 pmol/L. Srednja vrednost TSH iznosila je 5,48±3,16 mIU/L, sa najnižom vrednošću od 1,95 mIU/L i najvišom od 10,79 mIU/L. Podaci IIa grupe pacijenata predstavljeni su u Tabeli 4.34.

Tabela 4.34. Rezultati koncentracija FT3, FT4 i TSH IIa grupe pedijatrijskih pacijenata

FT3 (2,62-5,7) pmol/L	FT4 (9-19) pmol/L	TSH (0,35-4,94) mIU/L
5,35	9,54	4,55
4,75	13,14	3,93
5,41	14,83	3,74
5,42	12,44	10,79
5,62	12,00	7,93
5,11	15,22	1,95
1,54	6,32	8,38
10,58	4,04	2,59

FT3 – trijodtironin; FT4 – tiroksin; TSH – tireostimulirajući hormon

U grupi pacijenata II b (sa TSH>4 mIU/L i normalnim koncentracijama FT3), srednja vrednost FT3 iznosila je 4,96±0,26 pmol/L, sa najnižom evidentiranom vrednošću od 4,65 pmol/L, i najvišom od 5,25 pmol/L. Kada je reč o srednjoj vrednosti FT4 ona je bila 12,98±2,54 pmol/L, najniža vrednost od 9,06 pmol/L i najviša od 15,74 pmol/L. Srednja vrednost TSH u ovoj grupi pacijenata iznosila je 3,54±1,02 mIU/L, sa najnižom vrednošću od 2,23 mIU/L i najvišom 4,61 mIU/L. Podaci IIb grupe pacijenata predstavljeni su u Tabeli 4.35.

Tabela 4.35. Rezultati koncentracija FT3, FT4 i TSH IIB grupe pedijatrijskih pacijenata

FT3 (2,62-5,7) pmol/L	FT4 (9-19) pmol/L	TSH (0,35-4,94) mIU/L
5,11	9,06	4,03
4,79	15,74	4,61
4,65	13,08	3,97
4,74	13,54	4,10
5,25	11,11	2,28
5,19	15,32	2,23

FT3 – trijodtironin; FT4 – tiroksin; TSH – tireostimulirajući hormon

U grupi pacijenata III (sa normalnim TSH < 4 mIU/L i povišenim koncentracijama FT3 > 5,28 pmol/L), srednja vrednost FT3 iznosila je 5,70±0,89 pmol/L, sa najnižom evidentiranom vrednošću od 4,21 pmol/L i najvišom od 7,25 pmol/L. Srednja vrednost FT4 iznosila je 14,27±1,02 pmol/L, sa najnižom vrednošću od 12,8 pmol/L i najvišom evidentiranom vrednošću u ovoj grupi pacijenata od 16,47 pmol/L. Kada je reč o srednjoj vrednosti TSH, ona je iznosila 3,34±1,18 mIU/L, sa najnižom vrednošću od 1,69 mIU/L i najvišom od 5,83 mIU/L. Podaci III grupe pacijenata predstavljeni su u Tabeli 4.36.

Tabela 4.36. Rezultati koncentracija FT3, FT4 i TSH III grupe pedijatrijskih pacijenata

FT3 (2,62-5,7) pmol/L	FT4 (9-19) pmol/L	TSH (0,35-4,94) mIU/L
5,16	13,06	4,80
5,87	13,72	3,48
7,25	14,79	4,08
4,51	13,52	2,67
5,89	14,82	3,10
6,24	16,47	3,42
5,75	13,82	4,29
5,97	13,56	5,83
4,76	14,08	1,69
5,71	15,01	2,26
4,21	12,80	3,26
7,08	14,52	2,13
5,73	15,33	2,35

FT3 – trijodtironin; FT4 – tiroksin; TSH – tireostimulirajući hormon

Tabela 4.37. Serumske koncentracije tireoidnih hormona kod dece na terapiji valproinskom kiselinom i kontrolne grupe

Tireoidni hormoni	VPK grupa (N=41) sr.vrednost±SD (opseg)	Kontrolna grupa (N=41) sr.vrednost±SD (opseg)	p- vrednost
FT ₃ (pmol/L)	5,30±0,97 (1,54-10,58)	4,50±0,49 (3,39-5,28)	<0,05
FT ₄ (pmol/L)	13,25±2,48 (4,04- 16,67)	13,43±2,15 (4,03- 17,03)	
TSH (mIU/L)	3,47±2,05 (0,85-10,7)	2,03±0,72 (0,75-3,76)	<0,001

FT₃ – trijodtironin; FT₄ – tiroksin; SD – standardna devijacija; TSH – tireostimulirajući hormon; VPK – valproinska kiselina

Dobijeni rezultati istraživanja tireoidne funkcije su pokazali da su koncentracije TSH u VPK grupi više u poređenju sa kontrolnom grupom ($p < 0,001$). Koncentracije FT₄ su slične u obe grupe, dok je koncentracija FT₃ viša u VPK grupi u poređenju sa kontrolnom grupom ($p = 0,01$). Vrednosti TPO At i TG-At su ostale u opsegu referentnih vrednosti kod svih pacijenata, ali i zdrave dece u kontrolnoj grupi. Navedeni rezultati nalaze se u Tabeli 4.37.

Pored toga, utvrđeno je kod 14/41 (34%) pacijenta VPK grupe, da je koncentracija TSH > 4 mIU/L dok su u kontrolnoj grupi svi ispitanici imali vrednost TSH < 4 mIU/L. Svi pacijenti sa povišenim vrednostima TSH imali su generalizovanu epilepsiju. Petoro dece na terapiji VPK (12,2%) imalo je serumsku koncentraciju TSH > 5 mIU/L (opseg 5,78-10,79 mIU/L) bez kliničkih znakova disfunkcije tireoidne žlezde. Isto tako je utvrđeno da osam pacijenata sa TSH > 4 mIU/L (57%) nije imalo koncentracije FT₃ iznad gornje granice zdravih (opseg 5,35-7,25 pmol/L). Trinaestoro dece na monoterapiji VPK (32%) je imalo povišene serumske koncentracije FT₃ uz normalnu koncentraciju TSH i bez kliničkih znakova disfunkcije štitne žlezde. Međutim, iako u granicama normale, njihove koncentracije TSH bile su više nego kod pacijenata čije koncentracije FT₃ nisu bile povišene (3,34±1,18 mIU/L prema 2,41±1,48 mIU/L i $p < 0,05$).

Na osnovu navedenih rezultata, može se zaključiti da nije uočena razlika u serumskim koncentracijama FT4 kod VPK grupe i kontrolne grupe, tačnije zdravih pacijenata. Međutim, serumske koncentracije FT4 kod dece sa povišenim FT3 zavisile su od koncentracije TSH, tačnije serumski FT4 je bio niži ukoliko je TSH bio iznad 4 mIU/L ($10,94 \pm 4,01$ pmol/L prema $14,27 \pm 1,02$ pmol/L i $p < 0,05$).

U okviru istraživanja analizirani su uticaj godina, dužina trajanja terapije, dnevne doze leka, kao i serumske koncentracije VPK, na razvoj subkličkog hipotireoidizma (definisan vrednostima TSH) > 5 mIU/L).

Karakteristike na osnovu kojih se podeljene grupe pacijenata razlikuju predstavljene su u Tabelama 4.38 – 4.41.

Iz Tabele 4.38, uočava se sledeće:

- Grupa I je imala značajno nižu vrednost TSH od grupe III

Tabela 4.38. Poređenje grupe I i III pedijatrijskih pacijenata

	Uzrast	FT3	FT4	TSH	Serumska koncentracija VPK	Doza mg	Dnevna doza	Dijagnoza	Pol	Uzrast pri uvođenju terapije	Trajanje terapije
<i>Mann – Whitney</i> U	53,000	67,000	63,000	48,000	81,500	87,000	80,500	72,500	74,000	70,000	71,000
<i>Wilcoxon</i> W	144,000	172,000	168,000	153,000	172,500	178,000	171,500	163,500	165,000	161,000	162,000
p - vrednost	0,640	0,244	0,174	0,037	0,645	0,817	0,566	0,237	0,341	0,305	0,328

FT3 – trijodtironin; FT4 – tiroksin; TSH – tireostimulirajući hormon; VPK – valproinska kiselina

Iz Tabele 4.39, uočava se sledeće:

- Grupa III je imala više vrednosti FT4 od grupe IIa

Tabela 4.39. Poređenje grupe IIa i III pedijatrijskih pacijenata

	Uzrast	FT3	FT4	TSH	Serumska koncentracija VPK	Doza mg	Dnevna doza	Dijagnoza	Pol	Uzrast pri uvođenju terapije	Trajanje terapije
<i>Mann – Whitney U</i>	42,000	34,000	23,000	31,000	33,000	34,000	34,000	44,000	51,500	45,500	38,500
<i>Wilcoxon W</i>	78,000	70,000	59,000	122,000	124,000	125,000	125,000	80,000	87,500	136,500	74,500
p - vrednost	0,467	0,192	0,036	0,128	0,169	0,135	0,156	0,255	0,966	0,636	0,324

FT3 – trijodtironin; FT4 – tiroksin; TSH – tireostimulirajući hormon; VPK – valproinska kiselina

Iz Tabele 4.40, uočava se sledeće:

- Grupe I i IIb se međusobno ne razlikuju značajno ni po jednom ispitivanom parametru

Tabela 4.40. Poređenje grupe I i IIb pedijatrijskih pacijenata

	Uzrast	FT3	FT4	TSH	Serumska koncentracija VPK	Doza mg	Dnevna doza	Dijagnoza	Pol	Uzrast pri uvođenju terapije	Trajanje terapije
Mann – Whitney U	26,500	29,500	37,000	22,000	24,000	28,000	34,000	27,000	38,000	22,500	38,500
Wilcoxon W	47,500	50,500	58,000	127,000	45,000	133,000	55,000	48,000	143,000	43,500	59,500
p - vrednost	0,200	0,302	0,680	0,099	0,138	0,175	0,487	0,099	0,698	0,106	0,771

FT3 – trijodtironin; FT4 – tiroksin; TSH – tireostimulirajući hormon; VPK – valproinska kiselina

Iz Tabele 4.41, uočava se sledeće:

- Grupe IIa i IIb se međusobno razlikuju samo po serumskoj koncentraciji VPK koja je značajno viša u grupi IIa

Tabela 4.41. Poređenje grupe IIa i IIb pedijatrijskih pacijenata

	Uzrast	FT3	FT4	TSH	Serumska koncentracija VPK	Doza mg	Dnevna doza	Dijagnoza	Pol	Uzrast pri uvođenju terapije	Trajanje terapije
<i>Mann – Whitney</i> U	16,500	12,500	16,000	19,000	1,000	22,500	17,500	24,000	17,000	16,000	13,000
<i>Wilcoxon</i> W	37,500	33,500	52,000	40,000	22,000	58,500	38,500	60,000	53,000	37,000	49,000
p - vrednost	0,331	0,137	0,302	0,519	0,003	0,829	0,390	1,000	0,293	0,298	0,141

FT3 – trijodtironin; FT4 – tiroksin; TSH – tireostimulirajući hormon; VPK – valproinska kiselina

Iz Tabele 4.42, uočava se sledeće:

- Grupa I je imala vrednosti FT3 značajno veće u poređenju sa kontrolnom grupom
- FT4 se ne razlikuje između kontrolne i terapijske grupe

Tabela 4.42. Poređenje grupe I i kontrolne grupe pedijatrijskih pacijenata

	Uzrast	FT3	FT4	TSH
<i>Mann – Whitney U</i>	282,500	137,500	345,000	329,500
<i>Wilcoxon W</i>	387,500	1412,500	1620,000	1604,500
p - vrednost	0,271	0,001	0,935	0,739

FT3 – trijodtironin; FT4 – tiroksin; TSH – tireostimulirajući hormon

Iz Tabele 4.43, uočava se sledeće:

- Značajno su više koncentracije TSH i FT3 u Iia grupi u poređenju sa kontrolnom grupom
- FT4 se ne razlikuje između kontrolne i terapijske grupe

Tabela 4.43. Poređenje grupe Iia i kontrolne grupe pedijatrijskih pacijenata

	Uzrast	FT3	FT4	TSH
<i>Mann – Whitney U</i>	148,000	76,500	120,000	39,000
<i>Wilcoxon W</i>	184,000	1351,500	156,000	1314,000
p - vrednost	0,239	0,005	0,071	0,000

FT3 – trijodtironin; FT4 – tiroksin; TSH – tireostimulirajući hormon

Iz Tabele 4.44, uočava se sledeće:

- Značajno su više koncentracije TSH i FT3 u IIB grupi u poređenju sa kontrolnom grupom
- FT4 se ne razlikuje između kontrolne i terapijske grupe

Tabela 4.44. Poređenje grupe IIB i kontrolne grupe pedijatrijskih pacijenata

	Uzrast	FT3	FT4	TSH
<i>Mann – Whitney U</i>	95,500	75,000	132,000	35,000
<i>Wilcoxon W</i>	116,500	1350,000	153,000	1310,000
P - vrednost	0,147	0,047	0,633	0,002

FT3 – trijodtironin; FT4 – tiroksin; TSH – tireostimulirajući hormon

Iz Tabele 4.45, uočava se sledeće:

- Značajno su više koncentracije FT3 i TSH u grupi III u poređenju sa kontrolnom grupom
- FT4 se ne razlikuje između kontrolne i terapijske grupe

Tabela 4.45. Poređenje grupe III i kontrolne grupe pedijatrijskih pacijenata

	Uzrast	FT3	FT4	TSH
<i>Mann – Whitney U</i>	171,000	84,500	227,000	110,000
<i>Wilcoxon W</i>	262,000	1359,500	1502,000	1385,000
P - vrednost	0,009	0,000	0,096	0,000

FT3 – trijodtironin; FT4 – tiroksin; TSH – tireostimulirajući hormon

Iz Tabele 4.46, uočava se sledeće:

- Nema razlike ni u jednom parametru među pacijentima sa generalizovanom i parcijalnom epilepsijom

Tabela 4.46. Poređenje pedijatrijskih pacijenata sa generalizovanim i parcijalnim napadima

	Uzrast	FT3	FT4	TSH	Serumska koncentracija VPK	Doza mg	Dnevna doza	Pol	Uzrast pri uvođenju terapije	Trajanje terapije
<i>Mann – Whitney U</i>	108,500	83,000	113,000	69,000	77,000	87,500	108,500	110,500	115,500	96,000
<i>Wilcoxon W</i>	703,500	111,500	708,000	97,000	672,000	682,500	703,500	138,500	710,500	691,000
p - vrednost	0,715	0,212	0,835	0,083	0,146	0,205	0,697	0,734	0,903	0,422

FT3 – trijodtironin; FT4 – tiroksin; TSH – tireostimulirajući hormon; VPK – valproinska kiselina

Kada se posmatraju pedijatrijski pacijenti prema polu može se utvrditi da je ženskih pedijatrijskih pacijenata bilo više od muških. Što se tiče zdravih pacijenata koji su učestvovali u istraživanju (kontrolna grupa), bilo je više muških pacijenata. Podaci o polu pedijatrijskih pacijenata u okviru grupe pacijenata predstavljeni su u Tabeli 4.47.

Tabela 4.47. Struktura grupa pedijatrijskih pacijenata prema polu

Grupa pacijenata/broj pacijenata prema polu	MUŠKI Broj (%)	ŽENSKI Broj (%)
Grupa I (normalan tireoidni status)	8 (40%)	6 (28,6%)
Grupa IIa (povišen TSH i FT3)	3 (15%)	5 (23,8%)
Grupa IIb (povišen TSH, normalan FT3)	4 (20%)	2 (9,5%)
Grupa III (normalan TSH, povišen FT3)	5 (25%)	8 (38,1%)
Ukupno	20	21

FT3 – trijodtironin; TSH – tireostimulirajući hormon

Kada se posmatraju pedijatrijski pacijenti prema uzrastu može se utvrditi da je, najviše pacijenata bilo od 5 do 11, zatim od 12 do 15 godina, nešto manje od 17 do 18 godina i samo po jedan pacijent je bio sa 19 i 3 godine, što predstavlja najveću i najmanju starosnu graničnu vrednost pedijatrijskih pacijenata u istraživanju. Srednja vrednost uzrasne kategorije pacijenata VPK grupe iznosila je $9,89 \pm 3,99$ godina (3-19), a kontrolne $11,26 \pm 4,45$ godina (3-19). Podaci o uzrastu pedijatrijskih pacijenata u okviru grupa predstavljeni su u Tabeli 4.48.

Tabela 4.48. Struktura grupa pedijatrijskih pacijenata prema uzrastu

Uzrast pacijenata (godine)	GRUPA I Broj (%)	GRUPA IIA Broj (%)	GRUPA IIB Broj (%)	GRUPA III Broj (%)
3 – 3,5	/	1 (2,4%)	/	/
4 – 4,5	/	/	/	/
5 – 5,5	1 (2,4%)	1 (2,4%)	1 (2,4%)	/
6 – 6,5	/	2 (4,9%)	1 (2,4%)	2 (4,9%)
7 – 7,5	1 (2,4%)	/	2 (4,9%)	2 (4,9%)
8 – 8,5	1 (2,4%)	/	2 (4,9%)	1 (2,4%)
9 – 9,5	1 (2,4%)	/	/	3 (7,3%)
10 – 10,5	5 (12,2%)	/	/	3 (7,3%)
11 – 11,5	/	/	/	/
12 – 12,5	/	/	/	1 (2,4%)
13 – 13,5	1 (2,4%)	1 (2,4%)	/	1(2,4%)
14 – 14,5	2 (4,9%)	/	/	/
15 – 15,5	/	/	/	/
16 – 16,5	/	/	/	/
17 – 17,5	1 (2,4%)	/	1 (2,4%)	/
18 – 18,5	1 (2,4%)	/	1 (2,4%)	/
19	/	1 (2,4%)	/	/

Dodatno je u analizu uključen tip napada, i evidentirano je da kod pacijenata koji su ispunili uslove za uključivanje u ispitivanje, 34 pacijenata je imalo postavljenu dijagnozu primarnih generalizovanih napada, (uključujući 8 pacijenata sa apsansom) dok je 7 pacijenata imalo parcijalne napade (4 su imali benignu fokalnu epilepsiju, a 3 razvijenu sekundarnu generalizaciju). U Tabeli 4.49. predstavljena je učestalost napada prema grupi pacijenata.

Pored analize pacijenata prema uzrastu, praćen je i uzrast pacijenata kada su počeli sa primenom terapije. Među pacijentima iz četiri različite grupe, najviše je pacijenata počelo sa terapijom od 5. do 7. godine, najkasnije oko 15,5 godina, a najranije od godinu dana, dok je bilo i 4 pacijenta da su počela sa primenom terapije od 2. godine. Srednja vrednost početka primene terapije pacijenata bila je $7,11 \pm 3,70$ godina (1-15,5). U Tabeli 4.50. predstavljen je uzrast pacijenata pri uvođenju terapije.

Pored svih navedenih parametara, prilikom praćenja karakteristika ispitivane populacije pedijatrijskih pacijenata, uzeta je u obzir i dužina trajanja terapije. Srednje vreme trajanja VPK tretmana bilo je $2,80 \pm 1,96$ godina, s tim da je najkraće vreme trajanja terapije bilo 6 meseci, a najduže 8 godina. U Tabeli 4.51, predstavljena je učestalost dužine trajanja terapije po grupama pacijenata.

Tabela 4.49. Učestalost vrste napada prema grupama pacijenata

Grupa pacijenata	GENERALIZOVNI NAPADI Broj (%)	FOKALNI NAPADI Broj (%)
Grupa I (normalan tireoidni status)	9 (22%)	5 (12,2%)
Grupa IIa (povišen TSH i FT3)	6 (14,6%)	/
Grupa IIb (povišen TSH, normalan FT3)	8 (19,5%)	/
Grupa III (normalan TSH, povišen FT3)	11 (26,8%)	2 (4,9%)
Ukupno	34	7

FT3 – trijodtironin; TSH – tireostimulirajući hormon

Tabela 4.50. Uzrast pacijenta pri uvođenju terapije

Uzrast pacijenata na početku primene terapije (godine)	GRUPA I Broj (%)	GRUPA IIA Broj (%)	GRUPA IIB Broj (%)	GRUPA III Broj (%)
1 – 1,5	/	/	/	1 (2,4%)
2 – 2,5	/	2 (4,9%)	1 (2,4%)	1 (2,4%)
3 – 3,5	1 (2,4%)	1 (2,4%)	/	/
4 – 4,5	/	/	1 (2,4%)	/
5 – 5,5	2 (4,9%)	1 (2,4%)	/	1 (2,4%)
6 – 6,5	3 (7,3%)	/	2 (4,9%)	3 (7,3%)
7 – 7,5	/	1 (2,4%)	2 (4,9%)	1 (2,4%)
8 – 8,5	3 (7,3%)	/	/	1 (2,4%)
9 – 9,5	1 (2,4%)	/	/	3 (7,3%)
10 – 10,5	2 (4,9%)	/	/	/
11 – 11,5	1 (2,4%)	/	/	1 (2,4%)
12 – 12,5	/	/	/	/
13 – 13,5	/	/	/	/
14 – 14,5	1 (2,4%)	/	/	/
15 – 15,5	/	1 (2,4%)	2 (4,9%)	/
16 – 16,5	/	/	/	/
17 – 17,5	/	/	/	/
18 – 18,5	/	/	/	/
19	/	/	/	/

Tabela 4.51. Učestalost dužine trajanja terapije prema grupi pacijenata

Dužina trajanja terapije (godine)	GRUPA I Broj (%)	GRUPA IIA Broj (%)	GRUPA IIB Broj (%)	GRUPA III Broj (%)
0,5	1 (2,4%)	/	1 (2,4%)	2 (4,9%)
1 – 1,5	1 (2,4%)	2 (4,9%)	3 (7,3%)	3 (7,3%)
2 – 2,5	5 (12,2%)	/	2 (4,9%)	4 (9,8%)
3 – 3,5	2 (4,9%)	3 (7,3%)	2 (4,9%)	/
4 – 4,5	1 (2,4%)	/	/	2 (4,9%)
5 – 5,5	1 (2,4%)	/	/	/
6 – 6,5	2 (4,9%)	1 (2,4%)	/	1 (2,4%)
7 – 7,5	/	/	/	1 (2,4%)
8	1 (2,4%)	/	/	/

Pored navedenih karakteristika, analizirane su i doze leka prema grupi pacijenata. Kod ispitivanih pacijenata VPK je propisana u srednjoj dozi od $20,54 \pm 3,84$ mg/kg, a srednja dnevna doza se kretala od $603,66 \pm 207,18$ mg (300-1250 mg). U Tabelama 4.52. i 4.53. predstavljena je struktura grupa pacijenata na osnovu doze leka po kg telesne mase i prema dnevnoj dozi leka. Najveći broj pacijenata dobijao je dozu od 20 mg/kg, zatim 25 mg/kg, i 30 mg/kg, ili ako se posmatraju vrednosti dnevnih doza leka, najveći broj pacijenata je uzimao doze od 500 i 750 mg/danu.

Tabela 4.52. Učestalost doza valproinske kiseline, mg/kg telesne mase u ispitivanim grupama pacijenata

Doza leka (mg/kg telesne mase)	GRUPA I Broj (%)	GRUPA IIA Broj (%)	GRUPA IIB Broj (%)	GRUPA III Broj (%)
12	1 (2,4%)	/	/	/
15	2 (4,9%)	/	/	2 (4,9%)
17	/	/	1 (2,4%)	/
18	/	/	/	1 (2,4%)
20	9 (22%)	4 (9,8%)	4 (9,8%)	9 (22%)
25	/	1 (2,4%)	2 (4,9%)	1 (2,4%)
30	1 (2,4%)	1 (2,4%)	1 (2,4%)	/

Tabela 4.53. Učestalost dnevne doze valproinske kiseline u ispitivanim grupama

Dnevna doza leka (mg/dan)	GRUPA I Broj (%)	GRUPA IIA Broj (%)	GRUPA IIB Broj (%)	GRUPA III Broj (%)
300	/	1 (2,4%)	/	/
400	2 (4,9%)	1 (2,4%)	1 (2,4%)	/
450	/	/	/	1 (2,4%)
500	7 (17,1%)	2 (4,9%)	2 (4,9%)	9 (22%)
550	/	/	1 (2,4%)	/
600	/	/	/	1 (2,4%)
750	2 (4,9%)	1 (2,4%)	3 (7,3%)	2 (4,9%)
1000	2 (4,9%)	1 (2,4%)	1 (2,4%)	/
1250	1 (2,4%)	/	/	/

Obzirom da je u ovom istraživanju praćen uticaj dugoročne monoterapije VPK na metabolizam tireoidne žlezde, u analizu su uključene serumske koncentracije valproata. Istraživanjem je utvrđeno da je srednja vrednost serumske koncentracije VPK iznosila $64,65 \pm 15,38$ $\mu\text{g/mL}$ (referentna vrednost je 50-100 $\mu\text{g/mL}$). Minimalna serumska koncentracija VPK iznosila je 49,11 $\mu\text{g/mL}$, a pet pacijenata (12,2%) je imalo serumske koncentracije neznatno ispod opsega (49,1-49,95 $\mu\text{g/mL}$), dok je dvoje pacijenata (4,9%) imalo serumske koncentracije VPK neznatno iznad terapijskog opsega (100,20 i 109,00 $\mu\text{g/mL}$). Važno je napomenuti da ovi pacijenti nisu isključeni iz studijske analize, jer su imali dobar klinički odgovor bez neželjenih dejstava. U Tabeli 4.54. predstavljene su vrednosti serumskih koncentracija valproata prema grupi pacijenata.

Tabela 4.54. Vrednosti serumskih koncentracija valproinske kiseline u okviru grupa pedijatrijskih pacijenata

SERUMSKE KONCENTRACIJE VALPROINSKE KISELINE ($\mu\text{g/mL}$)			
GRUPA I	GRUPA IIA	GRUPA IIB	GRUPA III
59,10	52,67	96,20	56,40
62,83	53,82	70,90	49,54
58,37	58,33	83,50	68,45
59,63	51,33	72,35	56,54
88,19	54,71	66,10	49,95
100,20	55,91	61,19	79,58
50,12		65,38	49,11
51,00		58,05	109,00
49,95			87,45
58,45			49,45
87,84			64,80
59,80			55,71
50,18			74,77
64,00			

4.3.1. Multivarijaciona analiza

U okviru multivarijacione analize, praćen je uticaj karakteristika pedijatrijske populacije (uzrast pacijenata, dužina trajanja terapije, dnevna doza leka, serumska koncentracija VPK i trajanje terapije), na razvoj subkliničkog hipotireoidizma, tačnije ovi parametri su uvršteni u regresioni model koji ima za cilj da pokaže njihov potencijalni uticaj na koncentracije TSH i FT3. Podaci karakteristika pacijenata prikazani su u Tabelama 4.55. i 4.56.

Tabela 4.55. Karakteristike pedijatrijskih pacijenata posmatrane prema grupi pacijenata (na terapiji VPK i kontrolna grupa)

Karakteristike	Pacijenti na terapiji VPK sr.vrednost±SD (opseg)	Kontrolna grupa sr.vrednost ±SD (opseg)	p - vrednost
uzrast (godine)	9,89±3,99 (3-19)	11,26±4,45 (3-19)	
FT ₃ (pmol/L)	5,45±1,26 (1,54-10,58)	4,50±0,49 (3,39-5,28)	<0,001
FT ₄ (pmol/L)	13,25±2,48 (4,04-16,67)	13,43±2,15 (4,03-17,03)	
TSH (mIU/L)	3,47±2,05 (0,85-10,79)	2,03±0,72 (0,75-3,76)	<0,001
Doza VPK (mg/dan)	603,65±207,18 (300-1250)	-	
Serumska koncentracija VPK (µg/mL)	64,65±15,38 (49,11-109,0)	-	
Trajanje terapije VPK (godine)	2,80±1,96 (0,5-8,0)	-	

FT3 – trijodtironin; FT4 – tiroksin; SD – standardna devijacija; TSH – tireostimulirajući hormon; VPK – valproinska kiselina

Tabela 4.56. Karakteristike pedijatrijskih pacijenata posmatrane prema koncentracijama tireoidnih hormona

Karakteristike pacijenata	TSH i FT3 granicama normalnih vrednosti	Povišen TSH	Povišen FT3
Pol			
muški (N=20)	9 (45%)	7 (35%)	4 (20%)
ženski (N=21)	5 (24%)	7 (33%)	9 (43%)
Uzrast (godine)			
≤10 (N=30)	8 (27%)	13 (43%)	9 (30%)
>10 (N=11)	6 (54%)	1 (9%)	4 (37%)
Vrsta epilepsije			
generalizovana (N=34)	9 (26%)	14 (42%)	11 (32%)
parcijalna (N=7)	5 (71%)	0	2 (29%)
Dužina trajanja terapije (godine)			
6-24 meseci (N=21)	5 (24%)	8 (38%)	8 (38%)
24-48 meseci (N=13)	5 (38,5%)	5 (38,5%)	3 (23%)
>48 meseci (N=7)	4 (57%)	1 (14%)	2 (29%)
Serumska koncentracija VPK (sr.vrednost±SD)	65,63±12,99	67,52±19,52	60,19±11,85

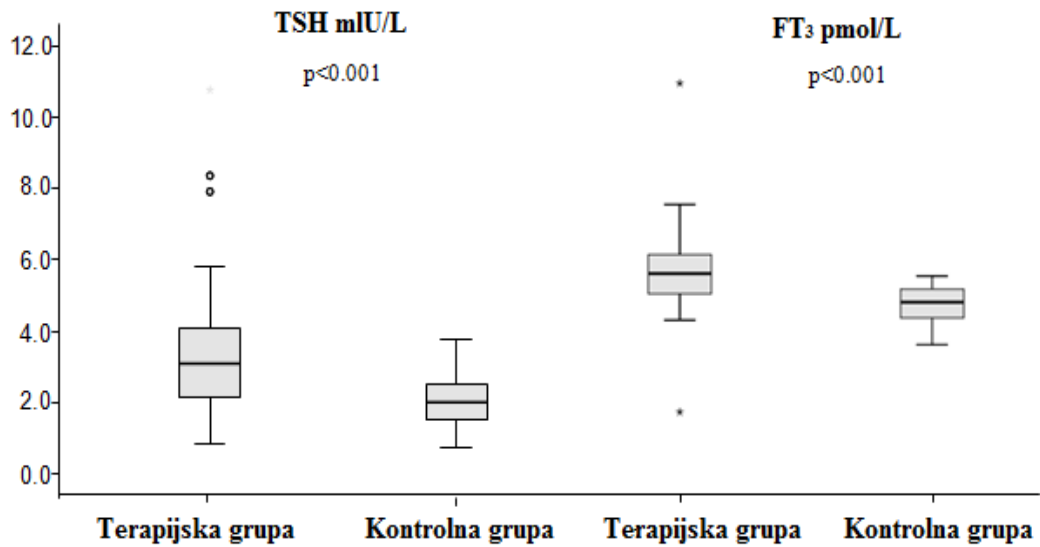
FT3 – trijodtironin; SD – standardna devijacija; TSH – tireostimulirajući hormon; VPK – valproinska kiselina

Praćenjem navedenih karakteristika utvrđeno je da uzrast pacijenata, vrsta epilepsije, dnevna doza leka, kao i serumska koncentracija VPK, nisu imali uticaja na koncentracije TSH. Jedina karakteristika koja je imala uticaja na TSH bilo je trajanje terapije VPK ($p=0,031$; CI: od $-0,67$ do $-0,03$). Kao referentna karakteristika na osnovu koje se vršila dalja analiza bilo je četiri godine lečenja VPK. Otuda je utvrđeno da pacijenti na terapiji VPK koja je trajala kraće od četiri godine (24 bolesnika, 58,5%) su imali značajno više koncentracije TSH u poređenju sa pacijentima koji su bili na terapiji VPK duže od četiri godine ($p=0,022$), kao i u odnosu na zdrave pacijente, tj.kontrolnu grupu ($p<0,001$) (Slika 1). Pored toga, utvrđeno je da su pacijenti čija je terapija VPK trajala kraće od četiri godine (≤ 4 godine), bili mlađi nego pacijenti koji su bili na terapiji VPK duže od četiri godine ($9,3\pm 3,9$ prema $12,7\pm 2,9$; $p<0,05$) i imali su nižu dnevnu dozu VPK (566 ± 164 mg prema 786 ± 305 mg; $p<0,01$). Prema rezultatima nije bilo razlike u serumskoj koncentraciji VPK, između te dve grupe ($64,48\pm 14,59$ mg/L i $65,48\pm 20,10$ mg/L; $p=0,438$). Navedeni podaci predstavljeni su u Tabelama 4.57-4.59 i Slikama 4.1-4.4.

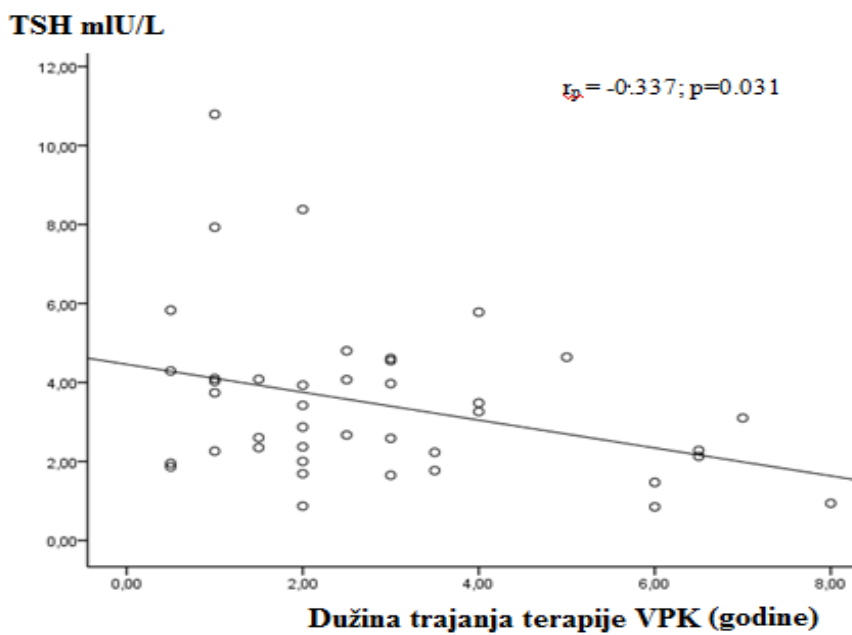
Tabela 4.57. Regresioni model pokazuje uticaj dužine trajanja terapije na koncentraciju TSH

Model	Koeficijent ($X\pm SD$)	p-vrednost	CI (95%)
konstanta	$4,46\pm 0,54$	$<0,001$	3,37 to 5,55
dužina trajanja terapije VPK (godine)	$-0,35\pm 0,16$	0,031	-0,67 to - 0,03

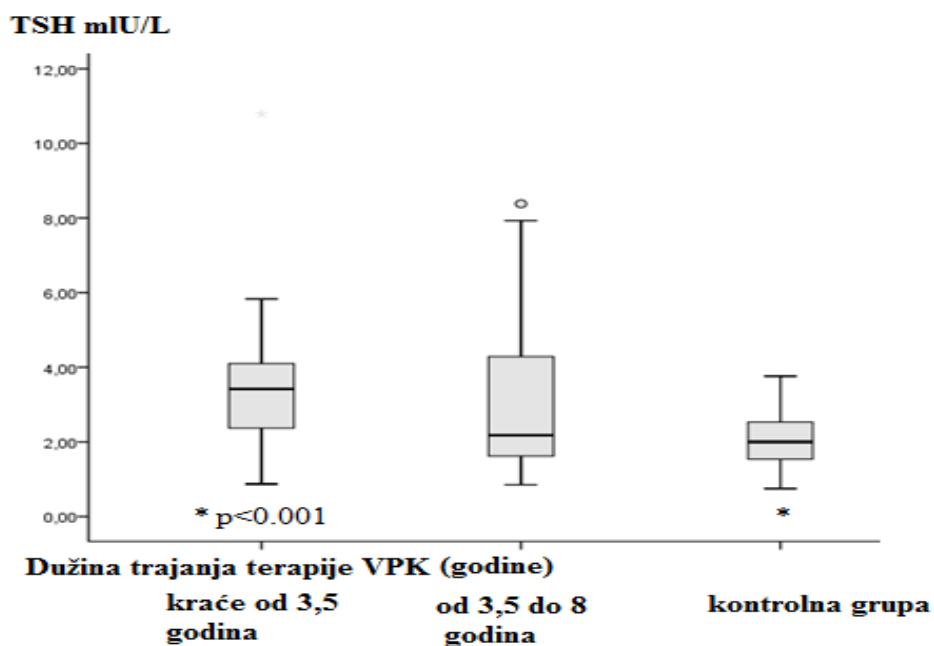
CI – interval pouzdanosti; SD – standardna devijacija; X – srednja vrednost



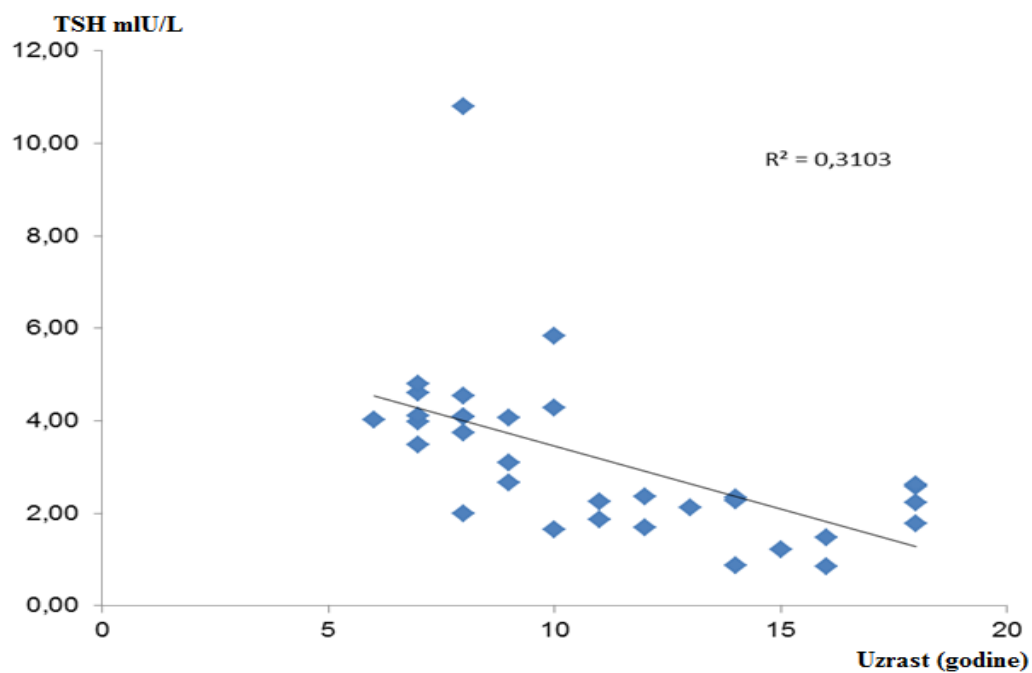
Slika 4.1. Koncentracije trijodtironina i tireostimulirajućeg hormona kod pedijatrijskih pacijenata na terapiji i u kontrolnoj grupi



Slika 4.2. Korelacija između dužine trajanja terapije valproinskom kiselinom i koncentracije tireostimulirajućeg hormona kod dece sa epilepsijom



Slika 4.3. Korelacija između dužine trajanja terapije valproinskom kiselinom i koncentracije tireostimulirajućeg hormona kod dece sa epilepsijom i kontrolne grupe



Slika 4.4. Korelacija između uzrasta pacijenata i koncentracije tireostimulirajućeg hormona

Tabela 4.58. Vrsta epilepsije i serumska koncentracija tireoidnog hormona kod dece na terapiji valproinskom kiselinom

Koncentracija TSH	Generalizovani napadi (N=34)	Parcijalni napadi (N=7)
TSH < 4 mIU/L; FT3 < 5,28 pmol/L	9 (26,5 %)	5 (71,4 %)
TSH > 4 mIU/L	14 (41,2 %)	0
TSH < 4 mIU/L; FT3 > 5,28 pmol/L	11 (32,3 %)	2 (28,6 %)

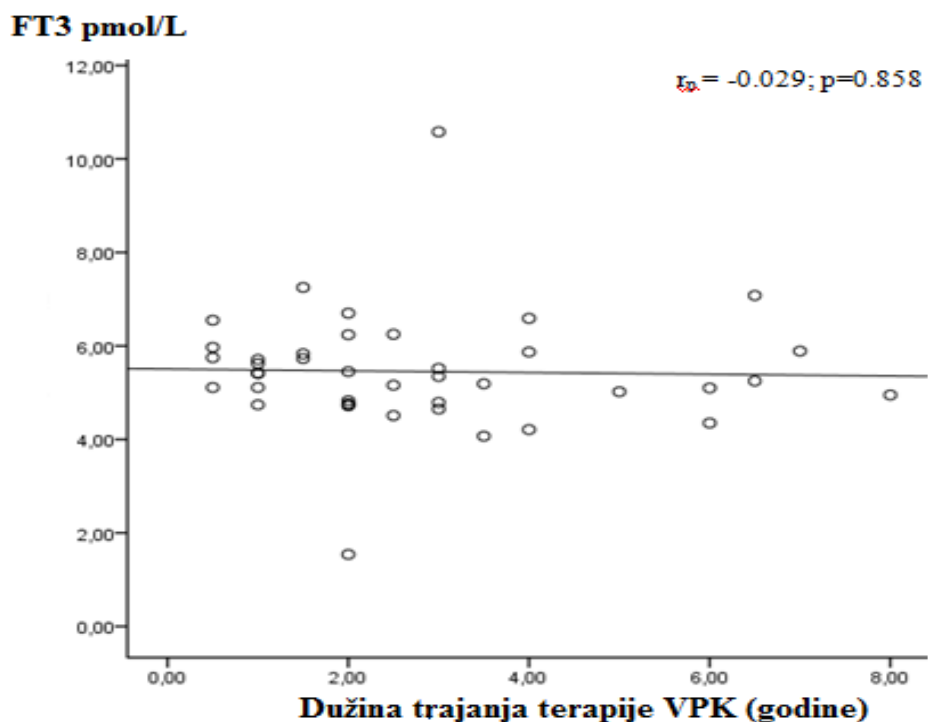
FT3 – trijodtironin; TSH – tireostimulirajući hormon

Tabela 4.59. Učestalost pacijenata koji su pokazali povišene serumske koncentracije trijodtironina zavisno od dužine lečenja valproinskom kiselinom

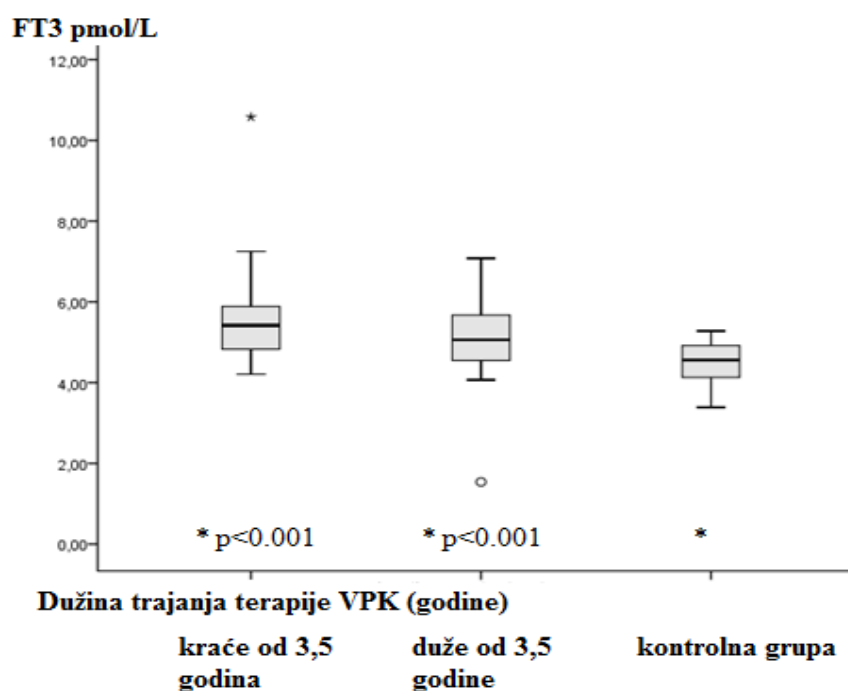
Vreme trajanja monoterapije VPK	Pacijenti sa povišenim FT3
6-12 meseci	7/10 (70%)
12-24 meseci	6/11 (54%)
24-48 meseci	6/13 (46%)
>48 meseci	2/7 (29%)

FT3 – trijodtironin; VPK – valproinska kiselina

Kada je reč o promenama koncentracije FT3, u odnosu na karakteristike pacijenata, utvrđeno je da uzrast pacijenata, vrsta epilepsije, dnevna doza leka, serumska koncentracija VPK i trajanje terapije, nemaju značajan uticaj na koncentracije FT3. Podaci su predstavljeni na Slikama 4.5. i 4.6.



Slika 4.5. Korelacija između dužine trajanja lečenja valproinskom kiselinom i koncentracije trijodtironina kod dece sa epilepsijom



Slika 4.6. Korelacija između dužine trajanja terapije valproinskom kiselinom i koncentracije tireostimulirajućeg hormona kod dece sa epilepsijom i kontrolne grupe.

Na osnovu navedenih podataka može se zaključiti da:

- Kod pacijenata na terapiji VPK, koncentracije TSH i FT3 su značajno povišene u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0,001$).
- Regresiona analiza je pokazala da je dužina trajanja terapije VPK prediktor koncentracije TSH.
- Utvrđeno je da postoji mogućnost da nakon uvođenja VPK u terapiju dolazi do porasta koncentracije TSH koja se tokom terapije smanjuje (što se može videti na Slici 3 – statistički značajno veća koncentracija TSH kod pacijenata koji su na terapiji VPK kraće od 3,5 godine dok nema značajne razlike kod pacijenata koji su na terapiji duže od 3,5 godine i kontrolne grupe).
- Koncentracije FT3 su značajno povišene u terapijskoj grupi i ne dolazi do njihovog snižavanja kao što je slučaj sa TSH.

4.4. Uverenja roditelja o primeni lekova

U okviru drugog dela istraživanja, praćeni su stavovi roditelja o pitanjima vezanim za lekove koje primenjuju njihova deca, ali i njihov opšti stav o lekovima. Cilj ovog dela istraživanja bio je da se kvantifikuju neželjene reakcije i neželjeni događaji i da se korelišu sa percepcijom roditelja o primeni AEL, sagledani u odnosu na prisustvo neželjenih reakcija AEL i nivoa obrazovanja roditelja. Za ovu fazu istraživanja korišćen je *BMQ* upitnik koji kvantifikuje stavove roditelja o neophodnosti primene antiepileptika u terapiji, ali prati i zabrinutost i strahove koji su povezani sa njihovom upotrebom. U prvom delu ove faze istraživanja, prilikom praćenja mišljenja roditelja o lekovima koje njihova deca koriste, procenjivan je stav o neophodnosti primene lekova ili zabrinutosti oko primene lekova, dok su prilikom praćenja opštih stavova o lekovima procenjivani stavovi o štetnosti lekova i stavovi o prekomernoj upotrebi lekova. Svi odgovori su mereni prema petostepenoj Likertovoj skali, pomoću koje se rezultati iskazuju gradirano u smeru korelacije veći broj – jači stavovi.

Na osnovu rezultata istraživanja, utvrđena je srednja vrednost stavova o neophodnosti primene AEL u terapiji čiji je skor $19,17 \pm 3,76$ (9-25). Većina roditelja (odgovori pod 4 – slažem se i 5 – potpuno se slažem) je imala jaka uverenja o neophodnosti primene lekova u terapiji radi kontrole epilepsije njihovog deteta (*BMQ* rezultat ≥ 16). Roditelji

koji su ovog stava, naveli su neophodnost korišćenja lekova za održavanje i kontrolu trenutnog stanja bolesti (90,4%), ali i za kontrolu bolesti u budućnosti (72,2%). Uporedo sa ovim rezultatima dobijeni su i podaci da većina roditelja (92,9%) navodi i veliku zabrinutost u vezi lekova koje njihova deca koriste. Srednja vrednost *BMQ*-zabrinutosti bila je $16,70 \pm 2,92$ (10-25). Naime, 90,5% roditelja je navelo zabrinutost zbog mogućih dugoročnih neželjenih posledica korišćenja antiepileptika. Pored toga, utvrđeno je da 54,2% roditelja navodi zabrinutost da će njihova deca postati zavisna od lekova.

Analizom rezultata evidentiran je odnos, prema kom *BMQ*-zabrinutosti ima slabu, ali značajnu korelaciju sa *LAEP* rezultatom ($r_p=0,220$; $p=0,013$). Takođe, srednja vrednost za neophodnost korišćenja antiepileptika je značajno veća od prosečne vrednosti za zabrinutost usled njihove upotrebe ($p<0,001$).

Pored navedenih analiza, prilikom procena stavova o štetnosti ili prekomernom korišćenju lekova, utvrđeno je da je srednja vrednost *BMQ*-štetnosti primene AEL iznosila $12,95 \pm 3,33$ (5-23), a *BMQ*-prekomerne primene AEL $8,09 \pm 2,81$ (3-15). Podaci pokazuju da se 88,2% roditelja suprotstavlja stavu da su svi lekovi otrovi, kao i da oni štete pacijentima (96%). Isto tako 89% roditelja je navelo da se ne slaže da bi pacijenti sa evidentiranim stanjem bolesti trebalo neko vreme da prekinu sa terapijom i da je uzimaju povremeno.

U Tabelama 4.60. i 4.61. dat je prikaz srednjih vrednosti stavova roditelja u odnosu na izbor AEL.

Tabela 4.60. Srednje vrednosti mišljenja roditelja o lekovima koje primenjuju njihova deca posmatrane prema izboru leka

Stavovi roditelja o lekovima koje primenjuju njihova deca	VALPROINSKA KISELINA X±SD	LAMOTRIGIN X±SD	KARBAMAZEPIN X±SD
Zdravlje mog deteta trenutno zavisi od lekova	4,40±0,88	4,33±0,47	4,38±0,74
To što moje dete mora da uzima lekove me zabrinjava	4,58±0,80	4,42±0,49	4,54±0,84
Život mog deteta bi bio nemoguć bez lekova	2,96±1,25	3,08±1,32	3,31±1,26
Bez primene lekova, moje dete bi bilo veoma bolesno	3,30±1,17	3,42±1,11	3,38±1,15
Ponekad brinem od posledica dugoročne primene lekova kod mog deteta	4,50±0,83	4,08±0,95	4,46±0,93
Lekovi mog deteta su misterija za mene	2,43±1,09	2,67±1,11	2,46±0,84
Buduće zdravlje mog deteta će zavisiti od primene lekova	3,91±1,13	3,92±1,04	3,85±1,03
Lekovi koje moje dete uzima mu remete život	1,84±0,89	2,75±0,92	1,92±1,07
Ponekad se brinem da će mi dete postati suviše zavisno od lekova	3,25±1,40	3,42±1,32	3,46±1,45
Lekovi mog deteta ga štite od pogoršanja bolesti	4,54±0,57	4,42±0,49	4,69±0,46

SD – standardna devijacija; X- srednja vrednost

Tabela 4.61. Srednje vrednosti mišljenja roditelja o lekovima uopšte posmatrane prema izboru leka

Stavovi roditelja o lekovima uopšte	VALPROINSKA KISELINA X±SD	LAMOTRIGIN X±SD	KARBAMAZEPIN X±SD
Lekari koriste previše lekova	2,77±1,20	2,75±1,16	2,85±1,35
Ljudi koji uzimaju lekove bi povremeno trebali da naprave pauzu u lečenju	2,65±0,87	2,67±0,75	2,46±0,93
Većina lekova dovodi do zavisnosti	2,77±1,02	2,83±0,80	3,15±1,03
Prirodni preparati su bezbedniji od lekova	3,26±1,12	3,17±0,99	3,31±1,26
Lekovi čine više štete nego koristi	1,96±0,82	1,83±0,69	2,15±0,53
Svi lekovi su otrovi	2,25±0,86	2,25±0,92	2,46±1,15
Lekari veruju suviše lekovima	2,91±1,21	2,67±1,25	2,69±1,43
Kad bi lekari imali više vremena za pacijente, propisivali bi manje lekova	2,42±1,12	2,42±1,11	2,62±0,74

SD – standardna devijacija; X- srednja vrednost

U daljem tekstu u Tabelama 4.62-4.79. dat je prikaz stavova roditelja o lekovima koje primenjuju njihova deca u odnosu na izbor AEL, preko brojčanih i procentualnih vrednosti.

Stav roditelja da zdravlje njihovog deteta trenutno zavisi od lekova potvrdilo je 90,4% roditelja, dok je neutralnog ili negativnog stava (opovrgavaju navedeni stav) bilo 9,6% roditelja.

Tabela 4.62. Učestalost odgovora za stav - Zdravlje mog deteta trenutno zavisi od lekova

Izjave roditelja	Potpuno se slažem Broj (%)	Slažem se Broj (%)	Ne znam Broj (%)	Ne slažem se Broj (%)	Uopšte se ne slažem Broj (%)
Valproinska kiselina	59 (46,4%)	33 (26%)	3 (2,4%)	6 (4,7%)	1 (0,8%)
Lamotrigin	4 (3,1%)	8 (6,3%)	/	/	/
Karbamazepin	7 (5,5%)	4 (3,1%)	2 (1,6%)	/	/

Stav roditelja da ih zabrinjava to što njihova deca moraju da uzimaju lekove potvrdilo je 92,9% roditelja, dok je neutralnog ili negativnog stava (opovrgavaju navedeni stav) bilo 7,1% roditelja.

Tabela 4.63. Učestalost odgovora za stav - To što moje dete mora da uzima lekove me zabrinjava

Izjave roditelja	Potpuno se slažem Broj (%)	Slažem se Broj (%)	Ne znam Broj (%)	Ne slažem se Broj (%)	Uopšte se ne slažem Broj (%)
Valproinska kiselina	73 (57,5%)	21 (16,5%)	2 (1,6%)	6 (4,7%)	/
Lamotrigin	5 (3,9%)	7 (5,5%)	/	/	/
Karbamazepin	9 (7,1%)	3 (2,4%)	/	1 (0,8%)	/

Stav roditelja da bi život njihovog deteta bio nemoguć bez lekova potvrdilo je 34% roditelja, dok je neutralnog ili negativnog stava (opovrgavaju navedeni stav) bilo 66% roditelja.

Tabela 4.64. Učestalost odgovora za stav - Život mog deteta bio bi nemoguć bez lekova

Izjave roditelja	Potpuno se slažem Broj (%)	Slažem se Broj (%)	Ne znam Broj (%)	Ne slažem se Broj (%)	Uopšte se ne slažem Broj (%)
Valproinska kiselina	18 (14,2%)	15 (11,8%)	23 (18,1%)	37 (29,1%)	9 (7,1%)
Lamotrigin	2 (1,6%)	3 (2,4%)	3 (2,4%)	2 (1,6%)	2 (1,6%)
Karbamazepin	3 (2,4%)	2 (1,6%)	6 (4,7%)	/	2 (1,6%)

Stav roditelja da njihovo dete bilo veoma bolesno ukoliko ne primenjuje lekove potvrdilo je 45,7% roditelja, dok je neutralnog ili negativnog stava (opovrgavaju navedeni stav) bilo 54,3% roditelja.

Tabela 4.65. Učestalost odgovora za stav - Bez primene lekova, moje dete bi bilo veoma bolesno

Izjave roditelja	Potpuno se slažem Broj (%)	Slažem se Broj (%)	Ne znam Broj (%)	Ne slažem se Broj (%)	Uopšte se ne slažem Broj (%)
Valproinska kiselina	20 (15,7%)	26 (20,5%)	25 (19,7%)	27 (21,3%)	4 (3,1%)
Lamotrigin	2 (1,6%)	5 (3,9%)	1 (0,8%)	4 (3,1%)	/
Karbamazepin	3 (2,4%)	2 (1,6%)	6 (4,7%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)

Stav roditelja da ponekad brinu od posledica dugoročne primene lekova kod njihovog deteta potvrdilo je 90,5% roditelja, dok je neutralnog ili negativnog stava (opovrgavaju navedeni stav) bilo 9,5% roditelja.

Tabela 4.66. Učestalost odgovora za stav - Ponekad brinem od posledica dugoročne primene lekova kod mog deteta

Izjave roditelja	Potpuno se slažem Broj (%)	Slažem se Broj (%)	Ne znam Broj (%)	Ne slažem se Broj (%)	Uopšte se ne slažem Broj (%)
Valproinska kiselina	65 (51,2%)	30 (23,6%)	1 (0,8%)	5 (3,9%)	1 (0,8%)
Lamotrigin	5 (3,9%)	4 (3,1%)	2 (1,6%)	1 (0,8%)	/
Karbamazepin	9 (7,1%)	2 (1,6%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)	/

Stav roditelja da su lekovi njihovog deteta za njih misterija potvrdilo je 38,6% roditelja, dok je neutralnog ili negativnog stava (opovrgavaju navedeni stav) bilo 61,4% roditelja.

Tabela 4.67. Učestalost odgovora za stav - Lekovi mog deteta su misterija za mene

Izjave roditelja	Potpuno se slažem Broj (%)	Slažem se Broj (%)	Ne znam Broj (%)	Ne slažem se Broj (%)	Uopšte se ne slažem Broj (%)
Valproinska kiselina	3 (2,4%)	22 (17,3%)	8 (6,3%)	52 (41%)	17 (13,4%)
Lamotrigin	5 (3,9%)	7 (5,5%)	/	/	/
Karbamazepin	9 (7,1%)	3 (2,4%)	/	1 (0,8%)	/

Stav roditelja da će buduće zdravlje njihove dece zavisiti od primene lekova potvrdilo je 72,2% roditelja, dok je neutralnog ili negativnog stava (opovrgavaju navedeni stav) bilo 27,8% roditelja.

Tabela 4.68. Učestalost odgovora za stav - Buduće zdravlje mog deteta će zavisiti od primene lekova

Izjave roditelja	Potpuno se slažem Broj (%)	Slažem se Broj (%)	Ne znam Broj (%)	Ne slažem se Broj (%)	Uopšte se ne slažem Broj (%)
Valproinska kiselina	38 (29,9%)	36 (28,3%)	13 (10,2%)	11 (8,7%)	4 (3,1%)
Lamotrigin	4 (3,1%)	5 (3,9%)	1 (0,8%)	2 (1,6%)	/
Karbamazepin	4 (3,1%)	5 (3,9%)	2 (1,6%)	2 (1,6%)	/

Stav roditelja da lekovi koje njihova deca koriste remete njihov život potvrdilo je 11% roditelja, dok je neutralnog ili negativnog stava (opovrgavaju navedeni stav) bilo 89% roditelja.

Tabela 4.69. Učestalost odgovora za stav - Lekovi koje moje dete uzima mu remete život i vrste antiepileptika

Izjave roditelja	Potpuno se slažem Broj (%)	Slažem se Broj (%)	Ne znam Broj (%)	Ne slažem se Broj (%)	Uopšte se ne slažem Broj (%)
Valproinska kiselina	3 (2,4%)	5 (3,9%)	1 (0,8%)	57 (44,9%)	36 (28,3%)
Lamotrigin	/	4 (3,1%)	1 (0,8%)	7 (5,5%)	/
Karbamazepin	/	2 (1,6%)	1 (0,8%)	4 (3,1%)	6 (4,7%)

Stav roditelja da se ponekad brinu da će im dete postati suviše zavisno od lekova koje koriste potvrdilo je 54,2% roditelja, dok su neutralnog ili negativnog stava (opovrgavaju navedeni stav) 45,8% roditelja.

Tabela 4.70. Učestalost odgovora za stav - Ponekad se brinem da će mi dete postati suviše zavisno od lekova

Izjave roditelja	Potpuno se slažem Broj (%)	Slažem se Broj (%)	Ne znam Broj (%)	Ne slažem se Broj (%)	Uopšte se ne slažem Broj (%)
Valproinska kiselina	24 (18,9%)	31 (24,4%)	7 (5,5%)	27 (21,3%)	13 (10,2%)
Lamotrigin	4 (3,1%)	2 (1,6%)	1 (0,8%)	5 (3,9%)	/
Karbamazepin	4 (3,1%)	4 (3,1%)	1 (0,8%)	2 (1,6%)	2 (1,6%)

Stav roditelja da lekove koje njihova deca koriste ih štite od pogoršanja bolesti potvrdilo je 98,4% roditelja, dok je neutralnog ili negativnog stava (opovrgavaju navedeni stav) bilo 1,6% roditelja.

Tabela 4.71. Učestalost odgovora za stav - Lekovi mog deteta ga štite od pogoršanja bolesti

Izjave roditelja	Potpuno se slažem Broj (%)	Slažem se Broj (%)	Ne znam Broj (%)	Ne slažem se Broj (%)	Uopšte se ne slažem Broj (%)
Valproinska kiselina	58 (45,7%)	42 (33,1%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)	/
Lamotrigin	5 (3,9%)	7 (5,5%)	/	/	/
Karbamazepin	9 (7,1%)	4 (3,1%)	/	/	/

U daljem tekstu daje se prikaz stavova roditelja o lekovima uopšte u odnosu na vrstu AEL, preko brojčanih i procentualnih vrednosti.

Stav roditelja da lekari koriste previše lekova potvrdilo je 28,5% roditelja, dok je neutralnog ili negativnog stava (opovrgavaju navedeni stav) bilo 71,5% roditelja.

Tabela 4.72. Učestalost odgovora za stav - Lekari koriste previše lekova

Izjave roditelja	Potpuno se slažem Broj (%)	Slažem se Broj (%)	Ne znam Broj (%)	Ne slažem se Broj (%)	Uopšte se ne slažem Broj (%)
Valproinska kiselina	11 (8,7%)	16 (12,6%)	29 (22,8%)	31 (24,4%)	15 (11,8%)
Lamotrigin	1 (0,8%)	3 (2,4%)	1 (0,8%)	6 (4,7%)	1 (0,8%)
Karbamazepin	2 (1,6%)	3 (2,4%)	1 (0,8%)	5 (3,9%)	2 (1,6%)

Stav roditelja da bi ljudi koji uzimaju lekove povremeno trebalo da naprave pauzu u uzimanju lekove potvrdilo je 10,3% roditelja, dok je neutralnog ili negativnog stava (opovrgavaju navedeni stav) bilo 89,7% roditelja.

Tabela 4.73. Učestalost odgovora za stav - Ljudi koji uzimaju lekove povremeno bi trebalo da naprave pauzu u lečenju i vrste antiepileptika

Izjave roditelja	Potpuno se slažem Broj (%)	Slažem se Broj (%)	Ne znam Broj (%)	Ne slažem se Broj (%)	Uopšte se ne slažem Broj (%)
Valproinska kiselina	2 (1,6%)	9 (7,1%)	54 (42,5%)	25 (19,7%)	12 (9,4%)
Lamotrigin	/	1 (0,8%)	7 (5,5%)	3 (2,4%)	1 (0,8%)
Karbamazepin	/	1 (0,8%)	7 (5,5%)	2 (1,6%)	3 (2,4%)

Stav roditelja da većina lekova dovodi do zavisnosti potvrdilo je 24,4% roditelja, dok je neutralnog ili negativnog stava (opovrgavaju navedeni stav) bilo 75,6% roditelja.

Tabela 4.74. Učestalost odgovora za stav - Većina lekova dovodi do zavisnosti

Izjave roditelja	Potpuno se slažem Broj (%)	Slažem se Broj (%)	Ne znam Broj (%)	Ne slažem se Broj (%)	Uopšte se ne slažem Broj (%)
Valproinska kiselina	5 (3,9%)	19 (15%)	36 (28,3%)	32 (25,2%)	10 (7,9%)
Lamotrigin	/	2 (1,6%)	7 (5,5%)	2 (1,6%)	1 (0,8%)
Karbamazepin	1 (0,8%)	4 (3,1%)	5 (3,9%)	2 (1,6%)	1 (0,8%)

Stav roditelja da su prirodni preparati bezbedniji od lekova potvrdilo je 44,2% roditelja, dok je neutralnog ili negativnog stava (opovrgavaju navedeni stav) bilo 55,8% roditelja.

Tabela 4.75. Učestalost odgovora za stav - Prirodni preparati su bezbedniji od lekova

Izjave roditelja	Potpuno se slažem Broj (%)	Slažem se Broj (%)	Ne znam Broj (%)	Ne slažem se Broj (%)	Uopšte se ne slažem Broj (%)
Valproinska kiselina	13 (10,2%)	34 (26,8%)	30 (23,6%)	17 (13,4%)	8 (6,3%)
Lamotrigin	2 (1,6%)	1 (0,8%)	6 (4,7%)	3 (2,4%)	/
Karbamazepin	3 (2,4%)	3 (2,4%)	3 (2,4%)	3 (2,4%)	1 (0,8%)

Stav roditelja da lekovi čine više štete nego koristi potvrdilo je 4% roditelja, dok je neutralnog ili negativnog stava (opovrgavaju navedeni stav) bilo 96% roditelja.

Tabela 4.76. Učestalost odgovora za stav - Lekovi čine više štete nego koristi

Izjave roditelja	Potpuno se slažem Broj (%)	Slažem se Broj (%)	Ne znam Broj (%)	Ne slažem se Broj (%)	Uopšte se ne slažem Broj (%)
Valproinska kiselina	2 (1,6%)	3 (2,4%)	11 (8,7%)	59 (46,5%)	27 (21,3%)
Lamotrigin	/	/	2 (1,6%)	6 (4,7%)	4 (3,1%)
Karbamazepin	/	/	3 (2,4%)	9 (7,1%)	1 (0,8%)

Stav roditelja da su svi lekovi otrovi potvrdilo je 11,8% roditelja, dok je neutralnog ili negativnog stava (opovrgavaju navedeni stav) bilo 88,2% roditelja.

Tabela 4.77. Učestalost odgovora za stav - Svi lekovi su otrovi

Izjave roditelja	Potpuno se slažem Broj (%)	Slažem se Broj (%)	Ne znam Broj (%)	Ne slažem se Broj (%)	Uopšte se ne slažem Broj (%)
Valproinska kiselina	/	12 (9,4%)	18 (14,2%)	56 (44,1%)	16 (12,6%)
Lamotrigin	/	1 (0,8%)	4 (3,1%)	4 (3,1%)	3 (2,4%)
Karbamazepin	1 (0,8%)	1 (0,8%)	4 (3,1%)	4 (3,1%)	3 (2,4%)

Stav roditelja da lekari veruju suviše lekovima potvrdilo je 37,1% roditelja, dok je neutralnog ili negativnog stava (opovrgavaju navedeni stav) bilo 62,9% roditelja.

Tabela 4.78. Učestalost odgovora za stav - Lekari veruju suviše lekovima

Izjave roditelja	Potpuno se slažem Broj (%)	Slažem se Broj (%)	Ne znam Broj (%)	Ne slažem se Broj (%)	Uopšte se ne slažem Broj (%)
Valproinska kiselina	11 (8,7%)	29 (22,8%)	11 (8,7%)	42 (33,1%)	9 (7,1%)
Lamotrigin	1 (0,8%)	2 (1,6%)	4(3,1%)	2 (1,6%)	3 (2,4%)
Karbamazepin	3 (2,4%)	1 (0,8%)	/	7 (5,5%)	2 (1,6%)

Stav roditelja da kad bi lekari imali više vremena za pacijente propisivali bi manje lekova potvrdilo je 16,6% roditelja, dok je neutralnog ili negativnog stava (opovrgavaju navedeni stav) bilo 83,4% roditelja.

Tabela 4.79. Učestalost odgovora za stav - Kad bi lekari imali više vremena za pacijente, propisivali bi manje lekova i vrste antiepileptika

Izjave roditelja	Potpuno se slažem Broj (%)	Slažem se Broj (%)	Ne znam Broj (%)	Ne slažem se Broj (%)	Uopšte se ne slažem Broj (%)
Valproinska kiselina	7 (5,5%)	11 (8,7%)	19 (15%)	46 (36,2%)	19 (15%)
Lamotrigin	1 (0,8%)	/	5 (3,9%)	3 (2,4%)	3 (2,4%)
Karbamazepin	/	2 (1,6%)	4 (3,1%)	7 (5,5%)	/

4.4.1. Statistička obrada podataka

U poslednjoj fazi istraživanja cilj je bio da se kvantifikuju neželjeni događaji i poveže njihovo prisustvo sa percepcijom roditelja o primeni antiepileptika kod njihove dece. Da bi se to razumelo pratio se uticaj nivoa obrazovanja roditelja i njihovog odnosa prema neželjenim reakcijama, u kontekstu naglašavanja važnosti da se permanentno roditelji edukuju o neželjnim dejstvima lekova, kako bi sa jedne strane smanjili sopstvenu brigu za dete, a sa druge razumeli neophodnost primene lekova.

Utvrđeno je da su roditeljska uverenja o neophodnosti primene lekova kod dece bila pod uticajem njihovog nivoa obrazovanja. Pojava teškoća u koncentraciji njihovog deteta, uticala je na uverenje roditelja o neophodnosti korišćenja lekova. Roditelji sa osnovnim obrazovanjem su pokazali niže vrednosti rezultata *BMQ*-neophodnosti primene lekova u odnosu na roditelje sa visokom stručnom spremom ($18,29 \pm 3,37$ naprema $20,61 \pm 3,20$, $p=0,04$, *Mann Whitney U test*). Pojava da prisustvo poteškoća u koncentraciji povećava stav o neophodnosti primene lekova, vidi se po rezultatima koji su veći nego u slučaju kad se antiepileptici ne primenjuju ($20,73 \pm 4,25$ prema $18,99 \pm 3,60$, $p=0,045$). Prisustvo problema teškoće u koncentraciji je takođe povezano sa višim skorom za zabrinutost (srednja vrednost rezultata izjave roditelja koji su naveli da njihova deca imaju problema

u koncentraciji $18,42 \pm 3,31$, prema rezultatima izjave roditelja koji nisu naveli da im deca imaju problema u koncentraciji $16,40 \pm 2,73$, $p=0,017$).

Veće vrednosti skora *BMQ*-prekomernog korišćenja lekova su uočene u prisustvu glavobolje (srednje vrednosti rezultata gde su evidentirane glavobolje kao neželjena dejstva $8,79 \pm 2,81$, prema rezultatima gde nisu $7,64 \pm 2,72$ $p=0,029$).

Statistički značajni prediktori vrednosti rezultata *BMQ* upitnika navedeni su u Tabeli 4.80.

Tabela 4.80. Prediktori *BMQ* upitnika

Zavisna vrednost	PREDIKTOR	K (95% CI)	p-vrednost
<i>BMQ</i> -specifični/neophodnost	Nivo obrazovanja roditelja	1,13 (0,03-2,24)	0,045
	Teškoće u koncentraciji	1,08 (0,21-1,96)	0,016
<i>BMQ</i> -specifični/zabrinutost	Teškoće u koncentraciji	1,04 (0,36-1,72)	0,003
<i>BMQ</i> -opšti/prekomerna upotreba	Glavobolja	0,70 (0,07-1,32)	0,029
<i>BMQ</i> -opšti/štetnost	-	-	-

CI – interval pouzdanosti; *BMQ* – *Beliefs about medicines questionnaire*; K - konstanta

5. DISKUSIJA

5.1. Analiza uticaja ispitivanih faktora na razvoj subkliničkog hipotireoidizma

U delu istraživanja u kome su praćeni uticaj godina, dužine trajanja terapije, dnevne doze VPK, kao i serumske koncentracije TSH, na razvoj subkliničkog hipotireoidizma, ali i to da li dolazi ili ne do promena serumske koncentracije slobodnog tiroksina (FT4) i slobodnog trijodtironina (FT3), dobijeni su različiti rezultati između kontrolnih grupa pacijenata i pacijenata koji su bili sa normalnim tireoidnim statusom, sa TSH > 4 mIU/L i normalnim koncentracijama FT3, sa TSH > 4 mIU/L i povišenim koncentracijama FT3 i sa normalnim TSH < 4 mIU/L i povišenim FT3 > 5,28 pmol/L.

Različitošću grupa pacijenata može se objasniti prisustvom faktora koji uključuju značajne farmakokinetičke varijabilnosti antiepileptičnih lekova, u konkretnom slučaju VPK, u zavisnosti od hormonskog statusa, kao i od samog načina upotrebe ovih lekova za kontrolu epileptičnog napada (Aldaz i sar., 2011; Johannessen i Johannessen, 2003). Generalno gledano, studije nisu pokazale korist od lečenja subkliničke hipotireoze kod pacijenata čiji je TSH manji od 10 mIU/L, (Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje poremećaja rada štitaste žlezde, 2012).

Nekoliko studija istraživalo je funkciju tireoidne žlezde kod pacijenata sa epilepsijom koji su za kontrolu napada dugoročno primenjivali VPK. Rezultati dobijeni u različitim studijama su veoma kontroverzni i nehomogeni. Neki autori su prijavili pojavu subkliničkog hipotireoidizma kod pacijenata na monoterapiji VPK (Rao i Goel, 2008; Ilić i sar., 2016), dok drugi nisu našli promene u ravnoteži TSH hormona (Aggarwal i sar., 2011; Attilakos i sar., 2009; Aygun i sar., 2012; Caksen i sar., 2002; Castro - Gago i sar., 2007; Hirfanoglu i sar., 2007; Specchio i sar., 1985).

Naime, hipotireoidizam je najčešća anomalija funkcije tireoidne žlezde kod dece, i uglavnom je uzrokovana hroničnim autoimunim tireoiditisom (Manescu i Pakai, 2010). Osim primarnog (poremećaj u funkciji tireoidne žlezde) i sekundarnog (poremećaj u stvaranju TSH), hipotireoidizam može biti subklinički (dijagnostikuje se kada su koncentracije hormona tireoidne žlezde u okviru normalnog referentnog laboratorijskog

opsega, ali su koncentracije TSH blago povišene (od 5 do 25 mIU/L)) ili klinički (visok TSH i nizak T4). Kod subkliničkog hipotireoidizma snižena koncentracija tiroksina ne suprimira dovoljno tireotropni hormon hipofize, i dolazi do porasta koncentracije autoantitela na tkiva štitne žlezde. Ta autoanitela su najčešće usmerena na enzim TPO, koji se nalazi u ćelijama štitne žlezde, kao i na tireoglobulin, kompleksni globulin koji sadrži tireoidne hormone.

Posebna specifičnost subkliničkog hipotireoidizma je što se ne može identifikovati na osnovu simptoma ili specifičnih znakova već samo pomoću laboratorijskih testova. Kod dece može prouzrokovati štetne efekte na rast i razvoj, izazvati slabost i letargiju, netoleranciju na hladnoću, konstipaciju, suhu kožu, upale lica i bol mišića, ali i kašnjenje u pubertetskom razvoju (Manescu i Pakai, 2010). Najvažnija implikacija subkliničkog hipotireoidizma je velika verovatnoća progresije u klinički hipotireoidizam. Progresija subkliničke hipotireoze u kliničku manifestnu hipotireozu je od 5 do 8% godišnje, u zavisnosti od etiologije (Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje poremećaja rada štitaste žlezde, 2012). Prevalenca subkliničnog hipotireoidizma je oko 14% učestalija je u ženskoj populaciji (Srinivasa Rao i sar., 2004) i raste sa godinama. Međutim, u literaturi postoje i podaci da je prevalenca subkliničkog hipotireoidizma kod pacijenata na terapiji od 0,6 do 2,4% (Vadiveloo i sar., 2011; Canaris i sar., 2000; Marqusee i sar., 1998; Wang i sar., 1997). U proseku se javlja kod 3% do 8% populacije (Fatourechi, 2009).

Različiti stavovi autora o monoterapijskoj primeni VPK i pojavi subkliničkog hipotireoidizma, potiču od toga da se njihova interakcija zasniva na delovanju VPK, koja ima uticaj na uništavanje GABA antagonista, čime se povećava koncentracija GABA, koja inhibira oslobađanje somatostatina, a on dalje inhibira lučenje tireoidinih hormona (Wiens i Trudeau, 2006).

Uticaj monoterapije VPK na pojavu subkliničkog hipotireoidizma pokazan je u studiji Sahu i saradnika (2011) u kojoj je evidentirana znatno viša prevalencija subkliničkog hipotireoidizma (26%) kod pacijenata koji su na terapiji u poređenju sa zdravim kontrolnim pacijentima (7,7%). Srednje vreme trajanja terapije VPK bilo je značajno veće u subkliničnoj hipotireoidnoj grupi (21 meseci) u poređenju sa onima bez subkliničnog hipotireoidizma (14 meseci). Na osnovu toga je zaključeno da na veću prevalenciju subkliničkog hipotireoidizma, kod dece sa kontrolisanim epilepsijama uticaj ima dugotrajna monoterapija valproatima (i to duža od 24 meseca).

Drugi autori smatraju da pojava subkliničkog hipotireoidizma nije u direktnoj korelaciji sa primenom VPK, jer je primetna njegova pojava i kad su pacijenti na politerapiji, što je evidentirano u studiji Verrotti i saradnici (2001) gde su praćena deca sa epilepsijom koja primenjuju VPK u kombinaciji sa karbamazepinom. Prilikom primene ovakve terapije utvrđeno je da su abnormalnosti u funkciji tireoidne žlezde bile izraženije, od onih pronađenih kod pacijenata lečenih samo karbamazepinom.

Takođe smatra se da kod pacijenata na terapiji drugim antiepilepticima, može doći do razvoja subkliničkog hipotireoidizma, što je pokazano u studiji Yulmaz i saradnika (2014) gde je utvrđeno da je učestalost pojave subkliničkog hipotireoidizma 28% kod valproata, 21,4% kod okskarbazepina, 18,2% kod fenobarbitona, 13,9% kod karbamazepina, i 0% kod pacijenata na terapiji levetiracetamom. Ovakvi podaci navode na zaključak da skoro svi AEL koji su proučavani, imaju različit stepen štetnih uticaja na funkciju tireoidne žlezde. Stoga, izuzetno je bitno kontrolisati funkciju tireoidne žlezde, pre i tokom lečenja epilepsije, i to posebno kod pacijenata sa faktorima rizika.

Pored navedenog, rezultati ovog istraživanja ukazuju na to da da uzrast, trajanje terapije VPK, dnevna doza i serumska koncentracija leka može imati uticaja na koncentraciju hormona tireoidne žlezde, međutim analognim posmatranjem rezultata različitih studija takođe se evidentiraju kontroverzni rezultati.

5.1.1. Uticaj uzrasta pacijenta na pojavu subkliničkog hipotireoidizma

Kao što je pomenuto, uzrast pacijenata se može definisati kao faktor rizika za razvoj subkliničkog hipotireoidizma tokom terapije VPK. U studiji Mikati i saradnici (2007) utvrđeno je da uzrast pacijenata predstavlja značajni faktor koji je povezan sa povišenom koncentracijom TSH. Naime, pacijenti sa koncentracijom TSH većom od 5 mIU/L svrstani su u starosnu kategoriju od 0 do 4 godine. U ovoj kategoriji 44,7% pacijenata uzrasta od 4 godine i mlađih od 4 godine, imali su TSH koncentracije više od 5 mIU/L. Od 143 pacijenta koji su učestvovali u istraživanju 15,6% pacijenata starijih od 4 godine je imalo TSH koncentracije više od 5 mIU/L. Pacijenti sa povišenom koncentracijom TSH bili su znatno mlađi od onih koji su imali koncentraciju TSH u okviru referentnih vrednosti. Prosečni uzrast pacijenata koji su imali povišenu koncentraciju TSH bio je 5,47 godina. Ista studija je utvrdila da su pacijenti koji su bili na terapiji VPK od 6 do 24 meseca imali znatno više koncentracije TSH od onih koji su bili na terapiji VPK od 0 do

6 meseci ili duže od 2 godine. Većina pacijenata (88,2%) koji su bili na terapiji VPK duže od 2 godine bili su uzrasta starijeg od 4 godine.

Slični rezultati pronađeni su i u studiji Eirís-Puñal i saradnika (1999) gde je praćen 141 pedijatrijski pacijent sa epilepsijom, uzrasta između 5 i 15 godina. Pacijenti su bili na dugotrajnoj terapiji VPK u periodu od 12 do 161 meseci. Rezultati su pokazali da je 26% pacijenata na terapiji VPK imalo razvijen subklinički hipotireoidizam (TSH koncentracije više od referentnog opsega + 2SD). Subklinički hipotireoidizam je bio prvog nivoa (od 4 – 6 mIU/L) kod devet pacijenata, a drugog (6 – 12 mIU/L) i trećeg nivoa (12 – 20 mIU/L) kod po 2 pacijenta, i to pacijenata od 5 godina. Takođe, slični rezultati su dobijeni i u studiji Yuksel i saradnika (1993) gde je analizirano 49 pedijatrijskih pacijenata na monoterapiji VPK ili politerapiji sa KBZ, fenobarbitonom i VPK. Rezultati su pokazali da je 6,3% pacijenata koji su bili na terapiji VPK u trajanju od 2 godine, starosti od 2 – 11 godina imalo razvijen subklinički hipotireodizam.

Kada je reč o rezultatima istraživanja ove disertacije, nije nađena značajna korelacija između uzrasta pedijatrijskih pacijenata i koncentracije TSH, prvenstveno zato što je u studiji učestvovalo svega 4 pacijenata mlađih od četiri godine na terapiji VPK. Bez obzira na to, moguće je da je uzrast važan faktor rizika, zato što je kod pacijenata mlađih od četiri godine veća verovatnoća da kraće traje terapija VPK u poređenju sa starijim pacijentima, što je kroz istraživanje i potvrđeno. Pacijenti na terapiji VPK koja je trajala kraće od četiri godine (58,5%) su imali značajno više koncentracije TSH u poređenju sa pacijentima koji su bili na terapiji VPK duže od četiri godine, kao i u odnosu na zdrave pacijente, tj. kontrolnu grupu. Isto tako, potvrđeno je da su pacijenti čija je terapija VPK trajala kraće od četiri godine, bili mlađi nego pacijenti koji su bili na terapiji VPK duže od četiri godine.

Dobijeni rezultati ovog istraživanja, korelišu sa radovima drugih autora koji takođe nisu prijavljivali značajan uticaj uzrasta pacijenata koji su bili na monoterapiji VPK na razvoj subkliničkog hipotireoidizma. U studiji Castro-Gago i saradnici (2007) broj pedijatrijskih pacijenata na monoterapiji VPK bio je 32 od ukupno 148 analiziranih. Pacijenti na terapiji su bili uzrasta od $9,7 \pm 3,7$ godina, dok je dužina trajanja terapije bila od $4,5 \pm 2,6$ godina. Rezultati su pokazali da su pacijenti koji su bili na monoterapiji VPK imali značajno niže koncentracije FT4 u poređenju sa kontrolnom grupom, dok je FT3 bio znatno viši od onih u kontrolnoj grupi. Od pacijenata na monoterapiji, 8 (25%) je imalo koncentracije tireoidnih hormona iznad referentnog opsega, u poređenju sa samo 3,6% zdrave dece. Od

navedenih 8 pacijenata, 5 je imalo subklinički nivo I (od 4 – 6 mIU/L), a 3 pacijenta subklinički hipotireoidizam nivoa II (od 6 – 12 mIU/L). Uzimajući u obzir svih 32 pacijenta u ovoj grupi, primećene su značajne negativne korelacije između koncentracija FT4 i koncentracije valproata u serumu, prilagođeno uzrastu pacijenata.

Slični rezultati dobijeni su i u studiji Vainionpää i saradnika (2004) gde je učestvovalo 78 ženskih pacijenata od kojih je 41 bilo na monoterapiji VPK u proseku od 3 godine. Pacijenti su bili starosti od 8 do 18 godina. Rezultati su pokazali da su serumske koncentracije TSH bile povišene kod devojčica koje su bile na terapiji VPK, ali serumske koncentracije T4 i FT4 su bile u normalnom rasponu. Do istih zaključaka došlo se i u studiji Kim i saradnika (2012), gde je učestvovao 61 pedijatrijski pacijent koji je bio na monoterapiji VPK duže od 6 meseci. Pacijenti su bili uzrasta od $9,7 \pm 4,7$ godina. Rezultati su pokazali da su serumske koncentracije TSH kod pacijenata na terapiji VPK bile značajno više u poređenju sa kontrolnom grupom. Serumske koncentracije FT3 bile su značajno smanjene u grupi na terapiji VPK, ali i dalje unutar normalnog opsega. Serumske koncentracije FT4 nisu se značajno razlikovale od kontrolnih. Nijedan od pacijenata nije imao TPO-At. Svi pacijenti kod kojih je evidentiran subklinički hipotireoidizam (53,1%) imali su povišene koncentracije TSH, međutim nije primećena korelacija sa uzrastom pacijenata. Važno je napomenuti da su koncentracije TSH, konkretno u ovoj studiji visoke ako se porede sa studijama Mikati i saradnici (2007) i Eirís-Puñal i saradnici (1999). Međutim, detaljnijom analizom literature utvrđeno je da se koncentracije TSH razlikuju u zavisnosti od analizirane populacije, prema različitim studijskim metodama i prema etničkoj pripadnosti ili oblasti u kojoj je studija obavljena (Biondi i Cooper, 2008).

Kako bi se još preciznije potvrdio stav da pojava subkliničkog hipotireoidizma kod pacijenata na terapiji VPK ne mora nužno biti povezana sa uzrastom pacijenata, praćena je studija Isojarvi i saradnika (1990). Ovi autori su se ograničili samo na praćenje 63 muških pacijenata koji su bili ili na monoterapiji VPK ili politerapiji VPK sa KBZ, VPK sa fenitoinom. Broj pacijenata na monoterapiji bio je 7. Ova studija je pratila starije pacijente od $17,3 \pm 33,4$ godine. Rezultati su isti kao i u prethodnoj studiji koja je pratila pedijatrijske pacijente, dakle serumske koncentracije TSH su bile povišene, dok su koncentracije T4, FT3 i FT4 bile u normalnom rasponu. Kada je reč o politerapiji (KBZ + VPK), koncentracije T4 i FT4 su bile niže, FT3 je bila nepromenjena, a koncentracija TSH povišena, što navodi na zaključak da uzrast pacijenata, i promene u koncentraciji

hormona tireoidne žlezde ne moraju biti u korelaciji sa monoterapijom VPK i pojavom subkliničkog hipotireoidizma.

5.1.2. Uticaj dužine primene valproinske kiseline na razvoj subkliničkog hipotireoidizma

Dalja faza analize obuhvatila je praćenje uticaja dužine trajanja terapije na razvoj subkliničkog hipotireoidizma. Kroz analizu različitih studija, dobijeni su različiti rezultati, od onih koji sa jedne strane sugerišu da su važni faktori rizika za razvoj subkliničkog hipotireoidizma zapravo terapija VPK koja traje kraće od 24 meseca, dok sa druge strane postoje i studije koje navode da je trajanje terapije VPK od najmanje 6 meseci ključan faktor rizika za razvoj subkliničkog hipotireoidizma.

Podaci koji se nalaze u literaturi su različiti prvenstveno zato što su imali različit vremenski okvir praćenja pacijenata. Naime, primećene su povišene koncentracije TSH tokom prve godine terapije VPK u studiji Attilakos i saradnici (2009) u kojoj je analizirano 30 pedijatrijskih pacijenata, uzrasta od 2 do 14 godina, pre i posle 6, 12 i 24 meseci monoterapije VPK. Rezultati su pokazali da je 43,3% dece imalo povišenu koncentraciju TSH (veću od maksimalne vrednosti opsega) posle 6, 12 i 24 meseca monoterapije VPK.

Slični rezultati nađeni su i u studiji Aygun i saradnika (2012) gde je analizirano 106 pedijatrijskih pacijenata, 59 dečaka i 47 devojčica, uzrasta od 3 meseca do 14 godina. Od navedenog broja pacijenata 54% je bilo na monoterapiji VPK. Studija je trajala 4 godine, i u tom periodu rezultati su pokazali da je primećena povišena koncentracija TSH tokom prvih 3 i 6 meseci terapije svih primenjenih AEL, dok je nakon 9 meseci terapije znatno povišenje koncentracije TSH primećeno u grupi pacijenata koja je bila na monoterapiji VPK. U ovoj studiji je u 19,6% slučajeva evidentiran subklinički hipotireoidizam.

Dodatna potvrda ovim stavovima je i studija Cansu i saradnika (2006) koja je analizirala 30 pedijatrijskih pacijenata na monoterapiji VPK, i dobila rezultate koji navode povišene serumske koncentracije TSH i to merenjem na početku terapije i nakon 20, 40 i 60 minuta od primene intravenske injekcije TSH (7 mg/kg, maksimalno 200 mg). Utvrđeno je da su pacijenti imali povišenu koncentraciju TSH merenu u trećem i šestom mesecu terapije. Kod onih pacijenata koji su imali TSH iznad 35 mIU/L smatra se da su imali razvijen subklinički hipotireoidizam. Prosečne vrednosti koncentracije TSH izmerene na početku

terapije bile su $2,46 \pm 1,07$ mIU/L, nakon 3 meseca terapije $2,98 \pm 1,38$ mIU/L, a nakon 6 meseci terapije $3,17 \pm 1,53$ mIU/L.

Vrednosti koncentracije TSH koje se evidentiraju kao hipotireoidizam, dobijene su i kroz rezultate studije Rapaport i saradnika (1993). Studijom je obuhvaćeno 68 beba (starosti od 31 – 36 nedelja) koje su imale neočekivane rezultate u toku testiranja funkcije tireoidne žlezde metodom filter papira. Rezultati su pokazali da je 28 beba, od kojih je 12 preuhranjeno, imalo vrednosti koncentracije TSH manje od 35 mIU/L, dok je 40 beba (od kojih 10 preuhranjenih) imalo TSH koncentracije više od 35 mIU/L. Vrednosti su merene na 60, 90, 120 i 180 minuta nakon intravenske injekcije TSH (7 mg/kg, maksimalno 200 mg) praćeno kroz 7 dana. Bebe koje su imale vrednosti koncentracije TSH više od 35 mIU/L navedeno je da su ispoljile pojavu neonatalnog hipotireoidizma.

Studija Kafadar i saradnika (2015) pratila je 40 pacijenata uzrasta od 2 – 18 godina, koji su bili na monoterapiji VPK. Serumske koncentracije hormona tireoidne žlezde izmerene su pre početka terapije AEL i nakon 6 i 12 meseci lečenja. Podaci su pokazali da se serumske koncentracije hormona nisu promenile nakon 6 meseci lečenja, dok su nakon 12 meseci lečenja koncentracije hormona bile značajno više u poređenju sa početnim koncentracijama i kontrolnom grupom. Vrednosti koncentracije TSH u kontrolnoj grupi bile su 2,46 (0,99) mIU/L, kod pacijenata pre terapije 2,46 (1,07) mIU/L, nakon 6 meseci terapije 2,98 (1,38) mIU/L, i značajno više nakon 12 meseci terapije 3,17 (1,5) mIU/L.

U svim navedenim rezultatima sugerise se da među mlađom populacijom monoterapija VPK može prouzrokovati izmene u funkciji štitne žlezde, što ukazuje na potrebu ranog i pažljivog praćenja serumske koncentracije tireoidnih hormona.

Pored rezultata u kojima je primećena povišena koncentracija TSH u prvih godinu dana terapije, rezultati ove disertacije navode povišenu serumsku koncentraciju TSH nakon 24 – 48 meseci terapije, evidentirano kod 38,5% pacijenata. Slični rezultati su dobijeni i u studiji Sahu i saradnika (2011) gde je terapija trajala u opsegu od 6 do 36 meseci. Rezultati su pokazali veću prevalenciju subkliničkog hipotireoidizma kod pedijatrijskih pacijenata sa kontrolisanim epilepsijama na dugotrajnoj monoterapiji VPK. Takođe se isti rezultati evidentiraju i u studiji Tanaka i saradnika (1987) u kojoj je analizirano 287 pacijenata, uzrasta od 1 – 29 godina, koji su bili na monoterapiji (66 pacijenata) ili na politerapiji sa KBZ i fenobarbitonom (132 pacijenta). U ovoj studiji pacijenti su podeljeni u 4 grupe, i to: grupa koja je bila na terapiji od 1 – 2 godine, grupa na terapiji od 3 – 5

godina, grupa na terapiji od 6 – 9 godina, i grupa na terapiji više od 10 godina. Tokom perioda istraživanja niko od pacijenata nije menjao terapiju, a vrednosti doze leka bile su uobičajene i u skladu sa stanjem pacijenta i nisu se menjale. U svim grupama pacijenata primećeno je malo povišenje koncentracije TSH tokom navedenih perioda analize, ali je značajno povišenje koncentracije TSH zabeleženo u monoterapiji KBZ i PB, ili u politerapiji, dok nije bilo značajne razlike u monoterapiji VPK.

Naime, studija koja je uključivala pacijente na mono i politerapiji sa VPK, identifikovala je nekoliko faktora rizika za pojavu subkliničkog hipotireoidizma, i to: (Mikati i sar., 2007).

- pacijenti mlađeg uzrasta (do 4 godine),
- trajanje lečenja između 6 i 24 meseca, posmatrano u odnosu na lečenje < 6 meseci i >24 meseca,
- politerapija, u odnosu na monoterapiju VPK.

U navedenoj studiji, pacijenti su bili na terapiji VPK i ispitivana im je funkcija tireoidne žlezde, određivanjem koncentracije TSH, FT3 i FT4 u serumu tokom perioda od 2 godine. Od svakog pacijenta prikupljeni su sledeći podaci kako bi se izdvojili faktori rizika, i to: (1) uzrast, (2) pol, (3) trajanje terapije VPK, (4) vrsta primenjenog AEL, (5) serumske koncentracije VPK, (6) istorija problema sa štitnom žlezdom, (7) fizički i neurološki pregledi, i (8) vrste napada i sindrom epilepsije. Kriterijumi za isključenje bili su: (1) istorija problema sa štitnom žlezdom ili otvoreni hipotireoidizam, (2) istorija hemoterapije, (3) hromozomske abnormalnosti povezane sa hipotireoidizmom, i (4) terapija lekovima (osim VPK ili drugih AEL) koji mogu uticati na funkciju štitne žlezde. Trajanje terapije je podeljeno na 3 kategorije: (1) 0 do 6 meseci (kratkoročna terapija), (2) 6 do 24 meseca (srednja dužina trajanja terapije), (3) i 24 meseca (dugoročna terapija). Rezultatima je utvrđeno da su pacijenti sa povišenim koncentracijama TSH bili znatno mlađi od onih koji su imali koncentracije TSH u okviru referentnih vrednosti. Takođe, pacijenti koji su bili na terapiji od 6 do 24 meseca imali su povišene koncentracije TSH u odnosu na pacijente koji su bili na terapiji VPK od 0 do 6 meseci ili duže od 2 godine. Otuda je kao zaključak izvedeno da pacijenti sa dva ili tri faktora rizika (uzrast od 4 godine, pacijenti na politerapiji i pacijenti koji su na terapiji od 6 do 24 meseci) imaju veću verovatnoću za pojavu subkliničkog hipotireoidizma u odnosu na one koji imaju samo jedan faktor rizika.

Pored navedenog, studija Mikati i saradnika, kao i studija Eravci i saradnika (2000), ističu još jedan važan faktor rizika, a to je:

- primena EIAED (*Enzyme-Inducing Antiepileptic Drugs*), u poređenju sa monoterapijom VPK, zato što se smatra da takvi AEL indukuju mikrozomalni enzimski sistem jetre koji metabolizuje hormone štitne žlezde, što dalje povećava rizik od pojave subkličkog hipotireoidizma.

Nasuprot navedenom, postoje i studije koje dokazuju da trajanje terapije VPK kraće od 6- 24 meseci zapravo predstavlja faktor rizika za razvoj subkličkog hipotireoidizma. U studiji Sahu i saradnika (2011) primarni cilj je bio da se utvrdi prevalencija subkličkog hipotireoidizma deci starosti od 3 do 15 godina sa epilepsijom, koja su na monoterapiji VPK najmanje 6 meseci. Sekundarni cilj je bio da se istraže potencijalni faktori rizika za pojavu subkličkog hipotireoidizma. Kriterijumi za uključivanje u istraživanje su bili (1) starost od 3 do 15 godina, (2) monoterapija VPK od 6 ili više meseci, i (3) bez epileptičnih napada 6 ili više meseci. Kriterijumi za isključivanje su bili (1) terapija bilo kojim AEL u poslednjih 6 meseci koji bi mogli da utiču na parametre štitne žlezde (2) da pacijenti imaju progresivnu bolest mozga, traumu, hidrocefalus, istoriju prematurnosti, ili mentalnu retardaciju; (3) da imaju tireoidnu ili endokrinu disfunkciju; (4) da su imali porodičnu istoriju hipotireoidizma ili endokrine disfunkcije. Rezultati su pokazali značajno visoku prevalenciju subkličkog hipotireoidizma (26%) kod dece uzrasta od 3 do 15 godina, koja su bila na monoterapiji VPK najmanje 6 meseci. Takođe je utvrđeno da je srednje vreme trajanja terapije bilo značajno duže u grupi sa subkličkim hipotireoidizmom u poređenju sa onima bez subkličkog hipotireoidizma.

Rezultati ove disertacije su pokazali da trajanje terapije VPK kraće od četiri godine može biti faktor rizika za povišene koncentracije TSH i samim tim razvoj subkličkog hipotireoidizma. Naime, utvrđeno je da dužina trajanja terapije VPK predstavlja prediktor koncentracije TSH. Nakon uvođenja VPK u terapiju dolazi do porasta koncentracije TSH koja se tokom terapije smanjuje. To su pokazali rezultati prema kojima je statistički značajno veća koncentracija TSH bila kod pacijenata na terapiji VPK kraće od 3,5 godine, dok nije bilo značajne razlike kod pacijenata na terapiji duže od 3,5 godine i kontrolne grupe.

Ipak, neki autori u svojim istraživanjima nisu evidentirali korelaciju između dužine trajanja terapije i koncentracije TSH, te nisu ni utvrdili da li uopšte postoji uticaj na

vrednosti TSH. U studiji Aggarwal i saradnika (2011) bilo je uključeno 34 dece uzrasta od 2 do 12 godina na terapiji VPK najmanje 6 meseci. Rezultati su pokazali da trajanje terapije nije imalo efekta na koncentraciju hormona štitne žlezde. Takođe, u studiji Kim i saradnika (2012), praćen je 61 pedijatrijski pacijent uzrasta od 1 – 18 godina, koji su bili na monoterapiji VPK duže od 6 meseci. Pacijenti su praćeni manje od godinu dana i za to vreme nije utvrđena veza između dužine trajanja terapije i koncentracije TSH, iako je vreme praćenja u poređenju sa istraživanjem ove disertacije kraće.

Uporedo sa prethodno navedenim analizama, kroz istraživanje ove disertacije praćen je i odnos doze leka (VPK) kao i serumske koncentracije TSH, a takođe i serumskih koncentracija slobodnog tiroksina (FT4) i slobodnog trijodtironina (FT3), kao i njihov uticaj na razvoj subkliničkog hipotireoidizma, posmatrano među različitim grupama pedijatrijskih ispitanika.

Naime, kroz različita istraživanja je utvrđeno da doza leka i trajanje monoterapije VPK mogu da prouzrokuju značajno povećanje serumske koncentracije TSH. U okviru ove disertacije srednja vrednost serumske koncentracije VPK iznosila je $64,65 \pm 15,38$ $\mu\text{g/mL}$, dok su doze VPK bile od $603,65 \pm 207,18$ (300-1250) mg/danu, a trajanje terapije od $2,80 \pm 1,96$ (0,5-8,0) godina. Rezultatima je utvrđeno da serumske koncentracije VPK nisu imale uticaja na koncentracije TSH. Istraživanje je pokazalo da su pacijenti na terapiji VPK koja je trajala kraće od četiri godine (58,5%) imali značajno više koncentracije TSH u poređenju sa pacijentima koji su bili na terapiji VPK duže od četiri godine, kao i u odnosu na zdrave pacijente, tj. kontrolnu grupu, kao i da su ti pacijenti bili mlađi nego pacijenti koji su bili na terapiji VPK duže od četiri godine i imali su nižu dnevnu dozu VPK. Ovakvi podaci su u saglasnosti sa nekim autorima koji su pratili iste faktore. Isti rezultati su dobijeni i u studiji Castro-Gago i saradnika (2007), pri čemu je kod njih dužina trajanja terapije bila $4,8 \pm 2,3$ godina, a serumske koncentracije leka $5,6 \pm 1,4$ $\mu\text{g/mL}$.

U studiji Cansu i saradnika (2006) učestvovalo je 30 pacijenata koji su bili na monoterapiji VPK, uzrasta od $10,05 \pm 4,59$ godina. Rezultatima je utvrđeno da je kratkotrajna terapija VPK (promene su primećene nakon 6 meseci terapije) izazvala promene funkcije štitne žlezde slične promenama koje se evidentiraju nakon dugotrajne terapije. Međutim, kada je reč o uticaju serumske koncentracije VPK na koncentraciju TSH, tu nije evidentirana korelacija. Slične rezultate su dobili i autori Verotti i saradnici

(2001). U ovoj studiji pedijatrijski pacijenti su bili na terapiji VPK $8,5\pm 2,8$ godina, i dozom leka od $72,3\pm 14,5$ mg/mL.

U ovom istraživanju, povećane serumske koncentracije TSH su pronađene kod 42% pedijatrijskih pacijenata koji su imali generalizovane napade, zatim 38,5% kod pacijenata koji su bili na terapiji od 24 – 48 meseci, 38% kod pacijenata koji su bili od 6 – 24 meseca na terapiji i 14% kod pacijenata koji su bili na terapiji duže od 48 meseci, ali i kod pacijenata koji su imali serumske koncentracije VPK od $67,52\pm 19,52$ mg/mL. Na osnovu rezultata je zaključeno da je 12,5% pacijenata pokazalo koncentracije TSH u opsegu subkliničkog hipotireoidizma, što je manje u poređenju sa 25% uočenih kod drugih autora (Castro-Gago i sar., 2007; Mikati i sar., 2007).

Pored praćenja korelacije između koncentracije TSH i serumske koncentracije VPK, praćen je i odnos između koncentracije TSH i dnevne doze VPK i između pojave subkliničnog hipotireoidizma i visokih koncentracija VPK u serumu. U studiji Kim i saradnika (2012) utvrđeno je da od 61 pacijenta, njih 5 (8,1%) je imalo koncentracije TSH koje su bile >10 μ IU/mL i evidentirana je korelacija između serumske koncentracije VPK i dnevne doze VPK sa koncentracijom TSH. Grupa pacijenata koja je bila na monoterapiji VPK, primala je dnevne doze u vrednosti od $22,8\pm 6,4$ mg/kg/danu, serumska koncentracija leka bila je $84,5\pm 35,2$ μ g/mL, koncentracija TSH $4,64\pm 2,81$ μ IU/mL (u kontrolnoj grupi vrednosti su bile $2,70\pm 1,41$ μ IU/mL). U odnosu na to evidentirano je 52,4% pacijenata sa koncentracijom TSH >4 μ IU/mL (16,7% kontrolna grupa), dok je 8,2% pacijenata imala koncentracije TSH >10 μ IU/mL (kontrolna grupa 0% pacijenata). U 52,4% pacijenata kod kojih je detektovan subklinički hipotireoidizam dnevna doza leka bila je $25,3\pm 6,1$ mg/kg/danu (koncentracije TSH u normalnom opsegu imali su pacijenti sa dnevnom dozom leka $20,0\pm 5,5$ mg/kg/danu). Na osnovu toga, utvrđena je korelacija dnevne doze VPK i koncentracije TSH.

Međutim, nalazi ove disertacije su u saglasnosti sa drugim autorima koji nisu našli takvu korelaciju poput studije Aggarwal i saradnika (2011) u kojoj su ispitivani pedijatrijski pacijenti uzrasta od 2 – 12 godina, koji su bili na terapiji VPK najmanje 6 meseci, u dozama od $18,47\pm 7,97$ mg/kg/danu, ili $11,88\pm 8,81$ mg/kg/mesečno. U odnosu na doze VPK, koncentracije TSH bile su u kontrolnoj grupi $2,67\pm 1,66$ μ IU/mL, a u grupi pacijenata na terapiji VPK vrednosti su bile $4,53\pm 1,9$ μ IU/mL. Na osnovu rezultata utvrđeno je da nije bilo korelacije između doze VPK i koncentracije TSH ($p > 0,05$).

Isti rezultati su dobijeni i u studiji Castro-Gago i saradnika (2007) gde su 32 pacijenta bila na terapiji VPK, uz koncentraciju leka od $65,3 \pm 17,8$ mg/mL. U odnosu na koncentracije leka u serumu, koncentracija TSH je bila tokom terapije 4,08 (1,85-10,47) μ IU/mL, dok je nakon 3 meseca od početka terapije koncentracija bila 2,24 (0,63-4,25) μ IU/mL. Na osnovu toga moguće je zaključiti da nije bilo korelacije između doze leka i koncentracije TSH jer je 3 meseca nakon terapije zabeležena koncentracija slična onoj iz kontrolne grupe (2,10 (0,30-5,20) μ IU/mL).

Studija Mikati i saradnici (2007) navodi slične rezultate, dobijene praćenjem 104 pacijenta koji su bili na monoterapiji VPK. Srednja vrednost vremena praćenja bila je 27 meseci. Serumska koncentracija VPK bila je 69 μ g/mL, a koncentracija TSH tokom terapije $3,68 \pm 2,22$ μ IU/mL, dok je koncentracija TSH kontrolne grupe bila $2,28 \pm 1,17$ μ IU/mL. Navedeni rezultati nisu pokazali korelaciju doze leka i koncentracije TSH.

U istraživanju su praćene koncentracije TPO-At i Tg-At. U studiji Cansu i saradnika (2006) među pacijentima na monoterapiji VPK, utvrđeno je da su koncentracije TPO-At i Tg-At ostale u opsegu referentnih vrednosti tokom perioda studije, te da VPK nije imala uticaja na njih. Slični rezultati dobijeni su i u studiji Specchio i saradnika (1985). U studiji Verrotti i saradnika (2009) koja je pratila koncentracije TPO-At i Tg-At nakon trećeg, šestog i dvanaestog meseca terapije kod svih pacijenata i kontrolne grupe nisu evidentirane nikakve promene. Na osnovu navedenih podataka moguće je zaključiti da izmenjena funkcija tireoidne žlezde kod pacijenata na monoterapiji ili politerapiji VPK, verovatno nije rezultat aktiviranja autoimunih mehanizama, te se prepostavlja da ni povećanje koncentracije TSH nije kompenzacijski odgovor na to.

Koncentracija hormona FT4 kod pacijenata na terapiji VPK je takođe praćena. Serumske koncentracije FT4 u studiji ove disertacije bile su u opsegu referentnih vrednosti, i to vrednosti $13,25 \pm 2,48$ (4,04-16,67) pmol/L kod pacijenata na terapiji, i $13,43 \pm 2,15$ (4,03-17,03) pmol/L u kontrolnoj grupi. Navedeni rezultati su u saglasnosti sa nekim prethodno objavljenim podacima, kao što su podaci iz studije Caksen i saradnika (2002) koja je obuhvatila 31 pacijenta na terapiji VPK i 22 zdrava pacijenta koji su činili kontrolnu grupu. Uзраст pacijenata se kretao od 15 meseci do 16 godina i od 18 meseci do 17 godina. Trajanje terapije VPK bilo je između 12 meseci i 5 godina. Koncentracija VPK u serumu bila je između 51-105 μ g/mL, a koncentracija FT4 u kontrolnoj grupi bila je $1,33 \pm 0,23$ ng/dL, a u terapijskoj grupi $1,23 \pm 0,23$ ng/dL. Navedeni podaci pokazuju da su vrednosti koncentracije hormona bile u normalnom opsegu.

Slični rezultati dobijeni su i u studiji Vainionpää i saradnika (2004) gde je 41 pacijent bio na monoterapiji VPK. Tokom prve analize pacijenti su bili na terapiji sa dozom leka od 720 (300–1,200) mg/dan i koncentracijom FT4 od 14,2 pmol/L. Zatim je izvršeno drugo merenje nakon 4,7 godina bez terapije (a dužina terapije je bila 4,8 godina), vrednosti koncentracije FT4 bile su 15,8 pmol/L. Na osnovu navedenih rezultata može se zaključiti da su serumske koncentracije FT4 hormona tokom terapije i nakon terapije bile u okviru normalnog opsega.

Studija Verotti i saradnika (2009) potvrdila je takođe da se tokom monoterapije VPK, serumske koncentracije FT4 nisu promenile, niti su bile van okvira normalnog opsega. U studiji su korišćene dnevne doze VPK od $27,2 \pm 7,4$ mg/kg/danu. U odnosu na te vrednosti, utvrđene su vrednosti koncentracije hormona FT4 pre terapije $17,9 \pm 2,1$ pmol/L, nakon 3 meseca terapije $17,7 \pm 2,1$ pmol/L, nakon 6 meseci terapije $17,8 \pm 2,0$ pmol/L, i nakon 12 meseci terapije $18,1 \pm 1,9$ pmol/L.

Međutim, drugi autori su uočili da su serumske koncentracije FT4 bile značajno manje kod pacijenata na terapiji VPK, ali takođe u okviru referentnih vrednosti. U studiji Aygun i saradnika (2012) merene su koncentracije hormona FT4 pre terapije, nakon 3, 6 i 9 meseci. Pacijenti su bili na monoterapiji VPK u dozi od 30 mg/kg/dan. Koncentracija FT4 pre početka terapije bila je 15,8 pmol/L nakon 3 meseca terapije 15,2 pmol/L, nakon 6 meseca terapije 14,9 pmol/L, nakon 9 meseca terapije 14,4 pmol/L. Nisu uočene značajne razlike u koncentracijama FT4, međutim značajan pad je primećen kad se posmatra srednja vrednost hormona FT4. Pre početka terapije vrednost je bila 16,2 pmol/L, dok je nakon 9 meseci vrednost iznosila 14,5 pmol/L.

Slični rezultati nađeni su i u studiji Castro-Gago i saradnika (2007) gde su vrednosti koncentracija FT4 kontrolne grupe iznosile $1,16 \pm 0,17$ mg/dL, zatim je primetno pala vrednost koncentracije do $1,06 \pm 0,13$ mg/dL, da bi se nakon 3 meseca posle terapije vrednost vratila na $1,21 \pm 0,15$ mg/dL. U studiji Doneray i saradnika (2012) ispitivani su pedijatrijski pacijenti uzrasta 2 – 15 godina, koji su bili na monoterapiji VPK, serumskih koncentracija od 50 do 100 mg/mL, čije su dnevne doze iznosile 20 mg/kg/dan. Pre terapije koncentracija FT4 bila je $1,40 \pm 0,20$ ng/dL, dok je nakon 6 meseci terapije evidentirana vrednost koncentracije $1,30 \pm 0,18$ ng/dL, što je manje u odnosu na kontrolnu grupu $1,35 \pm 0,10$ ng/dL. Najveće razlike primećene su u srednjim koncentracijama FT4 koje su znatno niže ($9,39 \pm 1,77$ u odnosu na $10,07 \pm 1,19$ ng/dL).

Studija Hirfanoglu i saradnika (2007) analizirala je 31 pacijenta od 3 – 17 godina, koji su bili na monoterapiji VPK i imali su koncentraciju FT4 od 1,33 (0,94 – 2,21) ng/mL, što je manje u odnosu na referentne vrednosti koncentracije definisane u studiji koje iznose 0,8 – 2,3 ng/mL. Takođe, slični rezultati su evidentirani i u studiji Turan i saradnika (2014) gde je analiziran 51 pedijatrijski pacijent, uzrasta od 8,2±3,8 godina. Referentna vrednost koncentracije FT4 u studiji bila je 0,93 - 1,7 ng/dL. U kontrolnoj grupi vrednosti koncentracije FT4 hormona bile su 1,3±0,1 ng/dL, dok su u VPK terapijskoj grupi bile nešto manje 1,2±0,1 ng/dL. Pored navedenih i u studiji Yilmaz i saradnika (2014) evidentirano je da je kod 57,8% dece koji su bili na monoterapiji VPK, koncentracija FT4 nakon mesec dana terapije iznosila 1,21±0,18 ng/dL, nakon 6 meseci terapije vrednosti su bile 1,20±0,17 ng/dL, a nakon 12 meseci 1,05±0,13 ng/dL. Navedeni podaci pokazuju pad u koncentraciji FT4, što se može videti najbolje po donjoj granici referentnih vrednosti koji su u ovoj studiji postavljeni na 1,0 ng/dL.

Dalje je u analizi praćena serumska koncentracija FT3 u toku terapije VPK. U okviru ove disertacije evidentirane su koncentracije FT3 kod kontrolne grupe od 4,50±0,49 (3,39-5,28) pmol/L, dok su vrednosti u okviru terapijske grupe iznosile 5,45±1,26 (1,54-10,58) pmol/L. Dobijeni podaci su pokazali veću koncentraciju FT3 u terapijskoj grupi u poređenju sa kontrolnom grupom ($p < 0,001$). Serumska koncentracija VPK posmatrana u grupi pacijenata sa povišenim koncentracijama FT3 bila je 60,19±11,85 mg/L. Povišena koncentracija FT3 najčešće je uočena među pacijentima koji su bili na terapiji od 6 – 24 meseca (38%). Slični nalazi se navode u studiji Castro-Gago i saradnika (2007) gde je vrednost koncentracije FT3 kontrolne grupe iznosila 3,25±0,47 mg/dL, tokom terapije evidentiran je značajan rast koncentracije od 4,17±0,53 mg/dL, da bi se smanjenje koncentracije desilo nakon 3 meseca terapije i iznosilo 3,43±0,52 mg/dL, što je vrednost koja je i dalje veća od vrednosti koncentracije kontrolne grupe. Obzirom da je u obe studije primetan porast serumskih koncentracija FT3 (pa i TSH) smatra se da su takvi rezultati povezani sa koncentracijama FT4 koje su bile u nižem normalnom opsegu.

U okviru stručne literature nađeni su oprečni podaci, koji navode da serumske koncentracije FT3 mogu ostati nepromenjene ili su minimalno promenjene, kao što je to slučaj u studiji Aggarwal i saradnika (2011) gde su normalne vrednosti bile 2,0±4,4 pg/mL, kontrolna grupa je imala vrednost od 4,00±0,73 pg/mL, dok je terapijska grupa imala vrednost 4,14±0,93 pg/mL. Slični rezultati dobijeni su i u studiji Verotti i saradnika (2009) gde su vrednosti serumske koncentracije FT3 iznosile 2,7±0,7 pmol/L, nakon 3

meseca terapije $2,7\pm 0,8$ pmol/L, nakon 6 meseci terapije $2,6\pm 0,7$ pmol/L, nakon 12 meseci terapije $2,7\pm 0,9$ pmol/L. Studija Eiris- Puñal i saradnika (1999) iznosi podatke prema kojima je serumska koncentracija FT3 smanjena. Vrednosti koncentracije FT3 kontrolne grupe iznosile su $1,67\pm 0,27$ pmol/L, dok su koncentracije terapijske grupe iznosile $1,54\pm 0,23$ pmol/L. Procenat pacijenata koji su na terapiji VPK pokazali koncentracije FT3 iznad opsega iznosio je 2,1%, posmatrano u odnosu na 51 pacijena koji je bio na terapiji.

5.2. Uticaj izbora antiepileptika na prisustvo neželjenih reakcija kod pedijatrijskih pacijenata

Rezultati ovog istraživanja su imali za cilj da kvantifikuju neželjene događaje i da ih korelišu sa percepcijom roditelja o primeni AEL, sa aspekta prisustva neželjenih reakcija AEL i nivoa obrazovanja roditelja. Rezultati ovog istraživanja ukazuju na to da su uverenja roditelja povezana sa upotrebom AEL povezana sa prisustvom neželjenih reakcija na primenjeni lek. Opterećenje ispitanika neželjenim reakcijama je bilo nisko ukoliko se izrazi preko vrednosti LAEP skora koji se kretao u rasponu 19 - 38 (srednja vrednost $23,36\pm 4,53$), dakle nije dostignuta vrednost 45 kod svakog pacijenta. Isti rezultati dobijeni su i u studiji Gilliam i saradnika (2004) u kojoj je evidentirano 62 pacijenta sa rezultatom manjim od 45.

Poređenjem drugih studija (Panelli i sar. 2007; Martins i sar. 2011; Kowski i sar. 2016), koje su koristile istu metodologiju, sa rezultatima ove disertacije utvrđena je niža srednja vrednost LAEP-a (22 naspram 30-45). Razlog za ovu razliku je verovatno činjenica da su u svim navedenim studijama učesnici bili odrasli pacijenti sa epilepsijom koji su sami prijavili simptome. Poređenje naše studije je izvršeno sa rezultatima koji su dobijeni u studiji Panelli i saradnici (2007) koja je pratila odnos između LAEP-a, anksioznosti i depresije. Pacijenti koji su učestvovali u ovoj studiji podeljeni su u kategorije i to: grupa A (primena AEL započeta nakon procene pacijenata), grupa B (primena AEL započeta pre procene), i grupa C (bez primene AEL). Rezultati su praćeni pre terapije i nakon 3 meseca, i navode povećanu učestalost nekih simptoma tokom 3-mesečnog perioda i to za 12 simptoma u grupi A, 10 u grupi B i jedan u grupi C. Srednja vrednost LAEP-a na početku ($n = 103$) bila je $38,1\pm 11,1$, zatim je preko ANOVA testa utvrđeno da nije bilo

značajne razlike između srednjih LAEP rezultata tri grupe pacijenata na početku primene terapije [$F(2,100) = 1,03$; $p > 0,05$]. Takođe je pokazano da nije bilo značajnih promena u srednjem rezultatu LAEP-a nakon 3 meseca za uzorak u celini [$F(1,100) = 0,20$; $p > 0,05$], kao ni između grupa A, B i C [$F(2,100) = 2,27$; $p > 0,05$] (srednja vrednost LAEP-a nakon 3 meseca bila je $37,9 \pm 11,1$), što je u poređenju sa rezultatima ove studije manje.

Slični rezultati nađeni su i u studiji Kowski i saradnici (2016) koja je pratila 841 pacijenta, 507 (srednja starost: $44,7 \pm 17,1$ godina) koji su bili na monoterapiji, i to levetiracetamom ($n = 151$), LTG ($n = 167$), VPK ($n = 73$) ili KBZ ($n = 47$). Rezultati su pokazali da je srednja vrednost LAEP-a uključenih ispitanika bila 37 (opseg 19-76), sa 24,4% pacijenata koji su zabeležili ≥ 45 što ukazuje na veće vrednosti LAEP-a u poređenju sa rezultatima ove disertacije. Nezavisni prediktori za LAEP rezultate ≥ 45 bili su ženski pol, nedostatak 12-mesečne remisije terminalnih napada, otpornosti na lekove i parcijalna epilepsija. Sa druge strane, prediktori za LAEP rezultat ≥ 37 (srednja vrednost), bili su ženski pol, nedostatak 12-mesečne remisije terminalnih napada i otpornost na lekove.

U studiji Martins i saradnika (2011) praćeno je 100 pacijenata, od kojih je njih 56,5% muškaraca i 43,5% žena imalo LAEP rezultat manji od 45, prosečne starosti od $32,9 \pm 12,59$ godina. Sa druge strane pacijenti čiji je LAEP rezultat bio iznad 45, njih 16,1% bilo je muškog pola, a 83,9% ženskog i njihov prosek godina bio je $38,0 \pm 10,36$. Najčešći neželjeni efekti bili su pospanost (35,0%), problemi sa pamćenjem (35,0%) i teškoća u koncentraciji (25,0%). U terapiji su najčešće korišćeni AEL bili KBZ (43,0%), VPK (32,0%), i na politerapiji je bilo 69,0% pacijenata. Srednji rezultat LAEP –a bio je $37,6 \pm 13,35$, što je manje u poređenju sa rezultatima naše studije. Prema podacima je utvrđeno da su viši LAEP rezultati bili povezani sa politerapijom sa tri ili više AEL, ženskim polom, starijim uzrastom i nekontrolisanim napadima.

U studiji Gomez-Arias i saradnika (2012) praćena je korelaciju ozbiljnosti štetnih efekata AEL sa prisustvom anksioznosti i depresije kod pacijenata sa epilepsijom, i njihovi rezultati LAEP-a bili su veći u poređenju sa rezultatima ove disertacije. Naime, u analizu je uključeno 130 pacijenata (54% žene), starosti od $30,6 \pm 11,08$ godina. Analiza korelacije je izvršena kako bi se utvrdilo da li je prisustvo depresije i anksioznosti povezano sa neželjenim efektima AEL. Ujedno u studiji je procenjen i odnos između LAEP rezultata sa drugim epidemiološkim varijablama. Utvrđene su najčešće neželjene reakcije i to pospanost (81,5%), teškoća u koncentraciji (76%), i nervoza i/ili agitacija (75%), umor

(73%). Takođe je utvrđeno da su ženski pol, istorija febrilnih napada, uporni napadi i politerapija bili povezani sa lošijim LAEP rezultatima, čija je srednja vrednost iznosila $41,2 \pm 11,8$, sa najmanje 19 i maksimalno 66.

Studija Andrew i saradnika (2012) imala je primarni cilj da utvrdi da li politerapija (325 pacijenata) AEL ima više štetnih efekata od monoterapije (186 pacijenata). Na osnovu podataka je zaključeno da je srednja vrednost LAEP-a u politerapiji iznosila 45,56 i ovi rezultati su bili znatno viši od srednjih vrednosti LAEP rezultata u monoterapiji (42,29), ali i srednje vrednosti LAEP rezultata u kontrolnoj grupi (33,25). Takođe je utvrđeno da umor, problemi sa pamćenjem i poteškoće u koncentraciji, predstavljaju najčešće simptome kod pacijenata koji su bili na terapiji AEL i bili su konzistentno viši u politerapiji nego u monoterapiji. Navedeni rezultati LAEP-a su u odnosu na rezultate istraživanja ove disertacije veći.

U studiji Wiesmann i saradnika (2011) takođe je praćena učestalost neželjenih reakcija kod pacijenata koji su bili na terapiji AEL. U studiji su bili uključeni pacijenti na terapiji KBZ (n = 36), VPK (n = 21), levetiracetamom (n = 12), fenitoinom (n = 11) i LTG (n = 20), ali i pacijenti koji nisu bili na terapiji antikonvulzivima (n = 19), i zdravi kontrolni subjekti (n = 41). Dobijeni rezultati su pokazali da je srednja vrednost rezultata LAEP-a za KBZ /fenitoin /levetiracetam/VPK/LTG /bez primene AEL /kontrolna grupa bila 44,97/42,00/41,00/40,33/32,42/42,00/30,80. Na osnovu navedenih rezultata vidi se da su pacijenti u konkretnom slučaju na terapiji VPK imali veće vrednosti LAEP –a, od rezultata u okviru ove disertacije. Takođe je utvrđeno da su pacijenti sa depresijom ili nekontrolisanom epilepsijom imali značajno veće LAEP rezultate od pacijenata koji nisu pokazivali znake depresije ili nekontrolisane epilepsije.

Važno je napomenuti da, imajući u vidu da su LAEP upitnik roditelji u ovoj studiji popunjavali bez prethodne pripreme za zadatak, postoji verovatnoća da su njihovi odgovori zasnovani na spontanim opservacijama ili da su naveli neke od simptoma koji su kao mogućnosti istaknute od strane pacijenta ili kliničkih radnika. Međutim, bez obzira na navedenu pretpostavku u studiji Harbord (2000) praćeno je 216 dece i adolescenata sa epilepsijom sa ciljem da se odrede incidenca i vrste značajnih neželjenih reakcija koje garantuju ukidanje terapije (ne zbog nedostatka odgovora ili visoke doze). Od navedenog broja pacijenata bilo je 107 devojčica i 109 dečaka, uzrasta od 3 meseca - 18 godina. Kod 26% dece sa prisustvom značajnih neželjenih reakcija prijavljena je razdražljivost, agresivnost ili hiperaktivnost (7%), zatim osip, glavobolja, gastrointestinalni poremećaji

ili pospanost (8%). Rezultati naše studije su u skladu sa navedenim, obzirom da su slične neželjene reakcije bile prijavljene u 37% naše populacije, gde je evidentirano stanje nervoze i/ili uznemirenosti (22,9%), povećanje telesne težine (18,1%), razvoj osećaja nespokoja - "ne drži ga mesto" (17,3%), pojave glavobolja (16,5%), teškoće u koncentraciji (11,8%), osećaj agresivnosti (11,0%) i osećaj uznemirenog stomaka (10,2%). Kroz analizu je utvrđeno da nije bilo razlike u ukupnom LAEP rezultatu među pacijentima koji su na terapiji VPK, KBZ i LTG, što je u skladu i sa studijom Harbord (2000).

Na osnovu navedenih literaturnih pregleda i komparacije, uočava se da su najčešće prijavljene neželjene reakcije na AEL bile umor, problemi sa pamćenjem, pospanost i poteškoće u koncentraciji (što je najviše istaknuto u studijama Panelli i sar., 2007; Martins i sar., 2011; Andrew i sar., 2012), dok su u okviru ovog istraživanja nervoza i/ili agitacija, povećanje telesne težine, nemir, glavobolja, otežana koncentracija, osećaj agresije i uznemirenost stomaka, bile najčešće neželjene reakcije AEL. Mogući razlog neslaganja rezultata treba tražiti u činjenici da umor, problemi sa pamćenjem i pospanost mogu biti subjektivni simptomi koje roditelji mogu različito protumačiti, dok se nervoza, uznemirenost, dobijanje na telesnoj težini itd, mogu ipak na efikasniji način kvalitativno i kvantitativno vrednovati, te se otuda i sa sigurnošću potvrditi.

Ono što je posebno važan podatak, je da je u ovoj studiji utvrđeno da je većina roditelja prijavila pozitivna uverenja o neophodnosti primene lekova kod njihove dece. Srednja vrednost stavova o neophodnosti primene AEL u terapiji bila je $19,17 \pm 3,76$ (9-25). Takođe je utvrđeno da je većina roditelja koji su imali jaka uverenja o neophodnosti primene lekova u terapiji navela takav stav jer su smatrali da je korišćenje lekova neophodno za održavanje i kontrolu trenutnog stanja bolesti (90,4%), ali i za kontrolu bolesti u budućnosti (72,2%). Navedena vrednost za nužnost upotrebe AEL (*necessity score*) je bila nešto veća u poređenju sa drugom studijom koja je uključivala staratelje dece na terapiji AEL ($19,17 \pm 3,76$ prema $17,97 \pm 4,11$) (Miner i sar., 2013). U navedenoj studiji učestvovalo je 100 staratelja. Rezultati su pokazali značajnu korelaciju između potrebe za lečenjem AEL i zabrinutošću za istu. Ipak, iako je samo 28% ispitanika prijavilo potpuno pridržavanje pravilne primene terapije, većina staratelja je smatrala da je njihovom detetu neophodna kontrola bolesti primenom terapije AEL. Moguće je da su obrazovni aspekti i društveni položaj predstavljali faktore koji su doprineli neusklađenosti između realnih opasnosti od primene lekova i uverenja roditelja/staratelja.

Pored navedenih podataka, u ovoj disertaciji su dobijeni i podaci da je većina roditelja (92,9%) pokazala i veliku zabrinutost zbog lekova koje njihova deca primenjuju. Srednja vrednost *BMQ* -zabrinutosti bila je $16,70 \pm 2,92$. Najčešći razlozi zabrinutosti su bili usled mogućih dugoročnih neželjenih posledica, ali i zbog potencijalne pojave zavisnosti od lekova. Navedeni podaci se mogu porediti sa studijom koja je imala za cilj da proceni stavove u vezi sa lekovima kod roditelja astmatične dece. Studija Conn i saradnika (2005) obuhvatila je 67 roditelja pedijatrijskih pacijenata koji su bili na terapiji lekovima za kontrolu astme. Podaci navode *BMQ* sličan rezultatima naše studije ($18,2 \pm 3,5$), kojima je pokazano da je 75% roditelja snažno verovalo da su lekovi koje primenjuju njihova deca neophodni za njihovo zdravlje, a da je 34% roditelja imalo veoma veliku zabrinutost u pogledu terapije.

Pored navedenih rezultata, studija Miner i saradnika (2013) navodi da je svega 52% ispitivanih pacijenata potvrdilo da se pridržavaju terapije, a da potpuno poštuje terapiju svega 28%. Takođe, studija navodi da je 25-30% roditelja imalo negativna uverenja o upotrebi lekova kod dece, što je slično rezultatima studije Conn i saradnika (2007) gde je pored navedenog, utvrđeno i da je 72% roditelja smatralo da su lekovi neophodni za kontrolu astme njihovog deteta, a 30% je imalo jaku zabrinutost zbog primene lekova. Odnos neophodnosti i zabrinutosti bio je takav da su rezultati neophodnosti (*necessity score*) bili viši nego rezultati zabrinutosti (*concern score*). Slični rezultati nađeni su i u studiji Conn i saradnika (2005) u kojoj je odnos neophodnosti primena lekova prema zabrinutosti bio 75% naprema 34%.

Važno je napomenuti da su navedeni rezultati prikaz toga da je briga roditelja u vezi sa lečenjem dece povezana sa nižim stepenom adherence. Takvi zaključci istaknuti su u studiji Chan i saradnika (2000) zatim i u studiji Conn i saradnika (2007), i Loiselle i saradnika (2015), koje su specifične po tome što su pratili i aspekte psihosocijalnih prediktora dvogodišnje primene AEL.

U okviru ove disertacije praćeno je i da li su uverenja roditelja o neophodnosti primene lekova kod dece bila pod uticajem njihovog nivoa obrazovanja. Podaci su pokazali da su roditelji sa nižim stepenom obrazovanja imali jače izraženu sumnju u neophodnost primene lekova za kontrolu epileptičnih napada kod njihove dece. Tačnije roditelji sa osnovnim obrazovanjem su pokazali niže vrednosti rezultata *BMQ*-neophodnosti primene lekova u odnosu na roditelje sa visokom stručnom spremom ($18,29 \pm 3,37$ prema $20,61 \pm 2,0$). Takvi rezultati su u skladu sa studijama koje su pokazale sličan uticaj nivoa

obrazovanja na stavove o neophodnosti primene lekova, kao što je istaknuto u studiji Chapman i saradnika (2014). Navedena studija je utvrdila da je 84,9% od 398 ispitanika na terapiji AEL prihvatilo neophodnost primene AEL, ali više od polovine je izrazilo sumnju o njihovoj primeni, 55% neslaganje ili nesigurnost u vezi sa tim da je bolje da primenjuju terapiju nego da rizikuju zdravlje. Preko trećine (36,4%) pacijenata je imalo izraženu zabrinutost zbog potencijalnih neželjenih reakcija AEL. Stavovi vezani za opšta uverenja o farmaceutskim proizvodima i percepciji o primeni lekova bili su povezani sa obrazovanjem, te je odnos nižeg obrazovnog nivoa i jače sumnje viđen i kroz rezultate prema kojima se navodi da je 43% anketiranih bez najnižeg obrazovnog nivoa, 28,3% je osnovnog nivoa, 6% srednjeg nivoa, i 20,7% visokog.

Navedeni podaci sugerišu LAEP i stavove, da je nivo roditeljskog visokog obrazovanja nezavisan prediktor višeg znanja o epilepsiji, što je utvrđeno u studiji Gazibara i saradnika (2014) gde su praćeni stavovi 213 roditelja. Utvrđeno je da je 99,5% roditelja znalo da epilepsija nije zarazna bolest, 31,9% roditelja je znalo da epilepsija nije nasledna, a istaknuto je i da su roditelji smatrali da porodica i prijatelji treba da budu informisani o tome da njihovo dete pati od epilepsije. Navodi se takođe da su roditelji imali najviše poverenja da se brinu o svom detetu prilikom napada, dok su se najmanje osećali pouzdanim da dopuste svom detetu da ide na školske izlete nekoliko dana.

Postoje i studije koje pokazuju da je i neadekvatna zdravstvena pismenost roditelja korelisana sa nižim stepenom adherence kod pacijenata sa epilepsijom, što je utvrđeno u studiji Loisele i saradnika (2015) i Paschal i saradnika (2016). Na osnovu njih se zaključuje da neadekvatna zdravstvena informisanost među roditeljima može biti nezavistan faktor rizika za ishode terapije kod dece sa epilepsijom. Na osnovu toga se preporučuju bolji edukativni programi za roditelje kako bi i ishodi terapije bili uspešniji.

Podaci koji su dobijeni u ovoj studiji, sugerišu visok stepen neželjenih reakcija poput otežane koncentracije, ujedno predviđaju i veći stepen zabrinutosti. Više vrednosti *BMQ* neophodnosti ili zabrinutosti, korelisano je sa rezultatima studija Conn i saradnika (2005) i Yilmaz i saradnika (2012), u kojima je utvrđeno da je povećanje vrednosti *BMQ* korelisano sa težinom simptoma bolesti. Međutim, neobičan nalaz u našoj studiji je bio da su roditelji identifikovali poteškoće u koncentraciji kao neželjenu reakciju leka, što je ojačalo njihovo uverenje o neophodnosti primene lekova. Moguće objašnjenje moglo bi biti da su roditelji možda problem u koncentraciji percipirali ne samo kao mogući neželjeni ishod primene AEL, već i kao simptom bolesti. Na osnovu toga se može

zaključiti da je neophodno edukovati roditelje, na osnovu čega bi oni ojačali uverenja o neophodnosti primene lekova, a da se time istovremeno i smanji njihova zabrinutost.

Navedeni zaključci se mogu opravdati činjenicom da je glavobolja, zajednička neželjena reakcija mnogih lekova, povezana sa uverenjima o prekomernoj upotrebi lekova. Otuda, postoji mogućnost da roditelji nisu bili zabrinuti zbog glavobolje, zato što su je prepoznali kao uobičajenu neželjenu reakciju na lekove i nisu joj pridavali veliki značaj. Nasuprot tome, poteškoće u koncentraciji mogle su dovesti do zabrinutosti u pogledu kognitivnog razvoja njihovog deteta, što posledično dalje može direktno ili indirektno uticati na njihova uverenja o neophodnosti upotrebe lekova, kao i zabrinutosti. Međutim, da bi se to potvrdilo potrebna su dalja istraživanja.

Važno je istaći da su tokom istraživanja uočena i izvesna ograničenja. Prvo, reč je o studiji koja daje presek uzročne veze između neželjenih reakcija usled primene AEL i roditeljskih uverenja i zabrinutosti zbog primene terapije kod njihove dece. Drugo, samo pacijenti na monoterapiji sa kontrolisanim napadima uključeni su u studiju, čime je ograničena populacija pedijatrijskih pacijenata sa napadima. Treće, roditelji nisu bili unapred upoznati sa sadržajem LAEP-a, što je moglo negativno uticati na broj neželjenih reakcija prijavljenih u ovoj studiji.

Uprkos ograničenjima, ova studija je prva koja je kvantifikovala neželjene reakcije AEL i povezala prisustvo neželjenih reakcija sa percepcijom roditelja o primeni AEL kod njihove dece. Podaci koji su dobijeni u studiji ukazuju na to da su roditelji primetili nervozu i/ili agitaciju, povećanje telesne težine, uznemirenost, glavobolju, otežanu koncentraciju, osećaj agresivnosti i uznemireni stomak, kao najčešće neželjene reakcije AEL, konkretno primećene nakon monoterapije VPK, LTG i KBZ.

Takođe je u okviru ove studije utvrđeno da je prisustvo teškoća u koncentraciji dovelo do zabrinutosti i jačanja roditeljskog uverenja o neophodnosti primene lekova. Nasuprot tome, prisustvo glavobolje bilo je povezano sa roditeljskim uverenjima o prekomernoj upotrebi lekova. Isto tako, kroz studiju je evidentirana korelacija između, nivoa obrazovanja i stavova roditelja o primeni lekova. Naime, utvrđeno je da viši stepen obrazovanja roditelja pozitivno utiče na stavove da je lekove neophodno koristiti.

Na osnovu svega navedenog, kao i na osnovu dobijenih rezultata ovog istraživanja, kao i komparacije sa drugim prethodno predstavljenim, zaključuje se da su neophodna dalja istraživanja odnosa između roditeljskih uverenja i zabrinutosti zbog primene lekova i

prisustva neželjenih reakcija. Razumevanje ovog odnosa omogućilo bi lekarima i farmaceutima da uspostave bolje obrazovne programe za roditelje dece na terapiji AEL, ali i da na taj način lakše implementiraju terapiju pedijatrijskim pacijentima. Edukacija roditelja bi trebala biti više usmerena na razumevanje neželjenih reakcija AEL, što bi svakako imalo za cilj da ublaži nivo zabrinutosti roditelja, ali i ojača uverenja o neophodnosti primene lekova kod njihove dece.

6. ZAKLJUČCI

Na osnovu postavljenih ciljeva i izloženih rezultata istraživanja u okviru ove doktorskse disertacije izdvojeni su sledeći zaključci:

1. Prilikom ispitivanja vrste i učestalosti ispoljenih uobičajenih neželjenih reakcija na VPK, KBZ i LTG u pedijatrijskoj populaciji, utvrđeno je da:

- najviše neželjenih reakcija pacijenti, odnosno njihovi roditelji, evidentiraju kroz stanje nervoze i/ili uznemirenosti, povećanja telesne težine, razvoja osećaja nespokoja, “ne drži ga mesto”, pojave glavobolja, teškoće u koncentraciji, osećaja agresivnosti i osećaja uznemirenog stomaka
- nema razlike u ukupnom LAEP rezultatu među pacijentima koji su na terapiji VPK, KBZ i LTG
- starost, pol, trajanje terapije, ali i roditeljski nivo obrazovanja nisu pokazali uticaj na LAEP rezultat

2. Prilikom ispitivanja uticaja dugoročne monoterapije VPK na metabolizam tireoidne žlezde kod dece sa epilepsijom, kao i identifikacije potencijalnih faktora rizika za razvoj subkliničkog hipotireoidizma kod ove grupe pacijenata, utvrđeno je da:

- koncentracije TSH su u VPK grupi više u poređenju sa kontrolnom grupom
- nije uočena razlika u serumskim koncentracijama FT4 nađenih kod VPK grupe i kontrolne grupe
- serumske koncentracije FT4 kod dece sa povišenim koncentracijama FT3 zavisile su od koncentracije TSH
- koncentracija FT3 je viša u VPK grupi u poređenju sa kontrolnom grupom
- koncentracije TPO-At i TG-At su ostale u opsegu referentnih vrednosti kod svih pacijenata, ali i zdrave dece u kontrolnoj grupi
- uzrast pacijenata, vrsta epilepsije, dnevna doza leka, kao i serumska koncentracija VPK, nisu imali uticaja na koncentracije TSH
- faktor koji je imao uticaj na koncentraciju TSH bio je trajanje terapije VPK (pacijenti na terapiji VPK koja je trajala kraće od četiri godine su imali značajno više koncentracije TSH u poređenju sa pacijentima koji su bili na terapiji VPK duže od četiri godine, kao i u odnosu na zdrave pacijente)

- nije utvrđena razlika u serumskoj koncentraciji VPK između pacijenata koji su primali terapiju kraće od četiri godine i onih koji su primali terapiju duže od 4 godine
- nakon uvođenja VPK u terapiju dolazi do porasta koncentracije TSH koja se tokom terapije smanjuje
- uzrast pacijenata, vrsta epilepsije, dnevna doza leka, serumska koncentracija VPK i trajanje terapije, nemaju značajan uticaj na koncentracije FT3 (koncentracije FT3 su značajno povišene u terapijskoj grupi i ne dolazi do njihovog snižavanja kao što je slučaj sa TSH)

3. Prilikom ispitivanja uticaja neželjenih događaja AEL na stavove i uverenja roditelja o lekovima, utvrđeno je da:

- većina roditelja je imala jaka uverenja o neophodnosti primene lekova u terapiji radi kontrole napada njihove dece
- većina roditelja navodi veliku zabrinutost u vezi lekova koje njihova deca koriste
- većina roditelja navodi zabrinutost da će njihova deca postati zavisna od lekova koje koriste
- *BMQ*-zabrinutosti ima slabu, ali značajnu korelaciju sa LAEP rezultatom
- srednja vrednost *BMQ* za neophodnost korišćenja AEL je značajno veća od prosečne vrednosti za zabrinutost usled njihove upotrebe
- većina roditelja se suprotstavlja stavu da su svi lekovi otrovi, kao i da oni štete pacijentima
- većina roditelja navodi da se ne slažu da bi pacijenti sa evidentiranim stanjem bolesti trebalo neko vreme da prekinu sa terapijom i da je uzimaju povremeno
- roditeljska uverenja o neophodnosti primene lekova kod dece, bila su pod uticajem njihovog nivoa obrazovanja (roditelji sa osnovnim obrazovanjem su pokazali niže vrednosti rezultata *BMQ*-neophodnosti primene lekova u odnosu na roditelje sa visokom stručnom spremom).

7. LITERATURA

Abetz L, Jacoby A, Baker GA, McNulty P. Patient-based assessments of quality of life in newly diagnosed epilepsy patients: validation of the NEWQOL. *Epilepsia* 2000, 41(9):1119-28.

Aggarwal A, Rastogi N, Mittal H, Chillar N, Patil R. Thyroid hormone levels in children receiving carbamazepine or valproate. *Pediatr Neurol* 2011,45(3):159-62.

Aldaz A, Ferriols R, Aumente D et al. Pharmacokinetic Monitoring of Antiepileptic Drugs. *Farm Hosp* 2011, 35(6):326-39.

AlHewiti A. Adherence to Long-Term Therapies and Beliefs about Medications. *Int J Family Med* 2014, Article ID 479596:1-8.

Alomar MJ. Factors affecting the development of adverse drug reactions (Review article). *Saudi Pharm J* 2014, 22(2):83–94.

Andrew T, Milinis K, Baker G, Wiesmann U. Self reported adverse effects of mono and polytherapy for epilepsy. *Seizure* 2012, 21(8):610-3.

Aronson KJ. Antiepileptic drugs. Side effects of drugs, Annual 25. Elsevier Science 2002, Chapter 7:78-109.

Arroyo S, De la Morena A. Life-threatening adverse events of antiepileptic drugs. *Epilepsy* 2001, 47(1-2):155–74.

Attilakos A, Prassouli A, Mastroianni S, et al. Thyroid function in children with epilepsy treated with sodium valproate monotherapy: a prospective study. *Clin Neuropharmacol* 2009, 32(1):32-4.

Aygun F, Ekici B, Aydinli N, Aydin BK, Bas F, Tatli B. Thyroid hormones in children on antiepileptic therapy. *Int J Neurosci* 2012, 122(2):69-73.

Baker GA, Middleton A, Jacoby A, et al. Initial development, reliability, and validity of a patient-based adverse event scale. *Epilepsia* 1994, 35(Suppl 7):80.

Belcastro V, D'Egidio C, Striano P, Verrotti A. Metabolic and endocrine effects of valproic acid chronic treatment. *Epilepsy Res* 2013, 107(1-2):1-8.

- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010, 51:676-85.
- Berglund E, Lytsy P, Westerling R. Adherence to and beliefs in lipid-lowering medical treatments: A structural equation modeling approach including the necessity-concern framework. *Patient Educ Couns* 2013, 91:105–12.
- Biondi B, Cooper DS. The Clinical Significance of Subclinical Thyroid Dysfunction. *Endocr Rev* 2008, 29(1):76–131.
- Bondareva IB, Jelliffe RW, Sokolov AV, Tischenkova IF. Nonparametric population modeling of valproate pharmacokinetics in epileptic patients using routine serum monitoring data: implications for dosage. *J Clin Pharm Ther* 2004, 29:105-20.
- Borowitz SM. Carbamazepine: A Review of its Use in Children with Epilepsy. *Ped Pharmacother* 1996, 11.
- Brodie MJ, Dicher MA. Antiepileptic drugs. *N Engl J Med*. 1996, 18, 334(3):168-75.
- Brown TR, Holmes GL. Epilepsy. Primary care. *N Engl Med J* 2001, 344(15):1144-51.
- Brzaković B. Farmakokinetička varijabilnost lamotrigina kod dece i adolescenata na kombinovanoj terapiji za lečenje epilepsije. Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, doktorska disertacija, 2016.
- Caksen H, Dulger H, Cesur Y, Odabas D, Tuncer O, Atas B. No effect of long-term valproate therapy on thyroid and parathyroid functions in children. *Int J Neurosci* 2002; 112(11):1371-4.
- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000, 160(4):526–34.
- Cansu A, Serdaroglu A, Camurdan O, Hirfanoglu T, Bideci A, Gucuyener K. The evaluation of thyroid functions, thyroid antibodies, and thyroid volumes in children with epilepsy during short-term administration of oxcarbazepine and valproate. *Epilepsia* 2006, 47(11):1855-9.
- Castro-Gago M, Novo-Rodriguez MI, Gomez-Lado C, Rodriguez-Garcia J, Rodriguez-Segade S, Eiris-Punal J. Evolution of subclinical hypothyroidism in children treated with antiepileptic drugs. *Pediatr Neurol* 2007, 37(6):426-30.

- Chan PWK, DeBruyne JA. Parental concern towards the use of inhaled therapy in children with chronic asthma. *Pediatr Internat* 2000, 42(5):547-51.
- Chapman SB, Mudar RA. Enhancement of cognitive and neural functions through complex reasoning training: evidence from normal and clinical populations. *Front Syst Neurosci* 2014, 8:69.
- Chapman SCE, Horne R, Chater A, Hukins D, Smithson WH. Patients' perspectives on antiepileptic medication: Relationships between beliefs about medicines and adherence among patients with epilepsy in UK primary care. *Epilepsy Behav* 2014, 31:312-20.
- Chen C, Casale EJ, Duncan B, Culverhouse EH, Gilman J. Pharmacokinetics of lamotrigine in children in the absence of other antiepileptic drugs. *Pharmacotherapy*. 1999, 19(4):437-41.
- Conn KM, Halterman JS, Fisher SG, Yoos HL, Chin NP, Szilagyi PG. Parental beliefs about medications and medication adherence among urban children with asthma. *Ambul Pediatr* 2005, 5(5):306-10
- Conn KM, Halterman JS, Lynch K, Cabana MD: The impact of parents' medication beliefs on asthma management. *Pediatrics* 2007, 120(3):e521-526.
- Connacher AA, Borseley DQ, Browning MCK, Davidson DLW, Jung RT. The effective evaluation of thyroid status in patients on phenytoin, carbamazepine or sodium valproate attending an epilepsy clinic. *Postgraduate Medical Journal* 1987, 63:841-845.
- Culy CR, Goa KL. Lamotrigine. A review of its use in childhood epilepsy. *Paediatr Drugs*. 2000, 2(4):299-330.
- Cunnington M, Tennis P. Lamotrigine and the risk of malformations in pregnancy. *Neurology* 2005, 64 (6):955-960.
- De Kinderen RJA, Evers SMAA, Rinkens R, Postulart D, Vader ChI, Majoie MHJM, Aldenkamp AP. Side-effects of antiepileptic drugs: The economic burden. *Seizure* 2014, 23:184–190.
- De Vries L, Karasik A, Landau Z, Phillip M, Kiviti S, Goldberg-Stern H. Endocrine Effects of Valproate in Adolescent Girls with Epilepsy. *Epilepsia* 2007, 48(3):470–477.

Dean AJ, Walters J, Hall A. A systematic review of interventions to enhance medication adherence in children and adolescents with chronic illness. *Arch Dis Child* 2010, 95:717 - 23.

Deda G, Akinci A, Teziç T, Karagöl U. Effects of anticonvulsant drugs on thyroid hormones in epileptic children. *Turk J Pediatr* 1992, 34(4):239-44.

Dhillon S, Kostrzewski A. (Eds.). *Clinical Pharmacokinetics* (1st ed.). Pharmaceutical Press, London, 2006.

Dhillon S, Sander JWAS. *Epilepsija. Školska knjiga, Zagreb* 2004:435 - 48.

DiMatteo, M.R. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Medical Care* 2004, 42(3):200–9.

Dinesen H, Gram L, Andersen T, et al. Weight gain during treatment with valproate. *Acta Neurol Scand* 1984, 69:65-9.

Doneray H, Kara IS, Karakoc A, Tan H, Orbak Z. Serum thyroid hormone profile and trace elements in children receiving valproic acid therapy: a longitudinal and controlled study. *J Trace Elem Med Biol* 2012, 26(4):243-7.

Eadie MJ. Therapeutic drug monitoring-antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1998, 46:185-93.

Eatock J, Baker GA. Managing patient adherence and quality of life in epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007, 3(1):117–31.

Egenasi C, Steinberg WJ, Raubenheimer J. Beliefs about medication, medication adherence and seizure control among adult epilepsy patients in Kimberley, South Africa. *South Afr Family Pract* 2015, 57(5): 326-32.

Egger J, Brett EM. Effects of sodium valproate in 100 children with special reference to weight. *Br Med J* 1981, 283:577-81.

Eirís-Puñal J, Del Río-Garma M, Del Río-Garma MC, Lojo-Rocamonde S, Novo-Rodríguez I, Castro-Gago M. Long-term treatment of children with epilepsy with valproate or carbamazepine may cause subclinical hypothyroidism. *Epilepsia* 1999, 40(12):1761-6.

Elger CE, Schmidt D. Modern management of epilepsy: A practical approach. *Epilepsy Behav* 2008, 12:501-39.

- Elliott J, Shneker B. Patient, caregiver, and health care practitioner knowledge of, beliefs about and attitudes toward epilepsy. *Epilepsy Behav* 2008, 12:547 - 56.
- Eravci M, Pinna G, Meinhold H, Baumgartner A. Effects of pharmacological and non-pharmacological treatments on thyroid hormone metabolism and concentrations in rat brain. *Endocrinol*, 2000, 141:1027-40.
- Evans SR. Risk factors for adverse drug events: a 10-year analysis. *Ann Pharmacother* 2005, 42(1):53–61.
- Farmakoterapijski vodič. Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, 2011.
- Fatourech V. Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians. *Mayo Clin Proc* 2009, 84(1):65–71.
- Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL et al., editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. New York: McGraw-Hill Companies, 2008:2498-512.
- Faught E, Weiner JR, Guérin A, Cunnington MC, Duh MS. Impact of nonadherence to antiepileptic drugs on health care utilization and costs: findings from the RANSOM study. *Epilepsia* 2009, 50:501–9.
- Fisher RS. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005, 46(4):470-2.
- Fitton A, Goa KL. Lamotrigine. An update of its pharmacology and therapeutic use in epilepsy. *Drugs* 1995, 50(4):691-713.
- Freitag FG, Collins SD, Carlson HA, et al. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. *Neurology* 2002, 58(11):1652-9.
- Gabr WM, Shams MEE. Adherence to medication among outpatient adolescents with epilepsy. *Saudi Pharm J* 2015, 23(1):33–40.
- Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2004, 110:207–20.
- Gazibara T, Nikolovski J, Lakic A, Pekmezovic T, Kusic-Tepavcevic D. Parental knowledge, attitudes, and behaviors towards children with epilepsy in Belgrade (Serbia). *Epilepsy Behav* 2014, 41:210–6.

Getnet A, Woldeyohannes SM, Bekana L et al. Antiepileptic Drug Nonadherence and Its Predictors among People with Epilepsy. *Behav Neurol* 2016:3189108.

Gidal BE, Garnett WR: Epilepsy. In: *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. Edited by DiPiro J, Talbert R, Yee G, et al. New York: McGraw-Hill 2005:1023-48.

Gilliam F. Optimizing health outcomes in active epilepsy. *Neurology* 2002, 58:S9-S20.

Gilliam FG, Fessler AJ, Baker G, Vahle V, Carter J, Attarian H. Systematic screening allows reduction of adverse antiepileptic drug effects: a randomized trial. *Neurology* 2004, 62(1):23-7.

Gollwitzer S, Kostev K, Hagge M, Lang J, Graf W, Hamer MH. Nonadherence to antiepileptic drugs in Germany. *Neurology* 2016, 87, 1 – 8.

Gomez-Arias B, Crail-Melendez D, Lopez-Zapata R, Martinez-Juarez IE. Severity of anxiety and depression are related to a higher perception of adverse effects of antiepileptic drugs. *Seizure* 2012, 21(8):588-94.

Goraya JS, Viridi VS. Carbamazepine-induced immune thrombocytopenia . *Neurol India* 2003, 51:132-3.

Greenwood RS. Adverse effects of Antiepileptic Drugs. *Epilepsia* 2000, 41:S42-S52.

Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet* 2006, 367:499-524.

Gzirishvili N, Kasradze S, Lomidze G et al. Knowledge, attitudes, and stigma towards epilepsy in different walks of life: a study in Georgia. *Epilepsy Behav* 2013, 27(2):315–8.

Hahn ChG, Gyulai L, Baldassano CF, Lenox RH. The Current Understanding of Lamotrigine as a Mood Stabilizer. *J Clin Psychiatry* 2004, 65(6):791-804.

Harbord MG. Significant anticonvulsant side-effects in children and adolescents. *J Clin Neurosci* 2000, 7(3):213-6.

Harden CL. Polycystic Ovaries and Polycystic Ovary Syndrome in Epilepsy: Evidence for Neurogonadal Disease. *Epilepsy Curr* 2005, 5(4):142–6.

Harden CL. Therapeutic safety monitoring: what to look for and when to look for it. *Epilepsia* 2000, 41(8):S37- S44.

Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (10 изд.). McGraw-Hill, New York, 2001.

Heuberger R. Polypharmacy and food–drug interactions among older persons: a review. *J Nutr Gerontol Geriatr* 2012, 31:325–403.

Hirfanoglu T, Serdaroglu A, Camurdan O et al. Thyroid function and volume in epileptic children using carbamazepine, oxcarbazepine and valproate. *Pediatr Int* 2007, 49(6): 822-6.

Holmes LB, Harvey E, Coull B et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med* 2001, 344:1132-8.

Holmes LB, Hernandez-Diaz S. Newer anticonvulsants: lamotrigine, topiramate and gabapentin. *Clin Mol Teratol* 2012, 94(8):599-606.

Horne R, Faasse K, Cooper V et al. The perceived sensitivity to medicines (PSM) scale: an evaluation of validity and reliability. *Br J Health Psychol* 2013, 18:18–30.

Horne R, Weinman J, Hankins M. The beliefs about medicines questionnaire: The development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychology Health* 1999, 14(1):1-24.

Horne R, Weinman J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *J Psychosom Res* 1999, 47(6):555-67.

Ilić V, Bogićević D, Miljković B, Kovačević SV. Association between adverse effects and parental beliefs about antiepileptic medicines. *Medicina* 2018, 54, 60; doi:10.3390/medicina54040060

Ilić V, Bogićević D, Miljković B, Ješić M, Kovačević M, Prostran M, Kovačević SV. Duration of valproic acid monotherapy correlates with subclinical thyroid dysfunction in children with epilepsy. *Epileptic Disord* 2016, 18(2):181-6.

Isacson D, Bingefors K. Attitudes towards drugs—a survey in the general population. *Pharm World Sci* 2002, 24:104–10.

Ishikita T, Ishiguro A, Fujisawa K, Tsukimoto I, Shimbo T. Carbamazepine-induced thrombocytopenia defined by a challenge test. *Am J Hematol* 1999, 62(1):52-5.

- Isojärvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllylä VV. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 1993, 329(19):1383-8.
- Isojärvi JI, Pakarinen AJ, Myllylä VV. Thyroid function with antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1992, 33(1):142-8.
- Isojärvi JI, Pakarinen AJ, Ylipalosaari PJ, Myllylä VV. Serum Hormones in Male Epileptic Patients Receiving Anticonvulsant Medication. *Arch Neurol* 1990, 47:670 – 6.
- Isojärvi JI, Turkka J, Pakarinen AJ, Kotila M, Rättyä J, Myllylä VV. Thyroid function in men taking carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate for epilepsy. *Epilepsia* 2001, 42(7):930-4.
- Jakovljević MB, Janković SM, Todorović N, Milovanović RJ, Janković S. Farmakokinetičko modelovanje vaproata kod pacijenata sa epilepsijom. *Med Pregl* 2010, 5-6:349-55.
- Jallon P, Picard F. Bodyweight gain and anticonvulsants: a comparative review. *Drug Saf* 2001, 24(13):969-98.
- Jelenković A. Neželjena dejstva lekova. HELENN J, Beograd, 2002.
- Johannessen CU, Johannessen SI. Valproate: past, present and future. *CNS Drug Rev* 2003, 9(2):199-216.
- Johannessen CU, Landmark C, Larsson PG, Rytter E, Johannessen SI. Antiepileptic drugs in epilepsy and other disorders: A population-based study of prescriptions. *Epilepsy Res* 2009, 87:31-9.
- Johnbull OS, Farounbi B, Adeleye AO, Ogunrin O, Uche AP. Evaluation of Factors Influencing Medication Adherence in Patients with Epilepsy in Rural Communities of Kaduna State, Nigeria. *Neurosci Med* 2011, 2(4):299-305.
- Jónsdóttir H, Friis S, Horne R, Pettersen KI, Reikvam A, Andreassen OA. Beliefs about medications: measurement and relationship to adherence in patients with severe mental disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2009, 119:78–84.
- Jovičević M, Diklić V, Duvjak I, Žarkov M, Ružička S. Adverse effects to monotherapy or polytherapy of epilepsy. *Aktuelnosti iz neurologije, psihijatrije i graničnih područja* 2002, 1-2:45-51.

- Kafadar I, Kiliç BA, Arapoglu M, Yalçın K, Dalgiç N. Evaluation of Thyroid Hormones in Children Receiving Carbamazepine or Valproate: A Prospective Study. *J Child Neurol* 2015, 30(1):63-8.
- Kalisch LM, Caughey GE, Roughead EE, Gilbert AL. The prescribing cascade. *Aust Prescr* 2011, 34:162–6.
- Kane SV, Brixner D, Rubin DT, Sewitch MJ. The challenge of compliance and persistence: focus on ulcerative colitis. *J Manag Care Pharm* 2008, 14:S2–S12.
- Kane SV, Cohen RD, Aikens JE, Hanauer SB. Prevalence of nonadherence with maintenance mesalamine in quiescent ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001, 96:2929–33.
- Kasteleijn-Nolst Trenite DGA, Edelbroek PM. Antiepileptic drug treatment in the nineties in the Netherlands. *Pharm World Sci* 1997, 19(2):60-9.
- Katzung BG. *Basic and clinical pharmacology*. 9th ed. East Norwalk, Connecticut: Appleton and Lange, 2004.
- Kim SH, Chung HR, Kim SH, et al. Subclinical hypothyroidism during valproic acid therapy in children and adolescents with epilepsy. *Neuropediatrics* 2012, 43(3):135-9.
- Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev* 2009, 41(2):67–76.
- Komninos ID, Micheli K, Roumeliotaki T, Horne R. Adaptation and validation of the Beliefs about Medicines Questionnaire (BMQ) in primary care patients in Greece. *Eur J Person Centered Healthcare* 2012, 1(1):224-31.
- Kowski AB, Weissinger F, Gaus V, Fidzinski P, Losch F, Holtkamp M. Specific adverse effects of antiepileptic drugs - A true-to-life monotherapy study. *Epilepsy Behav* 2016, 54:150-7.
- Lavigne JV, Faier-Routman, J. Psychological adjustment to pediatric physical disorders: a meta-analytic review. *J Pediatric Psychol* 1992, 17:133-57.
- Leape LL, Brennan TA, Laird N, Lawthers AG, Localio AR, Barnes BA. The nature of adverse events in hospitalised patients. The results of the Harvard medical practice study II. *N Engl J Med* 1991, 324:377–84.

- Leventhal H, Leventhal EA, Contrada RJ. Self regulation, health and behaviour: a perceptual–cognitive approach. *Psychol Health* 1998, 13:717–33.
- Liu J, Xu R, Liu Z, You Y, Men F. Factors influencing medication adherence after epilepsy surgery. *Epileptic disord* 2015, 17(1):47–51.
- Loiselle K, Rausch JR, Modi AC. Behavioral predictors of medication adherence trajectories among youth with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Behav* 2015, 50:103-7.
- Löscher W, Schmidt D. Strategies in antiepileptic drug development: is rational drug design superior to random screening and structural variation? *Epilepsy Res* 1994, 17(2):95-134.
- Manescu ML, Pakai RM. The influence of the treatment with valproic acid in the thyroid function in children and adolescents diagnosed with epilepsy. *Jurnalul pediatriului* 2010, 13; 51-2.
- Marqusee E, Haden ST, Utiger RD. Subclinical thyrotoxicosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998, 27(1):37–49.
- Martinović Ž. Savremena klasifikacija epilepsije i epileptičkih sindroma-šta je novo 2001. godine. Zbornik radova XVI Jugoslovenskog simpozijuma o epilepsiji 2001:32-42.
- Martins HH, Alonso NB, Vidal-Dourado M et al. Are adverse effects of antiepileptic drugs different in symptomatic partial and idiopathic generalized epilepsies? The Portuguese-Brazilian validation of the Liverpool Adverse Events Profile. *Epilepsy Behav* 2011, 22(3):511-7.
- Matsuo F, Riaz A. *The Treatment of Epilepsy, Third Edition*. Chapter 43. Lamotrigine. Wiley-Blackwell 2009, 535–558.
- Matsuo F. Lamotrigine. *Epilepsia* 1999, 40:S30-S36.
- Mc Namara JO. Emerging insights into the genesis of epilepsy. *Nature* 1999, 399:A15-A22.
- McDonald HP, Garg AX, Haynes RB. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions: scientific review. *JAMA* 2002, 288(22):2868-79.

- Meador KJM, Loring DW, Abney OL, et al. Effects of carbamazepine and phenytoin on EEG and memory in healthy adults. *Epilepsia* 1993, 34:153-7.
- Megiddo I, Colson A, Chisholm D, Dua T, Nandi A, Laxminarayan R. Health and economic benefits of public financing of epilepsy treatment in India: An agent-based simulation model. *Epilepsia* 2016, 57(3): 464–74.
- Mei AP, Montenegro MA, Guerreiro MM, Guerreiro CAM. Pharmacovigilance in epileptic patients using antiepileptic drugs. *Arq Neuropsiquiatr* 2006, 64(2-A):198-201.
- Meloni P, D'Angeli I, Piazzze J, Cerekya A, Simari T, Pala A. First trimester PAPP-A levels associated with early prediction of pregnancy induced hypertension. *Hypertens Pregnancy* 2009, 28(4):361–8.
- Meyer FP, Banditt P, Schubert A, Schöche J. Lamotrigine concentrations in human serum, brain tissue, and tumor tissue. *Epilepsia* 1999, 40(1):68-73.
- Mikati MA, Tarabay H, Khalil A, Rahi, AC, El Banna D, Najjar S. Risk factors for development of subclinical hypothyroidism during valproic acid therapy. *J Pediatr* 2007; 151(2):178-81.
- Millichap JG, Millichap JJ. Celiac Disease and Occipital Epilepsy. *Pediatr Neurol Briefs* 2014, 28(7):52–3.
- Milovanović JR, Janković SM. Uloga i značaj populacione farmakokinetike. *Med Čas* 2009, 43(1):21-2.
- Miner PJ, Alexander J, Ewing H, Gerace L. Caregivers' Beliefs Associated With Medication Adherence Among Children and Adolescents With Epilepsy. *J Neurosci Nurs* 2013, 45(4):211-8.
- Mishra D, Juneja M. Ventricular ectopic beats in a child receiving carbamazepine. *Indian Pediatr* 2013,50:612–3.
- Montouris G, Hohler A. Cultural Barriers to Medication Adherence in Epilepsy. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 2016, 22(1):266–9.
- Motte J, Trevathan E, Arvidsson JF, Barrera MN, Mullens EL, Manasco P. Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. Lamictal Lennox-Gastaut Study Group. *N Engl J Med* 1997, 337(25):1807-12.

Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje poremećaja rada štitaste žlezde. Poremećaj rada štitaste žlezde. Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije, 2012. <http://www.zdravlje.gov.rs/downloads/2011/Decembar/Vodici/Vodic%20za%20dijagnostikovanje%20i%20lecenje%20poremecaja%20rada%20stitaste%20zlezde.pdf>

Naud J, Michaud J, Leblond FA, Lefrancois S, Bonnardeaux A, Pichette V. Effects of chronic renal failure on liver drug transporters. *DMD* 2008, 36(1):124–8.

Neville BGR. Epilepsy in childhood. *Br J Med* 1997, 315:924 -30.

Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005, 353:487–97.

Panelli RJ, Kilpatrick Ch, Moore SM, Matković Z, D’Souza WJ, O’Brien TJ. The Liverpool Adverse Events Profile: Relation to AED Use and Mood. *Epilepsia* 2007, 48(3):456–63.

Paschal AM, Mitchell QP, Wilroy JD, Hawley SR, Mitchell JB. Parent health literacy and adherence-related outcomes in children with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2016, 56:73-82.

Patsalos PN, Froscher W, Pisani F, Van Rijn CM. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia* 2002, 43:365–85.

Pellicer A, Bravo MC, Madero R, Salas S, Quero J, Cabañas F. Early systemic hypotension and vasopressor support in low birth weight infants: impact on neurodevelopment. *Pediatrics* 2009, 123(5):1369–76.

Perucca E, Meador KJ. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Acta Neurol Scand* 2005, 112 (Suppl. 181):30–5.

Perucca E. Clinical pharmacology and therapeutic use of the new antiepileptic drugs. *Fundam Clin Pharmacol* 2001, 15:405–17.

Pokrajac M. Farmakokinetika, 4. nepromenjeno izd., Farmaceutski fakultet, Beograd, 2012.

Pravilnik o načinu prijavljivanja, prikupljanja i praćenja neželjenih reakcija na lekove, <https://www.alims.gov.rs/ciril/files/2012/06/p-ndl-64-2011.pdf> (pristupljeno poslednji put 22.09.2018).

Provincial Guidelines for the Management of Epilepsy in Adults and Children. Epilepsy Implementation Task Force Version 1.0 Critical Care Services Ontario, Januar 2015. http://epilepsyontario.org/wp-content/uploads/2015/03/Provincial-Guidelines-for-the-Management-of-Epilepsy-in-Adults-and-Children_Janurary-20151.pdf

Prus N, Grant AC. Patient Beliefs about Epilepsy and Brain Surgery in a Multi-cultural Urban Population. *Epilepsy Behav* 2010, 17(1):46.

Rajarshi S. TSH Comparison Between Chemiluminescence (Architect) and Electrochemiluminescence (Cobas) Immunoassays: An Indian Population Perspective. *Indian J Clin Biochem* 2014, 29(2):189–95.

Rao P, Goel M. Valproate-Induced Subclinical Hypothyroidism. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008, 20(1):111 – 2.

Rapaport R, Sills I, Patel U et al. Thyrotropin-Releasing Hormone Stimulation Tests in Infants. *J Clin Endocrinol Metab* 1993, 77(4):889-94.

Rättyä J, Turkka J, Pakarinen AJ et al. Reproductive effects of valproate, carbamazepine, and oxcarbazepine in men with epilepsy. *Neurology* 2001, 56(1):31-6.

Reis RM, de Angelo AG, Sakamoto AC, et al. Altered sexual and reproductive functions in epileptic men taking carbamazepine. *J Sex Med* 2013, 10:493–9.

Rogawski MA, Porter RJ. Antiepileptic drugs: Pharmacological mechanisms and clinical efficacy with consideration of promising developmental stage compounds. *Pharmacol Rev* 1990, 42(3):223-86.

Ryan BL, Speechley KN, Levin SD, Stewart M. Parents' and physicians' perceptions of childhood epilepsy. *Seizure* 2003, 12:359-68.

Sahu JK, Gulati S, Kabra M et al. Evaluation of Subclinical Hypothyroidism in Ambulatory Children With Controlled Epilepsy on Valproate Monotherapy. *J Child Neurol* 2011, 27(5):594-7.

Schachter SC. Tiagabine. *Epilepsia* 1999, 40(s5):s17–s22.

Shakir RA, Johnson RH, Lambie DG, Melville ID, Nanda RN. Comparison of sodium valproate and phenytoin as single drug treatment in epilepsy. *Epilepsia* 1981, 22:27-33.

- Shallcross AJ, Becker DA, Singh A et al. Illness perceptions mediate the relationship between depression and quality of life in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2015, 56 (11):e186–e190.
- Shams ME, Barakat EA. Measuring the rate of therapeutic adherence among outpatients with T2DM in Egypt. *Saudi Pharm. J* 2010, 18(4):225–32.
- Sills, G.J. Mechanisms of action of antiepileptic drugs. University of Liverpool, Department of Molecular and Clinical Pharmacology 2015, Chapter 25, 1-4.
- Smith D, Baker G, Davies G, Dewey M, Chadwick DW. Outcomes of Add-on Treatment with Lamotrigine in Partial Epilepsy. *Epilepsia* 1993, 34(2):312–22.
- Sonnen AEH, De Puit M, Peek MEM. Alternative geneeswijzen en epilepsie. Publication of Dutch Epilepsy Society 1991, 30:389-99.
- Specchio LM, Cavallo L, La Neve A et al. Effects of chronic anticonvulsant monotherapy on endocrine system in prepubertal children with convulsive disorders. Preliminary data. *Boll Soc Ital Biol Sper* 1985, 61(2):189-94.
- Srinivasa Rao C, Suresh V, Sachan A. Subclinical hypothyroidism - when to treat? *J Clin Sci Res* 2014, 3:81-4.
- Standjord RE, Aanderud S, Myking OL, Johannessen SI. Influence of carbamazepine on serum thyroxine and triiodothyronine in patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1981, 63:111-21.
- Stepanović - Petrović R. Farmakoterapija za farmaceute. Univerzitet u Beogradu, Farmaceutski fakultet 2014:307-31.
- Stolarek I, Blacklaw J, Forrest G, Brodie MJ. Vigabatine and lamotrigine in refractory epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994, 57:921-4.
- Sung-Pa Park MD, Soon-Hak Kwon MD. Cognitive Effects of Antiepileptic Drugs. *J Clin Neurol* 2008, 4(3):99-106.
- Tanaka E. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions between antiepileptic drugs. *J Clin Pharm Therap* 1999, 24(2):87–92.
- Tanaka K, Kodama S, Yokoyama S, et al. Thyroid function in children with long-term anticonvulsant treatment. *Pediatr Neurosci* 1987; 13(2):90-4.

- Teng P, Tan B. Carbamazepine-induced DRESS syndrome in a child: rapid response to pulsed corticosteroids. *Dermatol Online J* 2013,19:18170 .
- Tohen M, Castillo J, Cole JO, Miller MG, de los Heros R, Farrer RJ. Thrombocytopenia associated with carbamazepine: a case series. *J Clin Psychiatry* 1991, 52(12):496-8.
- Torpet LA, Kragelund C, Reibel J, Nauntofte B. Oral adverse drug reactions to cardiovascular drugs. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004, 15(1):28–46.
- Treiman DM. Management of refractory complex partial seizures: current state of the art. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010, 6:297–308.
- Turan MI, Cayir A, Ozden O, Tan H. An examination of the mutual effects of valproic acid, carbamazepine, and phenobarbital on 25-hydroxyvitamin d levels and thyroid function tests. *Neuropediatrics* 2014; 45(1):16-21.
- Vadiveloo T, Donnan PT, Cochrane L, Leese GP. The thyroid epidemiology, audit, and research study (TEARS): the natural history of endogenous subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96:E1–E8.
- Vainionpää LK, Mikkonen K, Rattya J et al. Thyroid Function in Girls with Epilepsy with Carbamazepine, Oxcarbazepine, or Valproate Monotherapy and after Withdrawal of Medication. *Epilepsia* 2004, 45(3):197–203.
- Vajda FJ. Effect of anti-epileptic drug therapy on the unborn child. *J Clin Neurosci* 2014,21:716–21.
- Veličković-Radovanović R, Catić-Đorđević A, Dimić M. Klinički značajne farmakokinetičke interakcije antiepileptika. *Acta Medica Medianae* 2007, 46:55-60.
- Verrotti A, Basciani F, Morresi S, Morgese G, Chiarelli F. Thyroid hormones in epileptic children receiving carbamazepine and valproic acid. *Pediatric Neurol* 2001, 25:43-6.
- Verrotti A, Laus M, Scardapane A, Franzoni E, Chiarelli F. Thyroid hormones in children with epilepsy during long-term administration of carbamazepine and valproate. *Eur J Endocrinol* 2009, 160(1):81-6.
- Vezmar Kovačević S, Miljković B. Klinička farmacija: u teoriji i praksi, 1. izd., Farmaceutski fakultet, Beograd, 2018.
- Visée H. The Relationship between Alcohol and Seizures: An Overview of the Major Data. *Int J Neurorehabilitation Eng* 2015, 2(1):141.

- Wang C, Crapo LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997, 26(1):189–218.
- Weiner D, Nir V, Klein-Kremer A, et al. Chronic valproic acid intoxication. *Pediatr Emerg Care* 2013, 29:756–7.
- Weintraub D, Buchsbaum R, Stanley R, Hirsch L. Effect of Antiepileptic drug in comedication on Lamotrigin clirens. *Arch Neurol* 2005, 62:143.
- Werber A, Schiltenswolf M, Barie A. DRESS syndrome. Rare and potentially lethal allergic reaction to carbamazepine - a case report. *Schmerz* 2013, 27:395–400.
- Wiens SC, Trudeau V. Thyroid hormone and gamma-aminobutyric acid (GABA) interactions in neuroendocrine systems. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2006, 144(3):332-44.
- Wiesmann UC, Tan GM, Baker G. Self-reported symptoms in patients on antiepileptic drugs in monotherapy. *Acta Neurol Scand* 2011, 124(5):355-8.
- Yilmaz O, Eroglu N, Ozalp D, Yuksel H. Beliefs about Medications in Asthmatic Children Presenting to Emergency Department and Their Parents. *J Asthma* 2012, 49(3):282-7.
- Yılmaz U, Yılmaz TS, Akinci G, Korkmaz HA, Tekgu H. The effect of antiepileptic drugs on thyroid function in children. *Seizure* 2014, 23:29–35.
- Yuksel A, Kartal A, Cenani A, Yalcin E. Serum thyroid hormones and pituitary response to thyrotropin-releasing hormone in epileptic children receiving anti-epileptic medication. *Acta Paediatr Jpn* 1993, 35:108-12.
- Zhang YX, Shen CH, Lai QL et al. Effects of antiepileptic drug on thyroid hormones in patients with epilepsy: A meta-analysis. *Seizure* 2016, 35:72-9.

Internet izvori

<https://www.pharmgkb.org/pathway/PA165817070> (pristupljeno poslednji put 22.09.2018).

<http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/pil/515-01-00388-14-001.pdf> (pristupljeno poslednji put 22.09.2018).

<https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-03849-16-001.pdf>

(pristupljeno poslednji put 22.09.2018).

<http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/pil/515-01-1710-10-001.pdf> (pristupljeno poslednji put 22.09.2018).

<http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-00388-14-001.pdf> (pristupljeno poslednji put 22.09.2018).

<http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-5419-11-001.pdf> (pristupljeno poslednji put 22.09.2018).

<http://labmed.ucsf.edu/labmanual/db/resource/proc-TSH.pdf> (pristupljeno poslednji put 22.09.2018).

http://www.ilxmedical.com/files/PDF/FreeT3_ARC.pdf (pristupljeno poslednji put 22.09.2018).

http://www.ilxmedical.com/files/PDF/FreeT4_ARC.pdf (pristupljeno poslednji put 22.09.2018).

<https://basicmedicalkey.com/carbamazepine/> (pristupljeno poslednji put 26.09.2018).

<https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/lamotrigine> (pristupljeno poslednji put 26.09.2018).

https://www.questdiagnostics.com/testcenter/testguide.action?dc=WP_DrugHalfLife (pristupljeno poslednji put 27.09.2018).

8. PRILOZI

8.1. Lista skraćenica

AEL - Antiepileptici

BMQ – Upitnik o stavovima i uverenjima o lekovima (engl. *Beliefs About Medicines Questionnaire*)

CMIA - Hemiluminescentni imunoesej za mikročestice (engl. *Chemiluminescent microparticle immunoassay*)

CNS - Centralni nervni sistem

EEG - Elektroencefalografija

FT3 - Slobodni trijodtironin

FT4 - Slobodni tiroksin

GABA - γ -aminobuterna kiselina

GCP – Dobra klinička praksa (engl. *Good Clinical Practice*)

KBZ - Karbamazepin

LAEP – Liverpulski profil neželjenih događaja (engl. *The Liverpool Adverse Events Profile*)

LTG - Lamotrigin

TDM – Terapijski monitoring lekova (engl. *Therapeutic drug monitoring*)

TG-At - Tireoglobulin antitela

TPO-At - Tireoperoksidazna antitela

TSH - Tireostimulirajući hormon

VPK - Valproinska kiselina

8.2. Spisak tabela

Tabela 1.1. Klasifikacija epileptičnih napada i sindroma	3
Tabela 1.2. Klasifikacija neželjenih dejstava izazvanih antiepilepticima	19
Tabela 1.3. Pregled klinički značajnih interakcija AEL sa drugim lekovima	25
Tabela 3.1. Referentne vrednosti TSH.....	45
Tabela 3.2. Liverpulsni profil neželjenih događaja.....	47
Tabela 3.3. Upitnik o stavovima i uverenjima roditelja o terapiji antiepilepticima –Specifični deo.....	50
Tabela 3.4. Upitnik o stavovima i uverenjima roditelja o terapiji antiepilepticima –Opšti deo..	51
Tabela 4.1. Analiza pedijatrijskih pacijenata prema polu u odnosu na izbor terapije.....	54
Tabela 4.2. Analiza pedijatrijskih pacijenata prema uzrastu u odnosu na izbor leka.....	56
Tabela 4.3. Analiza pedijatrijskih pacijenata prema uzrastu kada je uvedena terapija	56
Tabela 4.4. Dužina trajanja terapije pedijatrijskih pacijenata u odnosu na izbor leka	57
Tabela 4.5. Vrste epileptičnih napada kod pedijatrijskih pacijenata.....	57
Tabela 4.6. Učestalost doza valproata.....	58
Tabela 4.7. Učestalost doza lamotrigina	58
Tabela 4.8. Učestalost doza karbamazepina	58
Tabela 4.9. Učestalost dnevne doze valproinske kiseline	59
Tabela 4.10. Učestalost dnevne doze lamotrigina.....	60
Tabela 4.11. Učestalost dnevne doze karbamazepina	60
Tabela 4.12. Učestalost nivoa obrazovanja roditelja.....	61
Tabela 4.13. Srednje vrednosti svih analiziranih neželjenih reakcija prema izboru leka.....	63
Tabela 4.14. Učestalost neželjene reakcije nestabilnosti u odnosu na izbor antiepileptika	64
Tabela 4.15. Učestalost neželjene reakcije zamora u odnosu na izbor antiepileptika.....	64
Tabela 4.16. Učestalost neželjene reakcije “ne drži ga/je” mesto u odnosu na izbor antiepileptika	65
Tabela 4.17. Učestalost neželjene reakcije agresivnosti u odnosu na izbor antiepileptika	65
Tabela 4.18. Učestalost neželjene reakcije nervoze i/ili agitacije u odnosu na izbor antiepileptika	66
Tabela 4.19. Učestalost neželjene reakcije glavobolje u odnosu na izbor antiepileptika.....	66
Tabela 4.20. Učestalost neželjene reakcije gubitka kose u odnosu na izbor antiepileptika	67
Tabela 4.21. Učestalost neželjene reakcije problema sa kožom (akne, osipi) u odnosu na izbor antiepileptika	67
Tabela 4.22. Učestalost neželjene reakcije duplog ili zamućenog vida u odnosu na izbor antiepileptika	68
Tabela 4.23. Učestalost neželjene reakcije uznemirenog stomaka u odnosu na izbor antiepileptika	68
Tabela 4.24. Učestalost neželjene reakcije teškog koncentrisanja u odnosu na vrstu antiepileptika	69
Tabela 4.25. Učestalost neželjene reakcije problema sa ustima i desnama u odnosu na izbor antiepileptika	69
Tabela 4.26. Učestalost neželjene reakcije da se ruke tresu u odnosu na izbor antiepileptika ...	70
Tabela 4.27. Učestalost neželjene reakcije dobijanja telesne težine u odnosu na izbor antiepileptika	70
Tabela 4.28. Učestalost neželjene reakcije pojave vrtoglavica u odnosu na izbor antiepileptika	71
Tabela 4.29. Učestalost neželjene reakcije pospanosti u odnosu na izbor antiepileptika	71
Tabela 4.30. Učestalost neželjene reakcije depresije u odnosu na izbor antiepileptika	72

Tabela 4.31. Učestalost neželjene reakcije problema sa pamćenjem u odnosu na izbor antiepileptika	72
Tabela 4.32. Učestalost neželjene reakcije problema sa poremećajem sna u odnosu na izbor antiepileptika	73
Tabela 4.33. Rezultati koncentracija FT3, FT4 i TSH grupe I pedijatrijskih pacijenata	75
Tabela 4.34. Rezultati koncentracija FT3, FT4 i TSH IIa grupe pedijatrijskih pacijenata	76
Tabela 4.35. Rezultati koncentracija FT3, FT4 i TSH IIb grupe pedijatrijskih pacijenata	77
Tabela 4.36. Rezultati koncentracija FT3, FT4 i TSH III grupe pedijatrijskih pacijenata.....	78
Tabela 4.37. Serumske koncentracije tireoidnih hormona kod dece na terapiji valproinskom kiselinom i kontrolne grupe	79
Tabela 4.38. Poređenje grupe I i III pedijatrijskih pacijenata	81
Tabela 4.39. Poređenje grupe IIa i III pedijatrijskih pacijenata	82
Tabela 4.40. Poređenje grupe I i IIb pedijatrijskih pacijenata.....	83
Tabela 4.41. Poređenje grupe IIa i IIb pedijatrijskih pacijenata	84
Tabela 4.42. Poređenje grupe I i kontrolne grupe pedijatrijskih pacijenata.....	85
Tabela 4.43. Poređenje grupe IIa i kontrolne grupe pedijatrijskih pacijenata.....	85
Tabela 4.44. Poređenje grupe IIb i kontrolne grupe pedijatrijskih pacijenata	86
Tabela 4.45. Poređenje grupe III i kontrolne grupe pedijatrijskih pacijenata	86
Tabela 4.46. Poređenje pedijatrijskih pacijenata sa generalizovanim i parcijalnim napadima ...	87
Tabela 4.47. Struktura grupa pedijatrijskih pacijenata prema polu.....	88
Tabela 4.48. Struktura grupa pedijatrijskih pacijenata prema uzrastu	89
Tabela 4.49. Učestalost vrste napada prema grupama pacijenata	90
Tabela 4.50. Uzrast pacijenta pri uvođenju terapije.....	91
Tabela 4.51. Učestalost dužine trajanja terapije prema grupi pacijenata	92
Tabela 4.52. Učestalost doza valproinske kiseline, mg/kg telesne mase u ispitivanim grupama pacijenata	93
Tabela 4.53. Učestalost dnevne doze valproinske kiseline u ispitivanim grupama	93
Tabela 4.54. Vrednosti serumskih koncentracija valproinske kiseline u okviru grupa pedijatrijskih pacijenata	94
Tabela 4.56. Karakteristike pedijatrijskih pacijenata posmatrane prema koncentracijama tireoidnih hormona.....	96
Tabela 4.57. Regresioni model pokazuje uticaj dužine trajanja terapije na koncentraciju TSH.	97
Tabela 4.58. Vrsta epilepsije i serumska koncentracija tireoidnog hormona kod dece na terapiji valproinskom kiselinom.....	100
Tabela 4.59. Učestalost pacijenata koji su pokazali povišene serumske koncentracije trijodtironina zavisno od dužine lečenja valproinskom kiselinom.....	100
Tabela 4.60. Srednje vrednosti mišljenja roditelja o lekovima koje primenjuju njihova deca posmatrane prema izboru leka	104
Tabela 4.61. Srednje vrednosti mišljenja roditelja o lekovima uopšte posmatrane prema izboru leka	105
Tabela 4.62. Učestalost odgovora za stav - Zdravlje mog deteta trenutno zavisi od lekova.....	106
Tabela 4.63. Učestalost odgovora za stav - To što moje dete mora da uzima lekove me zabrinjava	107
Tabela 4.64. Učestalost odgovora za stav - Život mog deteta bio bi nemoguć bez lekova.....	107
Tabela 4.65. Učestalost odgovora za stav - Bez primene lekova, moje dete bi bilo veoma bolesno	108
Tabela 4.66. Učestalost odgovora za stav - Ponekad brinem od posledica dugoročne primene lekova kod mog deteta	108
Tabela 4.67. Učestalost odgovora za stav - Lekovi mog deteta su misterija za mene	109

Tabela 4.68. Učestalost odgovora za stav - Buduće zdravlje mog deteta će zavisi od primene lekova	109
Tabela 4.69. Učestalost odgovora za stav - Lekovi koje moje dete uzima mu remete život i vrste antiepileptika	110
Tabela 4.70. Učestalost odgovora za stav - Ponekad se brinem da će mi dete postati suviše zavisno od lekova	110
Tabela 4.71. Učestalost odgovora za stav - Lekovi mog deteta ga štite od pogoršanja bolesti	111
Tabela 4.72. Učestalost odgovora za stav - Lekari koriste previše lekova	111
Tabela 4.73. Učestalost odgovora za stav - Ljudi koji uzimaju lekove povremeno bi trebalo da naprave pauzu u lečenju i vrste antiepileptika	112
Tabela 4.74. Učestalost odgovora za stav - Većina lekova dovodi do zavisnosti	112
Tabela 4.75. Učestalost odgovora za stav - Prirodni preparati su bezbedniji od lekova	113
Tabela 4.76. Učestalost odgovora za stav - Lekovi čine više štete nego koristi	113
Tabela 4.77. Učestalost odgovora za stav - Svi lekovi su otrovi	114
Tabela 4.78. Učestalost odgovora za stav - Lekari veruju suviše lekovima	114
Tabela 4.79. Učestalost odgovora za stav - Kad bi lekari imali više vremena za pacijente, propisivali bi manje lekova i vrste antiepileptika.....	115
Tabela 4.80. Prediktori <i>BMQ</i> upitnika	116

8.3. Spisak slika

Slika 4.1. Koncentracije trijodtironina i tireostimulirajućeg hormona kod pedijatrijskih pacijenata na terapiji i u kontrolnoj grupi	98
Slika 4.2. Korelacija između dužine trajanja terapije valproinskom kiselinom i koncentracije tireostimulirajućeg hormona kod dece sa epilepsijom	98
Slika 4.3. Korelacija između dužine trajanja terapije valproinskom kiselinom i koncentracije tireostimulirajućeg hormona kod dece sa epilepsijom i kontrolne grupe.....	99
Slika 4.4. Korelacija između uzrasta pacijenata i koncentracije tireostimulirajućeg hormona ...	99
Slika 4.5. Korelacija između dužine trajanja lečenja valproinskom kiselinom i koncentracije trijodtironina kod dece sa epilepsijom	101
Slika 4.6. Korelacija između dužine trajanja terapije valproinskom kiselinom i koncentracije tireostimulirajućeg hormona kod dece sa epilepsijom i kontrolne grupe.....	101

8.4. Biografija kandidata

Violeta S. Ilić je rođena 09.07.1976. god. u Paraćinu. Gimnaziju prirodno-matematičkog smera u Paraćinu je završila sa prosečnom ocenom 5,00 kao nosilac diplome „Vuk Karadžić“.

Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu upisala je školske 1995/96. god. i diplomirala 22.12.2003. god. ocenom 10 na diplomskom ispitu i prosečnom ocenom tokom studiranja 8,48.

Od 01.02.2004. do 01.02.2005. god. obavljala je pripravnički staž, u apoteci „ZU Pharmanova“. Staž u bolničkoj apoteci obavila je u Odseku za izradu magistralnih lekova i Odeljenju - apoteka urgentnog centra koji se nalaze u sastavu Službe za farmaceutske delatnost i snabdevanje Kliničkog centra Srbije. Stručni ispit je položila 26.07.2005. god.

Od 01.02.2005. zaposlena je u ZU Pharmanova, sada ZU Apoteka BENU kao diplomirani farmaceut na pozicijama saradnika u marketingu, saradnika u prodaji, upravnika apoteke i koordinatora apoteka u Beogradu i centralnoj Srbiji. Ustanovu je predstavljala u medijima, bila mentor širokom broju farmaceuta – stažera, uspešno učestvovala u razvoju kompanije i širenju lanca apoteka.

Školske 2011/12. god. upisala je doktorske akademske studije, izborni modul – Farmakokinetika i klinička farmacija na Farmaceutskom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

8.5. Izjava o autorstvu

Име и презиме аутора _____

Број индекса _____

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, _____

8.6. Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Име и презиме аутора _____

Број индекса _____

Студијски програм _____

Наслов рада _____

Ментор _____

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањена у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

У Београду, _____

8.7. Izjava o korišćenju

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)

2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)

3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)

4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)

5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)

6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци. Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, _____

1. **Ауторство.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

2. **Ауторство – некомерцијално.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

3. **Ауторство – некомерцијално – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

4. **Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

5. **Ауторство – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

6. **Ауторство – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.

