МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

КАТЕДРА ПО НЕВРОЛОГИЯ

Завеждащ катедра. Проф. д-р Юлия Петрова, дмн

Д-Р ДИАНА ВАСИЛЕВА БЕЦИНСКА

Неврофизиологични методи за диагноза и мониториране лечението на епилепсията при възрастни

Научна специалност 030119 Неврология

ДИСЕРТАЦИЯ

За присъждане на научна степен

„Доктор по медицина”

Научни ръководители

Доц. д-р Пенчо Николов Колев, дм

Доц. д-р Румяна Николова Кузманова, дм

СЪДЪРЖАНИЕ:

I. Литературен обзор	7стр
I.1.Увод	7стр.
I.2. Цел на литературния обзор	8стр
I.3. Особености на Епилепсията при пациенти в напреднала възраст	8 стр.
I.3.1. Епидемиология	8 стр
I.3.2. Етиология и патогенеза	9 стр
I.3.2.1. Мозъчносъдови заболявания	9 стр
I.3.2.2. Невродегенеративните заболявания	11 стр
I.3.2.3. Черепно-мозъчна травма	12 стр
I.3.2.4. Мозъчни тумори	12 стр
I.3.2.5. Инфекциозни заболявания	12 стр
I.3.2.6. Хипокампална склероза	12 стр
I.3.2.7. Мозъчно-съдови малформации	13 стр
I.3.2.8. Автоимунни заболявания	13 стр.
I.3.2.9. Други причини за ЕП	14 стр
I.4. Клинична картина на епилепсията при пациенти в напреднала възраст	14 стр
I.5. Диагноза	19 стр
I.5.1. Неврофизиологични методи	19 стр
I.5.1.1. Електроенцефалография	19 стр
I.5.1.2. Мозъчна картография	22 стр
I.5.1.3. Видео-електроенцефалография мониториране	22 стр
I.5.2. Невроизобразяващи методи	24 стр
I.5.3. Невропсихологични тестове	26 стр
I.6. Диференциална диагноза	26 стр
I.6.1. Кардиоваскуларни заболявания	26 стр

I.6.2. Неврологични заболявания 27 стр

I.6.3. Двигателни нарушения 28 стр

I.6.4. Мигрена 30 стр

I.6.5. Ендокринни и метаболитни нарушения 30 стр

I.6.6. Нарушения на съня 32 стр

I.6.7. Психиатрични заболявания 34 стр

I.7. Лечение 35 стр

I.7.1. Основни принципи на антиепилептичното лечение при пациенти в напреднала възраст 35 стр

I.7.2. Приложение на антиепилептичните медикаменти 42 стр

I.7.2.1. Класически антиепилептични медикаменти 43 стр

I.7.2.2. Нови антиепилептични медикаменти 46 стр

I.7.2.3. Антиепилептични медикаменти, нерегистрирани в България 52 стр

I.7.3. Хирургично лечение 53 стр

I.8. Заключение и изводи от литературния обзор 54 стр

II. Цел и задачи 56 стр

II.1. Цел 56 стр

II.2. Задачи 56 стр

III. Клиничен контингент 57 стр

III.1. Включващи и изключващи критерии 57 стр

IV. Методи 58 стр

IV.1. Клинични методи 58 стр

IV.2. Параклинични методи 58 стр

IV.3. Неврофизиологични методи 59 стр

IV.4. IV.4. Невропсихологични методи 59 стр

IV.5. Статистически методи 60 стр

V. Резултати 61 стр

V.1. Социодемографски и клинични характеристики на пациентите 62 стр

V.2. Етиология и данни от невроизобразяващите изследвания 64 стр

V. 3. Неврофиозиологичните методи - ЕЕГ, видео-ЕЕГ, контролно ЕЕГ 72 стр

V.4. Изследването на когнитивния статус 86 стр

V.5. Антиепилептичното лечение 98 стр

VI. Обсъждане 108 стр

VI.1. Клиничен контингент 109 стр

VI.2. Социодемографски и клинични характеристики 109 стр

VI.3. Неврофизиологичните резултати 115 стр

VI.4. Невропсихологични резултати 119 стр

VI.5. Антиепилептично лечение 123 стр

VII. Изводи 126 стр

VIII. Приноси 128 стр

IX. Литература 129 стр

X. Списък с публикации и научни съобщения във връзка с дисертационния труд 147 стр

XI. Приложения 148 стр

СЪКРАЩЕНИЯ:

АВМ - артерио- венозни малформации

АЕЛ - антиепилептично лечение

АЕМ - антиепилептични медикаменти

ГПА- генерализирана пароксизмална активност

ДТКП- двустранни тонично- клоночни пристъпи

Е - епилепсия

ЕКГ- електрокардиография

ЕП - епилептични пристъпи

ЕС - епилептичен статус

ИЕА - интерикталната епилептиформена активност

КТ - компютърна томография

ЛДП- леки дифузни промени

МРТ - магнитно-резонансна томография

МС - множествена склероза

МСБ - мозъчно- съдова болест

ОО/ЗО - провокационна проба с отваряне и затваряне на очи

ОПА- огнищна пароксизмална активност

ПО - пароксизмлен отговор

СЛЕ - системен лупус еритематодес

ТИА - транзиторни исхемични атаки

УДП- умерени дифузни промени

ФП - фокални пристъпи

ФС - фотостимулация

ХА - хемисфериална асиметрия
ХВ - хипервентилация

ЦНС - централна нервна система

BZD -Бензодиазепини

CBZ - Carbamazepin

ESL - Eslicarbazepine

GBP - Gabapentine

LCM - Lacosamide

LEV - Levetiracetam

LMT - Lamotrigine

OxCBZ - Oxcarbazepine

PGB - Pregabaline

PB- Phenobarbital

RFM - Rufinamide

RTG -Retigabine

TPM - Topiramate

VGB - Vigabatrine

VPA - Valproic acid

I. ГЛАВА ПЪРВА ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

I.1.Увод

През последните десетилетия продължителността на живота, респ. популацията на застаряващото население по света постоянно се увеличава. Според Световната Здравна Организация (СЗО) възрастта 65 и повече години се означават като „старост“ (напреднала възраст) *(WHO, 2016)*. Хронологичната възраст може да се различава значително от биологичната възраст за различните лица *(Kent и с., 2006)*. Въпреки че стареенето е физиологичен процес, напредналата възраст най-често се свързва с оттегляне от активния начин на живот и пенсионирането *(Thane, 1989, Acharya и с., 2014)*. Отличителните характеристики на напредналата възраст са както физически, така и ментални (*Salokangas, и с., 1991*). Старите хора често имат ограничени регенеративни способности и са по-податливи на заболявания и травми, в сравнение с по-младите. В този възрастов диапазон се наблюдава рязко увеличаване на епилепсията (Е) и тя е третото по честота неврологично заболяване след мозъчно-съдовата болест (МСБ) и деменцията *(Brodie и с., 2005, Poza, 2007; Hiyoshi и с., 2000, Lee, 2019)*.

Световната Лига за борба с епилепсията (*International League Against Epilepsy*, *ILAE*) и Международното Бюро за Епилепсия *(International Bureau for Epilepsy, IBE)* дефинират епилепсията като „мозъчно заболяване, характеризиращо се с трайно предразположение за генериране на епилептични пристъпи и с невробиологични, когнитивни, психологични и социални последствия от това състояние”. Според препоръчана от ILAE разширена дефиниция за епилепсия от 2014 г. Е е мозъчно заболяване, което се наблюдава при някое от следните условия: 1. Поне 2 непровокирани (или провокирани) пристъпа, наблюдавани през период по-голям от 24 ч. 2. Един непровокиран (или провокиран) пристъп и вероятност за последващи пристъпи сходна с общия рекурентен риск (≥ 60%) след 2 непровокирани пристъпа през следващите 10 години (потвърден риск от 70% при единичен пристъп поне 30 дни след невроинфекция, инсулт, мозъчна травма). 3. Поставена диагноза епилептичен синдром (синдром на Landau-Kleffner, епилептична енцефалопатия с продължителни комплекси спайк-бавна вълна по време на сън) (Национален консенсус, 2020).

Наличието на повече коморбидни заболявания при пациентите с Е в напреднала възраст понякога затруднява поставянето на точната диагноза. Възрастовите промени засягащи фармакокинетиката и фармакодинамиката на антиепилептичните медикаменти (АЕМ), възможността за взаимодействие с множество други лекарства, индицирани за коморбидни състояния (антихипертензивни, антилипидни средства, антикоагуланти, антидепресанти, антинеопластични, стероиди и др.), налагат диференциран избор на АЕМ

(*Harms u c., 2005, Mamiya u c., 2002*).

I.2. Цел

Целта на настоящия литературен обзор е да се определят някои клинични особености на Е (етиология, патогенеза, диагноза, диференциална диагноза, протичане), неврофизиологичните методи за диагностика и проследяване на заболяването, както и на лечението при пациентите с Е в напреднала възраст.

I. 3. Особености на Е при пациенти в напреднала възраст

I.3.1. Епидемиология

При Е се наблюдават два възрастово обусловени пика, т.нар. бимодалност на заболяването: първият е при кърмачета до едногодишна възраст, а вторият е при пациенти над 60 години *(Hesdorffer, u c., 2001, McBride u c., 2002)*. Заболеваемостта от Е е по-висока при пациенти във възрастта ≥ 60 години *(Leppik, u c., 2010, Olafsson u c., 2005)* и е свързана с повсеместното застаряване на населението. Въпреки всеобщото схващане, че Е засяга предимно помладата част от населението, почти 25% от новопоявилите се случаи са при пациенти над 65-годишна възраст. Заболеваемостта в тази възрастова група е почти два пъти по- висока в сравнение с детската възраст *(Ghosh u c., 2014)* и с пациентите между 40-59 г. *(Poza, 2007)*. При пациенти над 80 г. Е се наблюдава до три пъти по-често *(Jehi, 2014)*, като достига до 150/100 000 *(Poza, 2007)*.

В САЩ за периода 2001-2005 г. е наблюдавано покачване на годишната заболеваемост от Е при пациенти над 65 г. до 10,8/1000. При афро- американците заболеваемостта е най- висока и достига до 18,7/1000. Наблюдава се леко превалиране на

женския пол *(Ghosh и с., 2014)*. След 40- годишна възраст заболеваемостта се увеличава правопропоционално на възрастта: между 40-59 г. тя се наблюдава при 50-60/100 000 души, сравнено с пациенти на възраст 65-69години, където честотата е 90-136/100 000 и с пациенти над 80-годишна възраст с годишна заболеваемост до 150/100000 *(Poza,2007; Brodie и с., 2005)*. В друго проучване на годишната заболеваемост от Е в САЩ, при сравняване на пациентите по групи, в групата на възраст 45-59 год. се наблюдава 10,6/100,000 души, в групата 60-74 години заболеваемостта нараства до 25,8/100 000, а в групата 75-89 години се установяват най- високите резултати - 101.1/100 000 *(Lee, 2019)*. Неотдавнашно епидемиологично проучване показва, че средната годишна честота на Е при пациенти над 65 години е до 240 на 100 000 *(Liu, 2016)*. По данни на Treiman нарастването с възрастта варира между 1,5% и 5% в зависимост от изследваната популация, с леко превалиране на мъжкия пол *(Treiman, 1995)*. Някои изследователи прогнозират, че до 2020 г. пациентите над 65 години ще представляват половината от всички случаи с новооткрита Е *(Pugh, и с., 2009)*. Друга специфична особеност в тази възраст е, че епилептичен статус (ЕС) възниква между два до пет пъти по-често. Lee съобщава годишната честота от 86/100 000 при пациенти над 60-годишна възраст *(Lee и с., 2019)*.

I.3.2. Етиология и патогенеза

През 2010 г. Комисията по класификация на епилепсията към ILAE разделя епилепсиите на три категории (генетична, структурна/метаболитна и с неизвестна причина) според етиологията на Е *(Berg, и с. 2010, Национален консенсус за лечение на епилепсия, 2020)*. Тази класификация се прилага за всички възрастови групи, вкл. и при пациентите в напреднала възраст. Отделните възрастови групи са свързани със специфични етиологични фактори. По-младите пациенти с Е по-често са с генетична етиология *(Hesdorffer, и с., 2011)*, докато при почти 50% от възрастните пациенти е налице структурна/метаболитна етиология *(Tanaka и с.,2013)*. Новооткритата Е при пациенти в напреднала възраст основно е последица от предишни мозъчни увреди и други вторични фактори *(Smith, и с., 2015, Spencer, 2014)*, като най-честите причини са мозъчно-съдовите заболявания, първични невродегенеративни заболявания, мозъчни

тумори или травми *(Liu, u c. 2016, Stephen, u c. 2000, Sen u c, 2020; Lee, 2019)*. При пациенти с дебют на заболяването над 50 години обичайно не се наблюдава фамилност *(Hiyoshi u c., 2000; Rossetti u c., 2005)*.

I.3.2.1. Мозъчносъдови заболявания

Мозъчносъдовите заболявания са водеща причина за новооткрита Е при по-голямята част (20-50%) от пациентите над 65 г. възраст *(Acharya u c., 2014; Brodie u c., 2005; Javidan, 2012; Morillo, 2012; Sen u c, 2020;Lee, 2019)*. Съдовите инциденти в тази възрастова група нарастват между 50-100/100 000 годишно, като рискът е по-голям при мъжете и нараства с възрастта *(Ghosh u c., 2014)*. При пациенти с МСБ над 80-годишна възраст съществува риск 3,6% да преживеят ЕП *(Ghosh u c., 2014)*. Смята се, че пациентите, преживели хеморагичен инсулт, са по-застрашени в сравнение с тези, преживели исхемичен инсулт *(Brodie u c., 2005; Cleary, P., 2004; Javidan, 2012; McAreavey u c., 1992; Rossetti u c., 2005; Sami u c., 2014; Sundaram, 1989)*. Други автори посочват леко превалиране на исхемичния мозъчен инсулт пред хеморагичния като причина за поява на ЕП *(Hauser u c., 1993; Phabphal u c., 2013)*. Според Cleary между 5-20% от пациентите след исхемичен мозъчносъдов инцидент получават ЕП, но значително по-малка част от тях впоследствие развиват Е. Това зависи от тежестта на състоянието, обема и причината за инфаркта, както и дали засяга кората на мозъчните хемисфери, хипокампа или други мозъчни зони *(Cleary u c., 2004; Phabphal u c., 2013)*. При пациентите с исхемичен мозъчен инсулт ЕП могат да възникнат по всяко време - от острата фаза до години след инцидента. В зависимост от времето на възникване, пристъпите се разделят на два вида: ранни, възникващи през първите две седмици след инсулта, и късни - след втората седмица *(Acharya u c., 2014; McAreavey u c., 1992; Miyaji, u c. 2017).* До 8% от пациентите с хеморагичен мозъчен инсулт получават ЕП в първите две седмици. Късни ЕП се наблюдават при около 5% от пациентите *(Cleary u c., 2004)*, но те рецидивират едва при около 2-3% от тях *(Brodie, 2005; Morillo, 2012)*. Поради подлежащата мозъчна увреда ЕП са предимно фокални, с или без вторична генерализация *(Verellen, 2011)*. В проучване на Miyaji 21% от пациентите са имали двустранни тонично-клонични гърчове без латерализация *(Miyaji, u c. 2017)*. За разлика от ранните гърчове, късните ЕП могат да бъдат диагностицирани по-лесно, тъй като често самите болни или техните близки съобщават за тях. Клиничната картина включва гърчове на парализираните крайници, последваща загуба на съзнание и двустранни тонично-клонични пристъпи. Понякога се наблюдават и неконвулсивни пристъпи, които се

проявяват клинично с количествено или качествено нарушено съзнание, хемипарези и афазия. В тези случаи те трябва да се отдиференцират от мозъчен реинсулт, транзиторна исхемична атака и парализа на Тод. Ранните ЕП са резултат от отока на мозъка, механичната стимулация и метаболитните нарушения, които довеждат до освобождаването на различни ексцитаторни невротрансмитери. Натрупването на калций и натрий води до деполяризация на клетъчната мембрана с изява на ЕП. Тези пристъпи се смятат за провокирани *(Liu u c., 2016, Lee, 2019)*. Появата на късните ЕП е резултат от дегенерацията на нервни клетки, разрастването на съединителна тъкан и глиозата, които се развиват в и около зоната на инсулта. Тези пристъпи се считат за непровокиран *(Lee, 2019)*. Смята се, че около половината от пациентите с късни ЕП ще развият Е в първите три години след мозъчния инсулт *(Werhahn, 2009)*. Авторът посочва, че най-вероятно ще се касае за фокална Е, като рискът от изявата й е 2-4% по- висок при пациентите с недобре контролирана МСБ, в сравнение с останалата популация *(Werhahn, 2009)*. Няколко проучвания докладват, че фокалните огнища са разположени в зони с увредени, но не разрушени неврони *(Lee, 2019)*. Понякога ЕП може да са предвестник на мозъчносъдовия инцидент, по-често при хипертоници, и се свързват с болестта на малките съдове *(Poza, 2007).* Асимптоматичният мозъчен инфаркт може също да доведе до Е *(Mohanraj u c., 2006)*, и, парадоксално, наличието на ЕП може да бъде маркер за повишен риск от последващ инсулт *(Cleary u c., 2004)*. Връзката между исхемичния мозъчен инсулт и ЕП може да бъде двупосочна при възрастните хора, като някои проучвания показват, че рискът от инсулт се увеличава почти трикратно при пациенти с късни ЕП *(Cleary u c., 2004)*. ТИА са с относително нисък риск за възникване на ЕП *(Acharya u c., 2014)*.

I.3.2.2. Невродегенеративните заболявания

Болестта на Алцхаймер и други деменции са свързани с 5 до 10- кратно повишаване на риска от ЕП, като те обикновено настъпват в напредналия стадий на заболяването *(Acharya u c., 2014; Arroyo u c., 2001; Baheti u c., 2011; Mendez u c., 2003; Sami u c, 2014)*. Смята се, че около 10-20% от нововъзникналите епилепсии се дължат на деменции и други невродегенеративни заболявания, водещи до когнитивни нарушения. В тази връзка болестта на Алцхаймер е най-добре проучена и се свързва с най-голям риск от възникване на Е *(McAreavey u c.,1992; Hesdorffer u c.,1996; Brodie u c.,2005; Javidan, 2012).* Зачестяването на ЕП се увеличава с прогресиране на

заболяването, но е възможно те да възникнат дори в ранни стадии *(Hommet u c., 2008)*. При пациенти с ранна деменция, започваща на 50-59 години, рискът от Е се оценява на 87 пъти по-висок от този, който се наблюдава в общата популация *(Amatniek u c., 2006)*. Диагнозата на Е често е затруднена при тези пациенти, но повечето от тях реагират добре на АЕМ *(Brodie u c., 2009).* Патогенезата е неизяснена. Според някои проучвания натрупването на бета амилоида тау, има основна роля при възникването на спонтанни гърчове *(Verellen u c., 2011*). Смята се, че намаляването му би имало широк терапевтичен ефект (*Holth u c., 2013)*. Възникването на Е при фронто-темпоралната деменция не е добре проучен. ЕП могат да се появят при варианта, свързан с бързо прогресираща, тежка деменция и паркинсонизъм, който е свързан с

хромозома 17 *(Sperfeld u c., 1999)*. Най-общо коморбидността на Е с болестта на Паркинсон е рядка. Предполага се, че D1 агонистите могат да имат проконвулсивен ефект, а стимулирането на D2 рецепторите е с възможен антиконвулсивен ефект *(Vercueil u c., 2000)*. Vercueil съобщава за пациент с темпорална Е, при когото се наблюдава намаляване на фокалните пристъпи (ФП) след началото на Парконсонова болест (*Vercueil u c., 2000).*

I.3.2.3. Черепно-мозъчна травма

Черепно-мозъчната травма повишава риска от посттравматична Е при възрастни, особено ако е съпроводена със загуба на съзнание, посттравматична амнезия за повече от 24ч., фрактури на черепните кости, мозъчна контузия или субдурален хематом *(Brodie u c., 2009)*. Самите ЕП могат да доведат до различни травми. Според някои автори черепно-мозъчната травма, мозъчните тумори и инфекциите на ЦНС са честа причина за ЕП във възрастта над 65 години *(Morillo, 2012, Acharya u c., 2014)*.

I.3.2.4. Мозъчни тумори

Гърчове могат да бъдат първа клинична изява при мозъчни тумори във всяка възраст. В напреднала възраст са причина за 10% до 30% от ЕП, като най-честите тумори, които предизвикват ЕП са бавно нарастващи първични тумори, менингиомите и метастатичните тумори, глиоми, ганглиоглиоми, олигодендроглиоми *(Brodie u c., 2009, Lyman u c., 2007, Sundaram, 1989)*. Според други автори мозъчните тумори са причина за ЕП едва в 1-2% *(Verellen*

и с., 2011, Brodie *и с., 2005, Hauser, и с., 1993)*.

I.3.2.5. Инфекциозни заболявания

ЕП предизвикани от инфекции на централната нервна система са по-характерни за развиващите се страни, в сравнение с развитите *(Brodie и с., 2005)*. Най-честа причина за поява на Е с инфекциозна етиология във възрастовата група пациенти над 65 години са преживените в по-ранна възраст енцефалити и менингоенцефалити *(Hiyoshi и с.,2000)*.

I.3.2.6. Хипокампална склероза

Хипокампалната склероза е обсъждана при пациенти с темпорална Е и късно начало на заболяването *(Morillo, 2012)*. Находката може да бъде унилатерална или билатерална; свързва се с черепно-мозъчна травма, исхемичен мозъчен инсулт или да е с идиопатична етиология *(Ramsay и с., 2000)*. Клинично се наблюдават ФП с висока честота, които често са рефрактерни на лечение. Налице са и паметови нарушения *(Morillo, 2012, Tanaka и с.,2013)*. Скорошни проучвания предоставят данни за връзката между лимбичния енцефалит и късно започнала темпорална Е, с/без хипокампална склероза. Според Morillo при голям процент от пациентите с темпорална Е се наблюдава и хипокампална склероза, като причина за това сами по себе си могат да бъдат и усложнените двустранни тонично-клонични пристъпи *(Morillo, 2012)*.

I.3.2.7. Мозъчно-съдови малформации

Мозъчно-съдови малформации, които могат да се изяват с ЕП, са кавернозни ангиоми, артерио-венозни малформации (АВМ), Синдром на Sturge-Weber. Тази патология обичайно се среща в по-ранна възраст и не е честа причина за Е при пациенти от изследваната популация (*Национален консенсус, 2020*).

I.3.2.8. Автоимунни заболявания

Известни са различни автоимунни заболявания, които могат да протекат с изява на ЕП. Те се срещат рядко в изследваната популация, но могат да се включат в диференциалнодиагностичния план. Множествена склероза (МС) е автоимунно-

демиелинизиращо заболяване на ЦНС, което засяга приблизително 2,3 милиона души по целия свят *(Lapato u c.,2017).* Докато клиничното представяне е многообразно, епидемиологичните проучвания показват, че при пациентите с МС съществува от три до шест пъти по-голям риск да развият ЕП, в сравнение с общата популация, като честотата нараства с продължителността на заболяването *(Lapato u c.,2017).* ЕП могат да се изявят при дебют или рецидив на заболяването и са свързани с намалена когнитивна функция и фулминантно протичане на болестта. Тези ЕП се отнасят към провокирани и налагат симптоматично и дългосрочно лечение с АЕМ *(Lapato u c.,2017)*.

Системният лупус еритематодес (СЛЕ) е възпалително автоимунно заболяване, свързано с разнообразна клинична изява и увреда на различни органи и системи, включително и ЦНС, което води тежка инвалидизация и повишена смъртност. Невропсихиатрични прояви, често срещани при пациенти със заболяването, включват различни психиатрични и неврологични разстройства. ЕП се появявят обичайно в началото на заболяването и при по- млади пациенти (<20 годишна възраст). Те се изявяват като симптом на самото заболяване или резултат от проинфламаторно усложнение. Е при пациенти с това автоимунно заболяване във възрастовия диапазон >60 години не е честа, но налага лечение с АЕМ до края на живота *(Tsai u c., 2014).*

I.3.2.9. Други причини

Системните нарушения, които причиняват провокирани пристъпи при възрастни пациенти, могат да включват метаболитни или електролитни нарушения, включително хипогликемия и хипергликемия, уремия, хипонатриемия, хипокалциемия, хипомагнезиемия, хипотиреоидизъм, пневмония, уросепсис, чернодробна недостатъчност и системни заболявания, неправилна употреба на медикаменти *(Brodie u c., 2005, Stephen u c., 2004)*.

I.3.2.10. Клинична картина на Е при пациенти в напреднала възраст

Поставяне на правилна диагноза е трудно, поради редица фактори: неспецифичните и краткотрайни оплаквания, липсата на спомен за инцидента от страна на пациента и, не на последно място, липсата на свидетели от страна на околните. Клиничната картина

допълнително се замъглява от придружаващите заболявания и приеманите за тях медикамен ти *(Ramsey и с.в, 2009)*. ЕП при пациенти в напреднала възраст могат да протичат понетипично и неуловимо, в сравнение с тези при по-млади пациенти. Често симптомите са неспецифични и отнема време преди уточняване на диагнозата *(Brodie и с., 2005, McLean и с., 2004)*. Аурата, като позната миризма, усещане за „вече видяно“ или „вече чуто“, както и двигателните автоматизми се наблюдават по-рядко. За аурата по-често са характерни неспецифични оплаквания като замайване, причерняване, прималяване, световъртеж в неопределена посока, а пристъпите се изявяват с неконтактност, ментална ретардация за секунди, заглеждане, объркаността *(Lee, 2019).* Самите пристъпи също не винаги са типични темпорални пристъпи, характеризиращи се с орофациални автоматизми или автоматизми на крайниците. Редица автори смятат, че това се дължи на епилептичния фокус извън темпоралния дял *(Tanaka, 2013, Ramsay и с., 2000, Van Cott, 2002, Poza, 2007).* По-често се съобщава за епизоди на „заглеждане“, краткотрайна загуба на съзнание или синкопи, световъртеж, обърканост, „невнимание“ или паметови нарушения *(Brodie и с., 2005;Gandelman-Marton и с., 1993; Javidan, 2012; Kwan и с., 2003; McAreavey и с., 1992; Poza, 2007, McBride и с., 2002)*. Често постикталната обърканост е по- дълга, като може да продължава от няколко часа до няколко дни *(Davidson, 2012, Tanaka, 2013, Verellen,, 2011; Van Cott, 2002)*. Често се наблюдават ФП със сетивна и моторна симптоматика - 48% до 70% *(Brodie и с., 2005, Kwan и с., 2003, Morillo,2012)*. Сетивните нарушения са локализирани в различни крайници и/ или областта около устата и езика *(Hiyoshi и с., 2000, Morillo, 2012)*. ФП с моторна симптоматика се наблюдават по-рядко - 13% *(Brodie и с., 2005)*. В тези случаи най-често се касае за темпорална Е, следвана от фронтална Е *(Tanaka и с.,2013; Lee, 2019)*, като Tanaka и сътр. посочват, че при 66% от новодиагностицираните случаи се касае за темпорална Е, а при 14%- за фронталната Е *(Tanaka и с., 2013).* Ако са налице двустранни тонично-клонични гърчове, техните характеристики са същите, както при другите по-млади пациенти, но следпристъпният период може да е по дълъг - от няколко часа до няколко дни, и да се наблюдават главоболие, умора, обърканост, дори пареза на Тод *(Acharya и с., 2014, Morillo, 2012)*.

Е при възрастни може да е животозастрашаващо състояние. При голяма част от пациентите в тази група първата изява на заболяването е с ДТКП (Poza, 2007). Те се наблюдават по-често, отколкото при по-млади индивиди, крият риск до 50% от летален изход и са свързани с по-голям травматизъм *(Baheti и с., 2011; Rossetti и с., 2005; Sami и с., 2014)*. Според Brodie при 30%

от пациентите над 65 г. се наблюдава дебют на Е с двустранни тонично-клонични гърчове, като той посочва по-нисък процент на смъртност – до 40%, което представлява два до три пъти повече в сравнение с общата популация *(Brodie u c., 2005)*. Други автори споделят, че рискът от летален изход нараства пропорционално на възрастта, като при пациенти над 80-год. възраст достига дори над 50% *(Lee S. K., 2019)*. Основни рискови фактори за високата смъртност при ДТКП са възрастта на пациента и съответно по-ниските компенсаторни възможности на мозъчната тъкан, специфичната етиология, продължителността на гърча и клиничната изява. В тази популация често се наблюдава епилептичен статус (ЕС). Острите мозъчносъдови инциденти са една от основните причини за ЕС в тази възраст и трябва да се отчита, че при тяхната изява рязко се повишава смъртността *(Acharya u c., 2014; McAreavey u c., 1992; Lee, 2019).* Честотата му достига до 38%, като при пациентите над 80- годишна възраст съществува 50% риск от летален изход. По дефиниция се разделя на конвулсивен и неконвулсивен и лечението му е свързано с коморбидните заболявания, като някои от АЕМ (напр. бензодиазепини) могат да ги влошат *(Brodie u c., 2005)*. Патофизиологията на ЕП след исхемичен мозъчен инсулт не е напълно изяснена. Възникващите ранни ЕП най-вероятно са следствие на нарушения на метаболизма в и около зоната на исхемичната пенамбра, повишеното количество на глутамат, смутената регулация на GABA, хипоксията и хипоперфузията, като някои от наличните придружаващи заболявания, като артериалната хипертония, хиперлипидемията и захарния диабет, могат допълнително да променят хомеостатичните механизми в засегнатата зона *(Verellen u c., 2011)*. Смята се, че причини за по-късно възникващите ЕП могат да бъдат мозъчната атеросклероза, промени в невронната възбудимост и натрупването на хемосидерин *(Menon u c., 2009)*. Късните пристъпи настъпват обичайно 3-12 месеца след съдовия инцидент *(Phabphal u c., 2013)*. Често се наблюдава неконвулсивен епилептичен статус, като причината може да е мозъчен инсулт, черепно-мозъчна травма, хипоксия, метаболитни нарушения, алкохолна злоупотеба, тумор, мозъчна инфекция или ниски серумни нива на АЕМ. Неконвулсивния статус също се разделя на генерализиран и фокален, като последният е по-често наблюдаван при възрастни пациенти *(Davidson et al., 2012).* Смята се, че когато се касае за епилептичен статус от ФП с увреда на съзнанието, състоянието крие сериозен риск за живота на пациента. Основната причина за настъпването му е, че с напредване на възрастта, напредва и по-голямата чувствителност на мозъчните структури към пролонгираната абнормна електрическа активност, което води до трайна неврологична

увреда *(Morillo, 2012)*. Клиничната картина се характеризира понякога единствено с объркване, намалено внимание или концентрация, друг път със ступор или кома, но без гърчова активност. В ЕЕГ изследването се регистрира генерализирана епилептиформена активност *(Davidson u c., 2012; McBride u c., 2002)*.

Когнитивните нарушения са често наблюдавани при пациенти в напреднала възраст с Е. Те са многофакторно определени и зависят от: етиологията на заболяването; наличието на структурно увреждане на мозъка; възрастта при настъпване на заболяването; епилептичните пристъпи - вид, честота, продължителност и тежест; интраикталните и интериктални физиологични ефекти от пристъпите; наследствени фактори; индивидуален резервен капацитет; психосоциални фактори; наличието на психиатрична коморбидност; ефекти от антиепилептичното лечение (АЕЛ) – антиепилептични медикаменти (АЕМ), хирургия, други медикаменти *(Helmstaedter u c.,2017)*. Въпреки общоприетото становище, че когнитивните и поведенчески нарушения са резултат от заболяването, напоследък все по-често се отбелязва, че те може да са налице още в началото на Е и дори да я предхождат *(Witt u c.,2015; Kolamunnage-Dona 2010)*. Редица автори дискутират двупосочна връзка между Е и когнитивните нарушения: дали, както епилепсията води до когнитивни нарушения, така и наличието на патология, която е причина за когнитивни нарушения, не води до епилепсия *(Witt u c.,2015: Helmstaedter u c.,2017)*? Според Helmstaedter вероятно става въпрос за две коморбидни заболявания с еднаква етиология *(Helmstaedter u c.,2017).* При пациентите в напреднала възраст вероятността за наличието и на двете заболявания нараства. Темпоралната епилепсия, като най-честата фокална Е в тази възраст, се съпровожда от нарушения в паметта, главно в епизодичната памет *(Hwang G u c., 2020)*. Хипокампалната склероза и лимбичния енцефалит са две състояния, които може се проявят с когнитивни нарушения и с/без наличието на ЕП *(Alvim u c.,2016; Veluri u c., 2019; Helmstaedter u c.,2017)*. В тази възрастова група МСБ е често срещана, като тя би могла да бъде причина за поява както на когнитивните нарушения, така и на ЕП *(Witt u c.,2015)*. Според Amatniek съществува повишен риск от поява на Е при пациенти с Болест на Алцхаймер *(Amatniek u c.,2006)*. ЕП могат да възникнат във всеки етап от болестта, но най-често е в по-късните стадии и корелират с напредването на когнитивните нарушения. Диагностицирането им понякога е затруднено поради различната изява на дементния синдром *(Hommet C, 2008)*.

Наличието на ЕП, както и иктални и интериктални промени в ЕЕГ, допълнително затруднява когницията. Добрият контрол на Е подобрява значително когнитивния статус (*Helmstaedter u c.,2017)*, но не е достатъчен. Необходим е индивидуален подход при конкретния пациент с оценка не само на вида и честотата на ЕП, но и на наличието и степента на изразеност на невропсихологичните нарушения *(Witt u c.,2015)*. Невропсихологичната оценка е основно изследване при рутинните грижи за пациенти с Е, което предоставя информация за актуалното функциониране на мозъка *(Wilson u c., 2015).*

АЕЛ има важно значение за наличието на когнитивни нарушения. Медикаментозната терапия остава основен терапевтичен метод за контролиране на ЕП и за разлика от другите причини, водещи до когнитивни нарушения, може да бъде когирана съобразно нуждите на пациента. Значение за появата на странични ефекти имат видът на АЕМ, скоростта на титриране, дневната доза, взаимодействията с други лекарства, моно- или политерапия и др. *(Auriel u c., 2009)*. За някои медикаменти е известно, че носят по-голям риск за развитие на специфични когнитивни нарушения, в сравнение с други, дори като монотерапия *(Pisani L. R., 2013)*, напр. Topiramate (TPM) води до затруднено припомняне на думи; Phenobarbital, Carbamazepin (CBZ) и Valproic acid (VPA) увреждат паметта *(Witt u c., 2013)*. Пациентите, приемащи АЕМ с известни подобни странични ефекти, са с повишен риск от развитие на когнитивни нарушения, като рискът е пропорционален на дневната доза и продължителността на лечение с медикамента *(Acharya u c.,2014. Helmstaedter u c., 2012)*. Като цяло АЕМ могат да засегнат голям спектър от когнитивните функции, но най-чести са нарушенията на вниманието и екзекутивните функции *(Helmstaedter u c., 2017; Helmstaedter, Witt u c..,2015)*. Скорошни проучвания показват, че някои АЕМ биха могли да се използват за невропротекция при установени невродегенеративни заболявания *(Helmstaedter, 2018. Pitk€anen u c.,2004. Witt u c., 2015)*. Проучвания в областта демонстрират невропротективните свойства на CBZ, PT и PB при поява на ЕП след исхемични/хипоксични увреждания на мозъка. Установява се още, че "поновите" АЕМ, като Levetiracetam (LEV), TPM, Lamotrigine (LTG) и Zonisamide също имат невропротективни и антиепилептогенни свойства *(Willmore, 2005. Eskioglou., 2017, Aldenkamp, 2005.)*.

Клинично значимите когнитивни и поведенчески дисфункции водят до влошаване на ежедневното функциониране и качеството на живот и са обект на повишено внимание при пациентите с епилепс Е в напреднала възраст. Необходима е оценка на възрастта на пациента при дебюта на заболяването, тъй като наличието на мозъчни малформации и начало на Е в по-ранна възраст, биха довели до по-различен профил на когнитивните нарушения от тези при пациенти с начало на Е в напреднала възраст. Оценката на когнитивните нарушения се затруднява все повече и с напредване на възрастта, особено ако не може да бъде сравнена ретроспективно *(Hommet C, 2008)*. В идеални условия невропсихологичното изследване би следвало да се направи при появата на ЕП или поне преди началото на АЕМ. Това би помогнало за един по-продължителен мониторинг, както и за избор на адекватна моно- или политерапия *(Wilson S.J., Baxendale 2013. Witt J-A, Helmstaedter 2015)*. Такива изследвания по-често се извършват при деца с Е, при които въпросът за мозъчното развитие се дискутира още при появата на пристъпи. В детска възраст когнитивните нарушения се изследват по-подробно, тъй като при влошаване на когнитивния статус се преоценява и развитието на болестта (*Hermann BP, Jones JE, 2012. Witt J-A, Helmstaedter C., 2015. Wilson S.J., Baxendale, 2015*). Уместно е периодично провеждане на невропсихологично изследване: преди и след началото на АЕЛ, при промяна на АЕМ, при корекция в дневната доза, както и при спиране на терапията *(Helmstaedter C., Witt ,2017)*.

Е при пациенти в напреднала възраст може да има изразено психологическо въздействие и психосоциалните последици са чести. Стигмата, свързана с диагностицирането на Е, обременява пациентите в този период от живота им и допълнително повлиява неблагоприятно качеството на живот *(Baker u c., 2001)*. Непредсказуемият характер на ЕП може да доведе до социална изолация *(Brodie u c., 2005)*.

I.4. Диагноза

Поставянето на диагноза при болните с Е в напреднала възраст обичайно е по-трудно, отколкото при по-младите пациенти. Хипо- и хипердиагностиката са по-чести *(Kwan u c., 2003)*. Снемането на подробна анамнеза често е затруднено и в много случаи няма очевидци на пристъпа, тъй като голяма част от пациентите живеят сами или нямат спомен за инцидента. Физикалният преглед и неврологичният статус са водещи при изследването. За изключване на системни заболявания и метаболитни нарушения е наложително провеждането на пълни

кръвни изследвания, задължително е провеждането на електрокардиография (ЕКГ) и рентгенография на бял дроб и сърце. Необходимостта от ЕКГ-мониториране и tilt table тест се преценяват допълнително *(Stephen u c., 2000)*. За установяване на причините за ЕП се използват множество съвременни диагностични методи: магитно-резонансна томография (МРТ), компютърна томография (КТ), еднофотонна емисионна томография, позитронна емисионна томография, електроенцефалография (ЕЕГ), видео-ЕЕГ мониториране, полисомнография, електромиография (ЕМГ), доплерова сонография, ангиография и др.

I.4.1. Неврофизиологични методи

Към неврофизиологичните методи се отнасят рутинна ЕЕГ, мозъчна картография, Видео-ЕЕГ мониториране, ЕЕГ след сънна депривация, полисомнография. Рутинната ЕЕГ е основен метод, но не винаги е с достатъчно диагностична стойност. Известно е, че липсата на специфични графоелементи в ЕЕГ не може да изключи Е *(Van Cott, 2002)*. В определени случаи е уместно извършването на някои от останалите по-специализирани методи на изследване за поставяне на правилна диагноза *(Brodie u c., 2005)*.

I.4.1.1. ЕЕГ

ЕЕГ играе важна роля в диагностиката и класификацията на епилепсията, и в определяне вида на ЕП. Електроенцефалографското изследването е безболезно, относително безопасно и е едно от най-важните за пациентите с Е *(Колев и с., 2012)*. Биолектричната активност, записвана от скалповите електроди, или от повърхността на мозъка, е резултат от сумирането на възбудните и инхибиторните постсинаптични потенциали в дендритите на пирамидните клетки в по-горните слоеве на кората. Това означава, че доста голяма зона от мозъчната кора трябва да се активира синхронно, за да генерира достатъчен потенциал, който да бъде записан от електродите *(Колев и с., 2012)*. Изследването дава възможност да се регистрират епилептични разряди не само по време на пристъп, но и в межупристъпния период. Според Sami то е много по-информативно при по-възрастните пациенти, в сравнение с по-младите *(Sami u c., 2014)*. Причините пациентите да бъдат насочени за провеждане на ЕЕГ, според Davidson, са няколко: промени в менталния статус - 45%, гърчове - 24%, вестибуларни нарушения-24%, мозъчен инсулт - 6%, енцефалопатия - 1% *(Davidson et al.,2012).* Използване на международната система „Десет-двадесет“ за поставянето на електроди е въведена за пръв

път през 1958 г. Тази система е широко приета и се използва като стандартен метод за измерване и прилагане на електроди за записване на скалповата ЕЕГ. Стандартните електроди могат да открият само до 58% от спайковете *(Sadler и с, 1989)*. Според Smith генерирането на много от нормалните и абнормни мозъчни активности, регистрирани в ЕЕГ, все още не са добре проучени. Големи зони от мозъчната кора остават извън обсега на рутинното ЕЕГ изследване - базалния, мезиалния и темпоралния дял на хемисферите. Допълнителните и по-близко разположени електроди позволяват по-добра идентификация и локализиране на епилептиформната активност при пациенти с ФП. Поставянето на специални електроди като назофарингеални, сфеноидални, предни темпорални (АТ или Т1, Т2) и мандибуларни (MN) електроди подобряват регистриране на епилептиформни разряди в медиобазалната област *(Javidan и с., 2012, Колев и с., 2012)*. От друга страна наличието на епилептиформен запис в ЕЕГ не означава, че пациентът има Е; при малък процент от здрави индивиди тази особеност се среща през целия им живот, без тя да е свързана с клинична изява. При някои неврологични заболявания интериктална епилептиформена активност може да се регистрира, без да е проява на Е (*Lyman и с., 2007)*. Smith обръща внимание на ниската чувствителност на метода, която според него варира между 25- 56%; за специфичността авторът посочва 78-98%. Кратката продължителност на интерикталната ЕЕГ също е причина за липсата на регистрирана епилептиформена активност при пациенти с Е, като Smith посочва, че при 10% от пациентите с Е никога не се регистрира такава активност *(Smith, 2005)*. Gregory съобщава, че в рутинно ЕЕГ на здрави възрастни без анамнеза за припадъци се наблюдава епилептиформена активност при около 0,5%. Малко по-висок е честотата при деца - 2-4% *(Gregory и с., 1993)*. Според някои автори единствено иктална епилептиформена активност може да се свърже с клинична изява на Е. Абнормна ЕЕГ, характеризираща се с фокална бавновълнова активност, дезорганизация на основната активност или локална атенюация на ритъма, въпреки че може да е свързана с подлежаща структурна патология или дифузна кортикална дисфункция, е много по-малко специфична в сравнение с ЕЕГ с епилептиформената активност *(Smith, 2005)*. При мозъчна патология като тумори, черепномозъчна травма, съдови инциденти и мозъчни операции процентът се увеличава до 10-30% *(Gregory и с., 1993)*. Неразпознаването на епилептиформената активност или хипердиагностиката й, са честа причина за поставяне на погрешна диагноза Е *(Acharya и с., 2014, Drury и с., 1998)*.

Различни фактори влияят върху това дали при пациент с Е ще се регистрира епилептиформена активност. Тя се среща по-често при някои епилептични синдроми или видове ЕП. Локализацията на огнището също е от значение: например при по-голяма част от пациентите с темпорална Е се регистрират специфични графоелементи, за разлика от огнищна активност в мезиалния или базалния дял. Според Kipervasser, пациенти с чести ЕП (един месечно) е по-вероятно да имат епилептиформена активност в сравнение с тези с редки ЕП (един годишно) *(Kipervasser, 2007)*. Времето на провеждане на изследването също е от значение: ако то се проведе до 24 часа след припадъка, епилептиформена активност се наблюдава при 51%, сравнено с 34% при по-късно проведено ЕЕГ *(Baheti и с., 2011)*. При някои от болните промените са по-чести по време на сън или циркадност, напр. при идиопатичната генерализирана епилепсия. Някои медикаменти могат да намалят гърчовия праг или да индуцират епилептиформена активност *(Drury и с., 1998)*.

При около 50% от пациентите с Е епилептиформена активност се регистрира още при първото ЕЕГ- изследване *(Sundaram, 1989)*. Процентът на болните се увеличава, ако рутинното ЕЕГ се повтори или изследването се проведе по време на сън. Комбинацията от запис в будно състояние и по време на сън повишава процентът на клинично доказаната диагноза до 80% *(Rebecca и с., 2011)*. ЕЕГ по време на сън може да бъде извършено при обичаен или лекарствено индуциран сън, използвайки хипнотици с минимален ефект върху изследването: хлорал или мелатонин. В практиката се използва и методът на сънна депривация, макар че пациентите по-често достигат до намаляване на съня преди изследването, отколкото до истинска „безсънна нощ“.

Амплитудата на основната активност в рутинното ЕЕГ изследване е важен фактор за преценката на интерикталната епилептиформена активност. Обичайно наличието на такава активност се свързва с висока амплитуда. При амплитуда < 20 mv е по-вероятно да не се наблюдават промени в изследването *(Ramsay и с., 2000)*. Стандартните активационни процедури като хипервентилация и фотостимулация в ЕЕГ изследването носят известен риск от появата на ЕП по време на провеждането им *(Kipervasser, 2007)*.

Инвазивните ЕЕГ- записи се използват при пациенти, при които епилептогенната зона или не може да бъде локализирана с неинвазивни диагностични методи, или е в съседство с мозъчната кора. Най-често използваните методи са стереотактично имплантиране на

дълбочинни електроди и субдурални лентови или решетъчни електроди. Foramen ovale и епидуралните електроди са по-малко инвазивни, но са и по-малко чувствителни. Инвазивните ЕЕГ изследвания са свързани с допълнителни рискове, които са оправдани само ако има голям шанс за получаване на съществена локализираща информация на потенциално резектируема зона *(Noachtar u c., 2009).*

I.4.1.2. Мозъчна картография

Мозъчната картография спомага за топографското разпределение на спектрите на мощността за различните честоти, като с помощта за различни цветове показва разпределението им върху скалпа под формата на пространствено-времеви карти *(Колев и с., 2012)*. Методът служи за оценка на междухемисфериалната асиметрия при слабо изразена фокална активност и за оценка на терапевтичния ефект. Прилага се при Е, мигрена, мозъчни тумори, краниални травми и др. Може да се използва в операционните зали като позволява да се прецизира дълбочината на анестезията; при полисомнография се спомага за оценка стадия на съня *(Gregory u c., 1993)*.

I.4.1.3. Видео- ЕЕГ мониториране

Видео- ЕЕГ е синхронен по време запис на ЕЕГ и на поведението на болния, като на едната половина на екрана на монитора се наблюдава пациента, а на другат - записваната ЕЕГ. Провеждането на видео- ЕЕГ се извършва съобразно системата десет - двадесет *(Keranen u c., 2002, McBride u c., 2002, Колев и с., 2012)*. Извършва се продължителен запис до 24 часа, а ако е необходимо и за по-дълго време. Допълнителни параметри, които могат да се проследят по време на изследването са: дишане, ЕКГ, кръвно налягане, сърдечна честота, ЕМГ, електроокулограма. Това изследване се използва при извършване на диференциална диагноза между епилептични и неепилептични пристъпи, при преценка на състоянието на пациенти с резистентни на лечение пристъпи, както и при подготовка на оперативна интервенция. Може да се извърши както в стационарни, така и в амбулаторни условия *(Колев. П и с., 2012)*.

Това е метод с висока диагностична стойност при пациенти с Е. Поради характера на ЕП, атипичната клинична картина, липсата на свидетели и непълната анамнеза, това

изследване предоставя възможност да се характеризират пристъпите, както и за диференциална диагностика на неепилептичните състояния. Видео- ЕЕГ помага за окончателна диагноза при повечето пациенти за относително кратък период, спомага за характеризиране и локализиране на пристъпите, и за избор на подходящ АЕМ (*Baheti и с., 2011, Chemmanam и с., 2009, Kipervasser, 2007*). По време на изследването освен видът на ЕП, могат да бъдат локализирани и ЕЕГ- промените, и да се диагностицира неепилептичен конвулсивен статус *(Abubakr и с.,2005, Keranen и с,. 2002)*. Интерикталните ЕЕГ- записи понякога не предоставят достатъчно достоверна информация за вида на ЕП В тези случаи директното наблюдение на самия пристъп би могло да доведе до поставянето на правилна диагноза *(McBride и с., 2002)*.

Причините, поради които видео- ЕЕГ не е рутинен метод при съмнение за правилната диагноза при пациенти в напреднала възраст, са неясни. Според Keranen той се явява особено полезен при болни с резистентни на лечение ЕП и в случаите, когато са налице само анамнестични данни, и всички други проведени изследвания са в границите на нормата *(Keranen и с, 2002; Колев и с., 2012)*. Изследването позволява да се разграничат психогенните пристъпи, които са чести в тази възраст, от ЕП *(Abubakr и с., 2005; Cascino, 2002).* Най-честите ЕП в тази възраст са ФП със сетивна и моторна симптоматика *(McBride и с., 2002)*. При коморбидност на епилептични и неепилептични пристъпи при един и същ пациент видео- ЕЕГ улеснява поставянето на правилна диагноза и подпомага изследващия в решението му дали да започне лечение, както и в избора на подходящ АЕМ *(Abubakr и с.,2005, McBride и с., 2002)*. Освен това може да се направи оценка на честотата на пристъпите и наличието на интериктална епилептиформена активност при пациенти с неясни пристъпи, нарушени комуникативни способности и необяснима активност по време на сън *(Колев П. и с., 2012)*.

Най-честите неепилептични пристъпи в напреднала възраст са синкопи, психогенни пристъпи или ТИА. Много често те биват неправилно диагностицирани като епилептични и се започва АЕЛ. Често точно при такива пациенти впоследствие се описват резистентни на лечение ЕП. Видео- ЕЕГ би могло да предостави достатъчно информация, както за вида на пристъпите, така и за тяхната класификация *(Keranen и с,. 2002)*.

Вероятността за запис на ЕП по време на рутинната 20-30 минутна ЕЕГ при пациент със средно един пристъп седмично е около 1%. Епилептиформена активност се наблюдава в рутинно ЕЕГ при само 7% от пациентите. При около 20% от пациентите, които са с

резистентни на АЕЛ пристъпи, след провеждане на изследването се изключва епилепсия. При тях пароксизмалните епизоди са свързани с друга неепилептична етиология, но поради ограничените възможности на рутинната ЕЕГ, видео- ЕЕГ е единствен метода за диагностика *(Abubakr и с.,2005, McBride и с., 2002, Keranen и с,. 2002)*. Пациенти с различни психиатрични заболявания, които много успешно симулират епилептични пристъпи и при които проведените рутинни ЕЕГ изследвания са в границите на нормата, също подлежат на изследване (*Колев и с., 2012*). При пациенти с чести неепилептични пристъпи с различна етиология (синкопи, ТИА, др.) провеждането на видео- ЕЕГ също би могло да помогне в поставянето на правилната диагноза. Понякога тези пристъпи всъщност могат да са ЕП и поради различни причини да не са диагностицирани навреме *(Keranen и с., 2002)*.

Недостатъците на видео- ЕЕГ и пролонгиран запис са нуждата от хоспитализация, повисоката цена, необходимостта от повече персонал и ресурс за провеждане на изследването. Понякога дискретна епилептиформена активност трудно се различава от артефактите (от движение или от мигане). Пациентите могат да нямат типични пристъпи по време на
провеждането на изследването *(McBride и с., 2002)*. Въпреки, че мониторирането може да продължи от няколко часа до един месец, средният престой, за да се регистрират няколко иктални събития, е 10-16 дни *(Колев и с., 2012)*.

При провеждане на изследването в амбулаторни условия се препоръчва 6-8 часово мониториране, като се включват и активационни процедури. Ефективността от това изследване е сходна с болничното, но поради по-ниската цена, е много по-удачно *(Колев П. и с.,2012)*.

Освен видео- ЕЕГ, друго подходящо изследване е пролонгираният ЕЕГ запис (*Javidan и с., 2012)*. Той се извършва в три направления: ЕЕГ след сънна депривация, продължаващо между 1 и 3 часа, 24- часово амбулаторно ЕЕГ и пролонгиран видео- ЕЕГ запис. Те са показани за провеждане при следните условия: когато е необходима класификация на ЕП, при съмнение за ЕП, преценка на АЕМ и при предоперативна подготовка при резистентни на лечение ЕП. ЕЕГ след сънна депривация и пролонгиран ЕЕГ- запис се провеждат при съмнение за ЕП и нормално рутинно ЕЕГ- изследване. Пролонгиран видео- ЕЕГ запис би

могъл да бъде полезен при съмнение за резистентни на лечение ЕП, при предоперативна подготовка и при отдиференциране на епилептични от неепилептични пристъпи *(Michael u c., 2015)*.

I.4.2. Невроизобразяващи методи

КТ и МРТ имат висока диагностична стойност, тъй като при висок процент от пациентите с Е в напреднала възраст се открива патология - мозъчен инфаркт, болест на малките съдове, мозъчна атрофия, енцефаломалация, тумори, ЧМТ с и без фрактури на черепни кости *(Ramsay u c., 2004)*. Едва при 18% от пациентите не се открива причината за ЕП *(Acharya, 2014)*. Tanaka установява, че при част от пациентите, при които образната диагностика не регистрира лезии в мозъчното вещество, етиологията на Е е свързана с различни дегенеративни процеси в мозъка *(Tanaka, 2013).* При голяма част от пациентите с Е в напреднала възраст има КТ данни за корова атрофия - 60%-80% *(Sinha, 2012).* Туморите се наблюдават порядко - 10%. Образните изследвания са показани при наличието на ФП, огнищна неврологична симптоматика и огнищна активност в ЕЕГ- изследването. При наличието на тези симптоми, абнормна КТ находка се открива в 70-80% *(Chadwic,1994)*. При пациенти, при които се наблюдава единичен ЕП, подлежаща органична патология се наблюдава в 20% от случаите, но отново доминират корово-атрофичните промени *(Gotman u c., 2006)*. КТ е задължителна при новооткрита Е, въпреки че МРТ е по-чувствителен метод и е подходяща при пациенти с различни по големина и локализация малформации *(Brodie u c., 2005; Kwan u c., 2001)*. Находките, свързани с възрастта, вкл. дифузната мозъчна атрофия, перивентрикуларния хиперинтензитет, дължащи се на артериалната хипертония и атеросклероза, са чести и не трябва рутинно да се тълкуват като причина за ЕП. МРТ е важно образно изследване, особено когато се касае за хипокампална и мезиална темпорална склероза, дисплазия или структурна аномалия, които са чести причини за резистентната темпорално-дялова Е *(Gotman u c., 2006; Elangovan, 2017)*.

I.4.3. Невропсихологични методи

Невропсихологичните тестове са основен метод за оценка на когнитивни нарушения при редица заболявания. Използват се, за да се установи наличието и/или тежестта на

дементен синдром, както и за отдиференциране на различни нозологични единици. Прилагат се за проследяване на когнитивния дефицит с напредване на заболяването и тогава са задължителен етап от диагностичния процес. Разделят се на тестове за изследване на вниманието, на паметта, на екзекутивните функции, на речта, на праксиса, на гнозиса и на скринингови скали за оценка на когнитивния капацитет *(Трайков, 2012).*

I.5. Диференциална диагноза

Основното в диагностиката на Е, както и при по-младите пациенти, е да се различат епилептичните от неепилептичните пристъпи, което понякога е трудно. Поради различни причини при пациентите в напреднала възраст понякога се стига до погрешно поставената диагноза Е. Според Brodie те се разделят на причини, от страна на пациента и близките му - живее сам, липсват очевидци на припадъците, няма спомен за случилото се; както и от страна на медицинския персонал, който се грижи за него - неразпознаване на симптомите, назначаване на погрешни изследвания, предписване на неподходящи медикаменти. Известни са много неепилептични пароксизмални състояния, което налагат широка диференциална диагноза *(Brodie u c., 2005, Acharya, 2014)*. Тук се отнасят:

I.5.1. Кардиоваскуларни заболявания

Синкопи: Синкопите са внезапно настъпващи краткотрайни пристъпи със загуба на съзнание, които се дължат на краткотрайна генерализирана мозъчна исхемия. Те са често наблюдавани при пациенти в напреднала възраст *(Lee, 2019)*. В някои случаи настъпват внезапно, но по-често се предхождат от определени симптоми като изтръпване на крайниците, причерняване пред очите, профузно изпотяване, усещане за обща слабост и конвулсии на тялото. Болните най-често се свличат, а не падат рязко. Понякога при попродължителен синкоп (над 20 сек.) могат да настъпят краткотрайни мускулни контракции, последвани от клонични гърчове, т.нар. конвулсивен синкоп *(Максимов, 2004, Brodie u c., 2005)*. Поради това тази тяхна характеристика често трябва да бъдат отдиференцирани от тоничноклоничните ЕП. Синкопите се разделят на рефлекторни и симптоматични. Рефлекторните могат да бъдат вазовагални, ортостатични и синокаротидни *(Lee, 2019, Benbadis, 2009)*. Причините за тяхното настъпване се дължи на множество мозъчни, екстрацеребрални и други фактори. Към мозъчните фактори се отнасят: повишен парасимпатикув тонус,

отслабена вазоконстрикция с пасивна периферна вазодилтация, инсуфициентни постурални адаптационни механизми, процеси в задната черепна ямка (тумори, мозъчен инфаркт). От екстрацеребралните фактори основно значение има най-вече сърдечно-съдова и дихателна патология, повишената възбудимост на синокаротидния синус. Под други фактори се има предвид артериална хипертония, психогенни и емоционални фактори, ортостатични фактори, нарушен обем на циркулиращата кръв или на физико-химичните й свойства (хеморагии, анемии) и др *(Максимов, 2004)*. Към рефлекторните синкопи се отнасят синкопите след черепно-мозъчна травма и микционните синкопи, които най-често се бъркат с ЕП. Симптоматичните синкопи са свързани с церебрална, екстрацеребрална и обща патология. Най- често грешки се допускат при синкопите, свързани с патология на дихателната система. Такъв вид синкоп е беталепсията, която се наблюдава при пациенти с хронични заболявания на белия дроб, обикновено пушачи. При нея в резултат на продължителна кащлица се развива венозен застой в белия дроб и мозъка, настъпва генерализирана церебрална исхемия, която води до внезапна загуба на съзнание и падания, често съпроводени с травми. Към симптоматичните синкопи се отнася и „ларингеалната Е“. Дразнене на ларинкса от някакъв процес (възпаление, тумор) провокира кашлица, която по гореописаните механизми води до загуба на съзнани *(Максимов, 2004)*. Синкопите при възрастни пациенти често са свързани с патология на сърдечно- съдовата система - сърдечни аритмии, сърдечен блок, хипертония, стенози и обтурации в каротидната и вертебралната система. При тях дори незначителни промени в сърдечния ритъм, напр. поради грешка в прием на лекарствата, могат да засилят мозъчната исхемия и това да доведе до синкопален пристъп *(Lee, 2019)*. В заключение може да се каже, че причините за възникване на синкопите са различни, но клиничната картина е сходна *(Acharya u c., 2014, Lee., 2019)*.

I.5.2. Неврологични заболявания

Транзиторни исхемични атаки (ТИА): ТИА се изразяват с настъпване на преходна огнищна симптоматика с продължителност до 24 часа, която обикновено се проявява със отпадни сетивни или моторни симптоми (слабост, сетивни нарушения), по-рядко - с възбудни. ТИА продължават по-дълго и рядко са свързвани с нарушение на съзнанието. За

разлика от синкопите, мозъчната исхемия е фокална, а не глобална. Клиничната картина се определя от това дали е засегната каротидната или вертебро-базиларната система *(Acharya и с., 2014)*. ТИА се различават от фокалните сетивни и моторни ЕП най-вече по своята продължителност: обичайно те са по-дълги от 10 мин *(Lee, 2019)*. За допълнително уточняване са необходими КТ и МРТ, които потвърждават наличието на мозъчни микроинфаркти или микрохеморагии. ЕЕГ изследването е уместно при случаите със съмнение за епилепсия *(Brodie и с., 2005)*.

Транзиторна глобална амнезия: характеризира се като пристъпно състояние на внезапно настъпващи паметови нарушения със загуба на краткотрайна памет. Обичайно настъпва при хора над 50- годишна възраст. Пристъпът може да се провокира от физическо или психическо натоварване. Изразява се във внезапна загуба на ориентация за време, с повтаряне на едни и същи въпроси, при запазено правилно поведение и с последваща пълна амнезия за този период от време. При 20% от пациентите се наблюдават повторни епизоди *(Benbadis, 2009)*. Патофизиологията е ненапълно изяснена. Предполага се преходна исхемия на темпоралния лоб и на диенцефални структури. SPECT показва намаление на кръвния ток в темпоралните и парието-темпоралните области, особено в лявата хемисфера *(Максимов, 2004)*. Пристъпите на преходна глобална амнезия трябва да се диференцират от фокални ЕП с нарушение на съзнание *(Lee, 2019)*. Тези заболявания може и да коекзистират заедно, като е известно, че 7% от пациентите имат и Е *(Максимов, 2004)*.

I.5.3. Двигателни нарушения

Наличието на миоклонии, мускулни спазми, дистонични пози и някои други двигателни нарушения, налага те да се диференцират от епилептичните миоклонии, епилептичните спазми и тоничните ЕП.

Малкомозъчни тонични пристъпи: това са тонични пристъпи на децеребрация при мезенцефална лезия. Изразяват се в екстензия на краката и ръцете, тялото е в опистотонус, челюстите са стиснати. Настъпват в резултат на повишено интракраниално налягане при тумори в задна черепна ямка, които създават условия за компресия на съдовете, оросяващи горните отдели на мозъчния ствол, освобождават се тонични структури в долните отдели на мозъчния ствол, което е причина за децеребрацията. Следователно, според механизма на възникване, малкомозъчните тонични пристъпи са исхемични, а не епилептични *(Максимов, 2004)*.

Неепилептични тонични пристъпи при множествена склероза (МС): При МС, макар и рядко може да се наблюдават неепилептични тонични пристъпи. В тези случаи МРТ показва множество разнокалибрени хиподенсни огнища на демиелинизация, а в ЕЕГ се установяват неспецифични промени. Тези пристъпи се включват в общата клинична картина на различни неврологични симптоми, в резултат на увреда на различни области на централната нервна система. Понякога при МС се наблюдават и ЕП. Най-често това са ФП с еволюция към двустранни тонично-клонични (ДТКП), обичайно възникващи преди или по време на екзацербация на основното заболяване. Патоморфологичният субстрат са юкстакортикални плаки на демиелинизация. Диагнозата се поставя след ЕЕГ изследване, което установява фокални възбудни промени с различна локализация. В тези случаи
лечението е с АЕМ *(Lappet u c., 2017)*.

Дистонии: Различните форми на фокална дистония следва да бъдат разграничени от фокални моторни ЕП без нарушение на съзнанието. Цервикалната дистония е фокална. Изразява се в нарушение на позата на главата. Блефароспазмът е фокална дистония, характеризираща се с двустранни неволеви, синхронни, тонични спазми на mm. orbicularis oculi *(Миланов и сътр, 2012)*. Окулогирните кризи са фокална дистония, изразяващи се в тоничен двустранен спазъм на синергичните мускули, командващи спрегнатото отклонение на очите встрани или нагоре. Настъпват при различни мозъчни заболявания: енцефалити, паркинсонов синдром, медикаментозни интоксикации, демиелинизиращо заболяване. Трябва да се отдиференцират от фокални ЕП със спрегнато отклонение на очите без нарушение на съзнанието, които са породени от разряди във фронталния, окципиталния, темпоралния лоб и допълнителната моторна зона *(Максимов, 2004)*. Акционните дистонии на крайниците се изразяват със спазми на мускулите, които се суперпонират върху волевите движения, свързани с изпълнение на определена дейност. Засягат предимно горните крайници и се локализират в дисталните части, но могат да обхванат и раменната става и шията. Лицевият спазъм се проявява с неволеви, нерегулярни, епизодични клонични контракции на мускулите на едната лицева половина, които са инервирани от седмия

черепномозъчен нерв *(Миланов и сътр, 2012)*. Тиковете са неволеви, бързи и стереотипни движения, които се появяват внезапно и се повтарят ритмично при запазено съзнание. Изразяват се както с прости действия - примигване, поклащане на главата, мръщене на челото, облизване,

така и с по-сложни - мърморене, сумтене, подсмърчане и др. В началото могат да бъдат волево потиснати за известно време. При някои болни намаляват, а при други болни се увеличават по време на сън *(Benbadis, 2009)*. ЕЕГ показва неспецифични промени *(Маскимов, 2004)*.

I.5.4. Мигрена:

Мигрената е хронично, пароксизмално заболяване, протичащо с епизодични пристъпи на главоболие с продължителност от 4 до 72 часа, обичайно с едностранна локализация и пулсиращ характер, умерено или с илно по интензитет. Съпроводено е с гадене и повръщане, фото- и/ или фонофобия *(Миланов и сътр, 2012).* Известно е, че някои мигренозни пристъпи с аура може да се усложнят с ЕП, а някои ЕП, предимно от окципиталния лоб, да се съпровождат с мигренозно главоболие. От болните с Е голяма част имат мигрена. Мигрената е по-честа при роднини на болни с Е, отколкото сред общата популация *(Маскимов, 2004; Benbadis, 2009)*. Мигрената с аура и някои видове ЕП имат общ морфологичен субстрат - окципиталната мозъчна кора, където се установява невронална хипервъзбудимост. При някои пациенти се наблюдава прерастване на мигренозната аура в ЕП, които на ЕЕГ се изразяват с окципитална пароксизмална активност. В тези случаи аурата, която се изразява в сцинтилиращи скотоми, преминава във фокален окципитален ЕП, и е последван от мигренозно главоболие. Мигренните пристъпи имат по-голяма продължителност (от 4 до 72 часа), понякога се провокират от консумация на старо сирене, шоколад, цитрусови плодове и червено вино, повлияват се от нестероидни противовъзпалителни, ерготаминови медикаменти и триптани *(Benbadis, 2009; Миланов и сътр, 2012).*

I.5.5. Ендокринни и метаболитни нарушения:

Хипогликемия: Изразява се с леки прояви на сънливост, отпадналост, обща слабост, хипогликемични синкопи или гърчове, най-често клонични. При болни с Е ниското ниво на кръвната захар влошава ЕП. Това се отнася особено за хроничните алкохолици. При тях алкохолът лесно води до хипогликемия поради неадекватен хранителен режим и увредата на черния дроб, който е депо на глюкозата. Симптомите възникват обичайно сутрин или привечер. В ЕЕГ се наблюдава двустранно синхронна бавновълнова активност, особено след ХВ. Промените изчезват с нормализиране на кръвната захар *(Benbadis, 2009).*

Хипокалциемия: Ниското плазмено ниво на калций води до повишена възбудимост на централната и периферна нервна система. Наблюдават се пристъпи на тетания,

проявяващи се като карпопедални спазми. Настъпват при хипопаратиреоидизъм, след паратиреоидектомия, при хронична бъбречна недотатъчност и др. При силно изразена хипокалциемия се наблюдават двустранни тонично- клонични гърчове *(Максимов, 2004)*.

Хипонатриемия: Състояние, при което нивото на натрий в кръвта е под нормата (референтни стойности 135 - 145 mmol/l). Натрият е важен минерал по отношение на баланса на течностите в организма, регулацията на кръвното налягане и нормалната функция на нервната система. Серумната концентрация на натрий и серумния осмоларитет се поддържат чрез различни механизми: стимулиране на жаждата, секреция на антидиуретичен хормон, участие на бъбреците. Някои заболявания могат да бъдат асоциирани с хипонатриемия - надбъбречна недостатъчност, хипотиреоидизъм, чернодробна цироза. Нивото на натрий в кръвта се понижава при прием на определени медикаменти - диуретици, вазопресин, сулфонилурейни лекарства, някои АЕМ *(Lee, 2019)*. Клиничната картина на хипоосмоларитет и хипонатриемия е много характерна с възникване на мозъчен оток, който е потенциално опасно състояние със сериозни последствия *(Poza, 2007).* При хронична хипонатриемия симптомите се развиват постепенно във времето и не са толкова тежки, както при остро настъпилата хипонатриемия. Те включват главоболие, объркаост, гърчове, намалено съзнание до кома, мускулни крампи, слабост и умора *(Poza, 2007).*

Хипокалиемия: Пароксизмалната миоплегия е нервно-мускулно заболяване следствие нарушен обмен на калия. Дължи се на нарушено взаймодействие в хипоталамо-хипофизарно-надбъбречната система. Наблюдават се две форми - идиопатична с изразена наследственост и симптоматична, която се среща при ендокринни (тиреотоксикоза) или неврологични заболявания (патология на хипоталалмуса). Изразява се с внезапно настъпваща мускулна слабост. Пристъпите настъпват по-често нощем, и обикновено се предхождат от значително изразени вегетативни реакции - изпотяване, жажда, тахикардия, артериална хипотония. Парализите обхващат всички мускули, с изключение на тези свързани с дишане, гълтане и лицева експресия. Имат различна продължителност, обикновено няколко часа, съзнанието е запазено *(Максимов, 2004)*.

Хипомагнезиемия: Причините за ниско серумно ниво на магнезий могат да бъдат различни, но най-честите са хипопаратиреоидизъм, малабсорбционен синдром,

хиперкалциемични състояния, загуба на магнезий поради вродени дефекти на бъбречните тубули, лечение с диуретици. Клиничните прояви включват повишена нервно-мускулна възбудимост до тетания, мускулни крампи, слабост, повръщане, загуба на тегло, промени в сърдечния ритъм, ЕП *(Максимов, 2004)*.

Лекарства и субстанции с епилептогенен ефект:

Установено е, че широк спектър от лекарства, приемани от възрастни хора, предизвикват ЕП, без да съществува абсолютен риск при тяхната употреба: антипсихотици-клозапин, хлорпромазин, оланзапин, някои трициклични антидепресанти, някои антибиотици-предимно β- лактамни антибиотици, болкоуспокояващи- трамадол, теофилин, леводопа, тиазидни диуретици *(Lee, 2019; Franson u c.,1995)*, хипотензивни медикаменти - β-блокери и калциеви антагонисти, както и билковото лекарство ginkgo biloba *(Brodie u c., 2005, Mendez, u c., 2003)*. Приемът на голямо количество алкохол за кратък период от време или отнемането му при зависими лица, може да предизвика провокиран ЕП *(Poza, 2007*; *Brodie u c., 2005)*. По дефиниция тези провокирани пристъпи не са епилептични.

I.5.6. Нарушения на съня:

Генерализиран физиологичен миоклонус: Проявява се в две форми: дневна и нощна. Дневната форма представлява рефлексна реакция в отговор на неочаквана внезапна сензорна стимулация (най-често шум). По клинична картина прилича на епилептичен миоклонус, но в ЕЕГ не се регистрират епилептични гарфоелементи. Нощната форма на физиологичен миоклонус ("nocturnal myoclonic jerks"), настъпва спонтанно нощем по време на началните фази на съня. Диференциалната диагноза с епилептичен миоклонус се постига с ЕЕГ- ЕМГ-запис *(Максимов, 2004, Benbadis, 2009)*.

Физиологичен миоклонус при заспиване: Представлява неепилептичен локализиран миоклонус, който се проявява при здрави индивиди по време на заспиване, вследствие мускулна преумора и обхваща малка група мускули на крайниците. В тези случаи може да се наблюдава и по-изразен миоклонус, обхващащ цялото тяло, който да доведе до събуждане.

Това състояние представлява физиологична проява *(Максимов, 2004, Benbadis, 2009)*.

Периодично нарушение на движения на крайниците по време на нощен сън: Характеризира се с ритмични движения предимно на долните крайниците по време на нощен

сън, които се повтарят периодично през 20 до 60 сек. Движенията се изразяват най- често в дорзална флексия на палеца на целия крак. Тези движения могат да бъдат погрешно диагностицирани като миоклонична пристъпна активност *(Колев и с., 2012).*

Синдром на неспокойните крака: Неепилептично състояние, което настъпва при заспиване. Пациентите имат неприятни усещания в бедрата и подбериците, които ги карат да движат краката си, понякога през цялата нощ. Причините не са съвсем ясни, предполага се, че се дължи на нарушена циркулация, периферна невропатия, анемия и др. *(Brodie, 2005,)*.

Поведенчески нарушения по време на REM съня: Синдромът на нарколепсия-каталексия е нарушение на нормалната регулация на циклите на съня, по-точно REM-инхибиращите механизми. В напълно разгърнат вид този синдром включва 4 състояния: нарколепсия (болест на Gelineau), каталексия (болест на Lovenfeld- Henneberg), хипнагогни халюцинации и сънни парализи *(Колев и с., 2012, Benbadis, 2009)*.

Нарколепсия: Характеризира с внезапно настъпващи и повтарящи се пристъпи на непреодолим сън, които продължават от няколко минути до няколко часа. Пристъпите настъпват по всяко време на деня, като един от критериите за заболяването е настъпването на дневни пристъпи на сън в продължение на поне 3 месеца. Сънят е абнормен. REM- сънят настъпва до десет минути след началото, като това също се смята за доказателство за заболяването. Нощният сън на пациентите е смутен, те заспиват бързо, но спят неспокойно с многократни събуждания. Характеризира се с със смесица от стадий 2 и REM- сън *(Колев и с., 2012)*. Болните с нарколепсия често съобщават за продължителна сънна депривация, която предшества появата на пристъпите *(Максимов, 2004)*. Някои от случаите са свързани с ЧМТ или с енцефалит, наблюдава се и генетична предиспозиция - при 90-100% от болните с нарколепсия се наблюдава левкоцитен антиген HLA- DR2. Диференциалната диагноза е с абсанси и абсансов статус. Заболяването се доказва с многократен тест за изследване на латентното време за заспиване: болния заспива с REM- сън *(Колев и с., 2012)*.

Каталексия: Изразява се във внезапни пристъпи със загуба на мускулен тонус, често предизвикани от различни емоции или психическа активност. Мускулната хипотония може да обхване отделни части или цялата скелетна мускулатура и да доведе до падане. Каталектичните пристъпи настъпват при половината от болните с нарколепсия. Траят от

няколко секунди до няколко минути. При краткотрайните пристъпи болния остава буден, но по-продължителните се сливат с настъпващ REM- сън. По време на пристъп са възможни единствено движенията на очите и дишането. Предполага се, че повишената чувсвителност на холиноцептивните клетки в моста и медиалната медула е факторът, причиняващ катаплектични пристъпи. Специализирана група от клетки в nucleus magnucellularis селективно повишават активността си при REM и катаплексия *(Колев и с., 2012)*. Диференциалната диагноза се прави с атонични ЕП, с някои флексорни миоклонии и с исхемичните „drop attacks" при вертебробазиларна недостатъчност *(Brodie, 2005).*

Сънни парализи при нарколепсия: Често явление при болните от нарколепсия. Около 10 % от тях ги получават при събуждане от нощен REM- сън. По време на такъв пристъп пациентът е буден, със запазено съзнание, но не може да движи крайниците си *(Brodie, 2005).*

Хипнагогни халюцинации: Настъпват при заспиване, често се съчетават и с такива при събуждане и са обичайно зрителни и слухови. Те са силно изразени, стряскат болните и предизвикват силен страх. По продължителност са краткотрайни, около 1-2 мин.

Нарушено поведение по време на REM- сън: Настъпва най-често при мъже след 60-годишна възраст по време на REM- съня. В тези случаи изчезва характерната атония и настъпва агресивно поведение, изразяващо се в удари, нападателни действия, викове *(Колев и с., 2012)***.**

Обструктивна сънна апнея: Синдромът на Pickwick се проявява обикновено при хора със затлъстяване, прекомерно пиещи и пушещи. Характеризира се с нарушен сън, повишена честота на събуждания и изразени движения в края на апнеята *(Колев и с., 2012)***.**

I.5.7. Психиатрични заболявания

Паническо разстройство: Характеризира се с повтарящи се, неочаквано настъпващи пристъпи на изразена тревожност и страх, нарастващи по интензитет вегетативни прояви. Паническите атаки настъпват във всяка възраст и се изразяват със следните симптоми, които достигат своя максимум за 10 минути: палпитации, сърцебиене, ускорен пулс, изпотяване, треперене, усещане за недостиг на въздух, чувство за задавяне, болки или дискомфорт в

гръдния кош, гадене, чувство за замаяност, дереализация/ деперсонализация, страх от полудяване, страх от умиране, парестезии, студени тръпки/ топли вълни. При някои пациенти се наблюдават още предъвкване и силен страх. Диференциалната диагноза се прави с различни заболявания: кардиологични, ендокринологични, белодробни, медикаментозни и други интоксикации. От неврологичните заболявания на първо място е Е с ФП с нарушение на съзнанието, най-често с темпорален произход *(Benbadis, 2009).*

Конверзионно разстройство: Това е най-честото психогенно неепилептично разстройство, налагащо диференциална диагноза с Е. При наличие и на ЕП диагнозата се затруднява *(Poza и с., 2007)*.

I.6. Лечение

I.6.1. Основни принципи на АЕЛ при пациенти в напреднала възраст

Целта на АЕЛ при пациенти с Е в напреднала възраст е поддържането на нормален начин на живот, в идеалния случай с пълен контрол на ЕП без (или с минимални) НЛЕ, така че индивидуалният функционален капацитет да бъде възстановен до максималния му потенциал *(Национален консенсус, 2020)*. Изборът на АЕМ трябва да бъде съобразен с редица фактори, които в тази възрастова група значително го ограничават. Промените, които настъпват в мозъчната функция със стареенето на организма, като намаляване на кръвотока, могат да намалят антиепилептичния ефект на някои от АЕМ. Необходимо е и да се отчитат различните причини за заболяването в различните възрастови групи. Освен ефикасността на АЕМ, трябва да се съобразят и разликите във фармакодинамиката, функционирането на гастроинтестиналния тракт, намаления капацитет на чернодробните ензими, свързването със серумните протеини, състоянието на бъбречната функция, елиминацията и екскрецията. Отчитайки всички тези особености на пациентите в напреднала възраст, става ясно, че някои АЕМ са по-подходящи в тази възрастова група *(French, 2012).*

Лечението на Е при пациенти в напреднала възраст се започва след прецизно диагностично уточняване, в съгласие с общите принципи на АЕЛ, при наличие на два или повече непровокирани пристъпа. За разлика от поведението при по-млади пациенти, при болните в напреднала възраст АЕЛ по-често се стартира след единичен ЕП. Започване на

лечението при един ЕП е възможно, ако е налице структурна мозъчна увреда и риск за живота и здравето на пациента *(Национален консенсус за лечение на епилепсия, 2020),* т.е. по-висок рекурентен риск, обикновено свързан с фокалната мозъчна патология *(Bergey и с., 2004)*. Важно е да се определи етиологията на Е, тъй като припадъците често са първата проява на друго неразпознато състояние, което изисква специфично лечение в допълнение към антиепилептичната терапия *(Acharya и с., 2014)*. Прецизното диагностициране на епилептичното заболяване, класифицирането на епилептичния синдром и вида пристъпи е първата стъпка в процеса на избор на АЕМ. Те са класифицирани според Международната лига за борба с епилепсията (ILAE), която през 2016 г. предложи разширена схема в терминологията и концепциите за ЕП и синдроми, обусловени от развието на невроизобразяващите технологии, фундаменталните изследвания за механизмите на епилептогенезата и молекулярната генетика *(Национален консенсус, 2020, Berg, 2010)*. Съдействието на пациента и подкрепата на семейството и близките са изключително важни и могат да бъдат от първостепенно значение за успешното лечение, т.е. наложително е да се обясни на пациента вероятната причина за ЕП, диагнозата и необходимостта от лечение *(Brodie и с., 2005)*.

При избор на АЕМ трябва да се има предвид редица особености: профилът на ефикасност, поносимост, фармакокинетичните особености на конкретния медикамент, както и взаимодействието с други лекарства *(Brodie и с., 2005, Poza и с., 2007)*. Особеностите на фармакодинамиката и фармакокинетиката са основни за по-тесния терапевтичен прозорец при възрастните, в сравнение с по-младите индивиди, както и за увеличената фракция на несвързания АЕМ, което би могло да повиши уязвимостта към дозо-зависими странични ефекти, което налага използването на по-ниски дози от избрания антиконвулсант *(Lee, 2019).* АЕЛ при пациентите в напреднала възраст обичайно започва с един АЕМ с най-ниска ефективна доза. Повечето възрастни пациенти отчитат добър ефект от този подход. Обичайно при около 50% от пациентите, стартирането на АЕЛ и достигане на адекватна дневна доза има положителен ефект върху ЕП *(Louis, 2009)*. Според Tanaka 77,8% от пациентите в напреднала възраст с новооткрита Е реагират добре на монотерапия *(Tanaka и с., 2013)*. Brodie посочва, че след започване на АЕЛ близо 80% от тях навлизат в безпристъпен период още през първите няколко месеца, но поради естеството на заболяването продължават терапията до края на живота си *(Brodie и с., 2005)*. Предимствата на лечение с един АЕМ са: по- лесно титриране,

полесно клинично мониториране, по-добра поносимост, по-малко лекарствени взаимодействия

(Poza и с., 2007; Genton, 1997, Кузманова, 2016). Най-често се използва CBZ в релативно ниски дози, поради фокалната генеза на пристъпите *(Baheti и с., 2011, Brodie и с., 2005)*. За разлика от младите индивиди, при по-възрастните рядко се касае за фармакорезистентна Е, което дава възможност за побърз и благоприятен ефект от лечението. Според Acharya 62% от пациентите на възраст над 65 години достигат до двегодишен период без пристъпи. В същото време при по-младите пациенти този процент е едва 40%. За съжаление, в същото проучване се посочва, че 64% от възрастните пациенти е трябвало да преустановят лечението поради изява на НЛЕ, в сравнение с 33% от по-младите *(Acharya и с., 2014)*. Подобни на Acharya резултати съобщава и Mattson *(Mattson и с., 1993)*. Преминаването от първоначалната към втора монотерапия може да се наложи поради слаб контрол на ЕП или поради възникване на НЛЕ при титрирането на АЕМ *(Kwan и с., 2000, Kwan, и с., 2001; Louis, 2009)*. Отново се спазват същите правила: бавно титриране и възможно най-ниска ефективна дневна доза. При неповлияване с два АЕМ, използвани един след друг достътъчно дълго време и в оптимална дневна доза, и при пациенти с фармакорезистентна епилепсия, се прибягва до политерапия. Избира се възможно най-ниско лекарствено натоварване (drug load), т.е. възможно най-нисък брой и дози на АЕМ *(Baulac, 2003, Louis и с., 2009, Кузманова, 2016)*. Не съществуват строги специфични лекарствени комбинации и повечето автори препоръчват включването към монотерапията на АЕМ с различен или допълващ МД. Тази концепция е известна като рационална политерапия *(Privitera, 2011).* Не се препоръчва комбинирането на CBZ и PHT, LTG, OxCBZ, TPM поради възможност от поява на невротоксични странични реакции; препоръчва се комбинирането им с LEV *(Национален консенсус, 2020)*. Синергичен ефект има при комбинация на LTG и OxCBZ с Gabapentine (GBP), Pregabaline (PGB), TPM и LEV. Много добър синергичен ефект се постига от комбинирането на VPA с LEV *(Кузманова, 2016).* Въпреки клиничната ефикасност е необходимо повишено внимание при комбинирането на VPA с LTG (риск от обриви) и TPM (риск от поява на невротоксични странични реакции) *(Национален консенсус, 2020)*.

Титрирането и намаляването на АЕМ в старческа възраст също е различно; принципът е да се започва с по-ниска начална доза и покачването да е по-бавно *(Louis и с., 2007)*. Прицелната доза на медикаментите с изцяло или предимно бъбречно елиминиране, напр. GBP, PGB, TPM,

zonisamide, LTG, LEV, зависи от бъбречния статус. Поради възрастовото намаление на бъбречните функции АЕМ с изцяло или предимно бъбречно елиминиране трябва да се назначават с повишено внимание и в по-ниски дози, за да се избегне натрупване на медикамента и развитие на токсични ефекти. Белтъчният статус е от значение при антиконвулсантите с високо свързване с плазмените протеини, а чернодробните функции - при АЕМ с елиминиране чрез чернодробните ензимни системи *(Lee, 2019, Кузманова, 2016)*.

При пациентите в напреднала възраст, сравнени с по-млади индивиди, физиологично се променят фармакокинетичните свойства на медикаментите: времето на абсорбция, обемът на разпределение, метаболизмът и елиминацията на лекарствата *(Lee, 2019)*. Те се определят от редица променливи, включващи бионаличност, време за достигане на пикова концентрация, обем на разпределение, свързване с плазмените протеини, плазмен клирънс, кинетика на абсорбция/дистрибуция/елиминация, времето за полуелиминиране, времето за достигане на равновесното състояние и плазмената концентрация на лекарството *(Кузманова, 2016)*. Фармакокинетичните свойства влияят върху начина на приложение на антиконвулсантите. Най-общо интервалът между отделните приеми трябва да е по-малък от времето на полуживот на медикамента *(Perucca, 1997)*. Пациентите в старческа възраст са по-уязвими за настъпване на НЛЕ не само поради възрастови промени засягащи фармакокинетиката и фармакодинамиката на медикаментите, но и поради възможни взаимодействия с множество медикаменти, индицирани за коморбидните състояния (антихипертензивни, антилипидни, антикоагуланти, антидепресанти, антинеопластични, стероиди и др.) *(Harms u c., 2005, Mamiya u c., 2002)*. Това налага избор на антиконвулсант с по-нисък потенциал за междулекарствени взаимодействия, като за предпочитане е лечение с един АЕМ *(Karceski u c., 2005)*. Като цяло, при избора на АЕМ, новите антиепилептични средства (напр. LTG и LEV) са с по-добра поносимост от старите класически антиконвулсанти, имат по-нисък потенциал за междулекарствени взаимодействия и са предпочитани в голяма степен при пациентите с Е в напреднала възраст *(Karceski u c., 2005, Messenheimer u c., 1998, Кузманова, 2016)*. За постигане на баланс между антиконвулсивния ефект и избягването на НЛЕ е необходимо често системно проследяване на лабораторните показатели, вкл. серумни концентрации на АЕМ и електролити *(Karceski u c., 2005, Louis, 2007)*.

По време на остаряването като физиологичен процес възникват някои особености, които трябва да се вземат под внимание при започване на лечение. За избора и дозирането на АЕМ при пациентите с Е в напреднала възраст, по-голямо значение има биологичната възраст, в сравнение с хронологичната *(Brodie и с., 2005)*. Промени възникват на всички фармакокинетични нива - абсорбция, дистрибуция, метаболизъм и елиминация *(Brodie и с., 2005, Poza и с., 2007)*. Стареенето може да има различни ефекти върху стомашно-чревната система. Част от тези физиологични промени могат да повлияят на моделите на абсорбция на някои лекарства, вкл. АЕМ. Променените орални защитни рефлекси, ксеростомия и забавено изпразване на хранопровода при пациенти в напреднала възраст могат да усложнят пероралното приложение на някои медикаменти. Промененото стомашно pH може да промени абсорбцията на лекарствата, а променените скорости на изпразване на стомаха могат да повлияят на бионаличността им. Гастро-интестиналният мотилитет е по-бавен, в сравнение с по-младите пациенти, и може да промени абсорбцията на някои АЕМ *(Gidal, 2006)*. Допълнително стомашната киселинност намалява с възрастта, което може да повлияе абсорбцията на слабо алкалните лекарства и да повиши абсорбцията на лекарствата със слаба киселинност; забавени са изпразването на стомаха и мотилитетът на стомашно-чревния тракт *(Harms и с., 2005)*. Повечето антиконвулсанти от първа и някои от втора генерация се метаболизират от или влияят върху активността на чернодробните ензимни системи. Това води до междулекарствени взаимодействия, когато се приемат заедно с други медикаменти, които се метаболизират по същите пътища. Групата АЕМ, които повлияват или основно се разграждат от системата на cytochrome P450 включва CBZ, PHT, PB, PRM, Ethosuximide (ESM), OxCBZ, Tiagabine (TGB), ZNZ, felbamate и VPA *(Spina и с., 2005)*. От тях, CBZ, PHT, PB, и PRM повишават активността на ензима cytochrome p450; VPA я подтиска; а felbamate има двоен активиращ и подтискащ ефект. АЕМ, при които основна роля има процесът на глюкуронидация от системата на UGT, са LTG, OxCBZ monohydroxy derivative (MHD) и VPA *(Spina, 2005)*; VPA подлежи също така и на екстензивна бетаоксидация. Способността на черния дроб да метаболизира лекарствата е функция на ензимния му капацитет. Ензимният комплекс на цитохром P450, който е един от основните пътища за разграждане на лекарствата, намалява средно с около 10% от функционалния си капацитет на всеки 10 години от 40-годишна възраст нататък; по този начин, до 70-годишна възраст, капацитетът му е около 30% по-нисък. Освен това няма клиничен параметър на чернодробния метаболизъм, с който

чернодробната функция на пациента може да бъде прецизно наблюдавана. Чернодробните ензими като АЛАТ, АСАТ и ГГТ и концентрацията на серумния албумин не са мярка за способността на черния дроб да метаболизира лекарства *(Werhahn, 2009).* Следователно са намалени метаболитните функции на чернодробната ензимна система и често са увредени различни хомеостатични механизми. Допълнително има редукция на бъбречната функция, която води и до редукция на бъбречния клирънс. Бъбреците физиологично намаляват обема си, с което намалява и функционалният им капацитет. На ниво екскреция е известно, че реналният клирънс намалява с 10 % всяка година след 40- годишна възраст. Това трябва да се отчита при лекарства с чернодробен метаболизъм, като CBZ, PHT и LTG, и при такива с бъбречна екскреция - LEV, GBP и PGB *(Poza и с., 2007*). Бъбречната функция, за разлика от чернодробната, може да бъде измерена биохимично и следователно АЕМ с такъв механизъм на екскреция са предпочитани при повъзрастни пациенти (*Werhahn, 2009).* Идиосинкратичните реакции също могат да бъдат чести при в изследваната популация, напр. обриви, поведенчески отклонения, сънливост, замаяност

(Кузманова, 2016, Karceski и с., 2005). Фармакодинамичните промени включват намалено количество и чувствителност на рецепторите, което от своя страна намалява способността на идивида да поддържа стабилни серумни концентрации на АЕМ. Затова е важно АЕЛ да е съобразено с определени обстоятелства, напр. по-бавното титриране и определянето на адекватна поддържаща доза. В рандомизирано проучване при възрастни пациенти с новодиагностицирана Е, 25% от приемащите CBZ са получили кожен обрив, което довело до ранно изтегляне от проучването при 2/3 от тях *(Brodie и с., 1999)*. Допълнително намалява тоталната вода в организма, количеството на серумните белтъци, активността на ензимния комплекс цитохром Р 450, гломерулната филтрация, количеството и чувствителността на рецепторите. Увеличават се количеството на мазнини в организма и филтрационната фракция. Намаленото количество на серумни протеини води до намалено свързване с АЕМ и съответно се увеличава фракцията на свободния медикамент. Тези факти трябва да се имат предвид при употребата на медикаменти, като CBZ, VPA и PHT, които се свързват във висок процент със серумните протеини *(Acharya и с., 2014)*. По-високото ниво на свободно лекарство в серума може да благоприятства по-добрия терапевтичен резултат при по-ниски дози, но крие риск от токсичност и поява на странични ефекти поради по-тесния терапевтичен прозорец. Възрастните индивиди имат повишена чувствителност към развитието на дозозависими

НЛЕ. Таргетната доза при възрастните пациенти е обичайно от 50% до 75% от тази при помлади индивиди *(Harms и с., 2005)*. Според Acharya измерването на серумните нива на лекарството невинаги са точни и трябва да се подчертае, че при възрастни пациенти може да се отчитат по-ниски стойности, отколкото са в действителност *(Acharya и с., 2014)*. Някои медикаменти, напр. PHT, имат по-дълъг полуживот и тяхната концентрация варира във времето, поради което употребата на медикамента налага по-често проследяване на серумното ниво *(Acharya и с., 2014)*. Увеличеното количество на мазнини при възрастни пациенти променя разпространението на лекарствата, като увеличава дистрибуцията на липофилни медикаменти (PB и Benzodiazepine (BZD), и намалява тази на хидрофилните. Фармакодинамичните свойства на АЕМ включват биохимичните и физиологични ефекти върху организма, както и взаимовръзката между лекарствената концентрация на антиконвулсантите и ефекта. Когато заедно са назначени

АЕМ с еднакъв МД е налице значително потенциране на съответните НЛЕ *(Кузманова, 2016)*. Пример за такива е тежката седация, която може да настъпи при едновременната употреба на барбитурати и BZD, или при едновременната употреба на АЕМ със седативно действие и медикаменти от други групи, предизвикващи депресия на ЦНС, като опиати и трициклични медикаменти *(Patsalos и с., 2003, Perucca E, 2006)*. Фармакодинамичните лекарствени взаимодействия на АЕМ, помежду им и с други медикаменти, могат да са причина за зачестяване на ЕП *(Patsalos и с., 2003*), както и за остро настъпващи усложнения с енцефалопатия *(De Lacerda, 2008)* и чернодробна увреда с метаболитен дисбаланс *(Löscher, 1999, Dreifuss, 1995)*.

Много от възрастните пациенти имат и придружаващи заболявания, което налага прием на различни медикаменти. Това трябва да се има предвид, при избора на АЕМ. По-старите медикаменти, като CBZ, PHT, PRM, PB и OxCBZ са ензимни индуктури. Това повишава риска от взаимодействие между лекарствата и увеличава риска от поява на странични действия. Поради тази причина по-новите АЕМ, които не предизвикват такива реакции, като LTG и LEV, са за предпочитане при възрастни пациенти *(Acharya и с., 2014, Patsalos и с., 2003)*. Leppik предлага пациентите да бъдат разделяни в групи, съобразно здравния им статус, за да може да се избере правилния АЕМ: пациенти, които не приемат други лекарства; пациенти, които имат приемат ограничен брой медикаменти за придружаващите заболявания; и пациенти, чието лечение крие рискове, поради повече придружаващи заболявания, и за които е

необходим допълнителен мониторинг *(Leppik, 2001)*.

В тази възраст са чести паметовите нарушения и АЕМ, като PRM, PB и BZD, е уместно да се избягват. От по-новите медикаменти, за които са известни подобни странични ефекти, са TPM, ZNZ и Felbamate. TPM се свързва със затруднения при намирането на думи *(Poza и с., 2007*). Употребата на VPA също се свързва с паметови нарушения. АЕМ с невропротективен ефект са LTG и LEV. Затова при възрастни пациенти с когнитивни нарушения е уместно използването на OxCBZ, LTG, LEV и GBP *(Poza и с., 2007).*

Остеопорозата е сериозен проблем при пациентите над 60- годишна възраст, като тя често се свързва с хронични болки по костите и патологични фрактури. PB, PHT и CBZ нарушават метаболизма на Вит. Д, докато за VPA се знае, че активира остеобластите и води до загуба на костно вещество. Поради това се препоръчва при рискови пациенти да се използват по-новите АЕМ, за които се знае, че влияят в по-малка степен на костната тъкан *(Poza и с., 2007)*.

Покачването на телесното тегло също е важен страничен ефект. При по-възрастните пациенти той представлява рисков фактор за много други заболявания - диабет тип II, артериална хипертония, атеросклероза, остеоартикуларни проблеми. Затова АЕМ, които водят до увеличаване на теглото, като VPA, GBP и PGB, в по- лека степен CBZ и OxCBZ, трябва да се избягват. Уместно е използването на по-новите медикаменти като LTG и LEV. За TPM и Felbamate се знае, че понякога водят до редукция на телесното тегло *(Poza и с., 2007)*.

BZD също не се препоръчват поради техния седативен ефект, развиване на зависимоет и поведенчески проблеми *(Poza и с., 2007)*. Употребата на определен АЕМ трябва да бъде съобразен и с влиянието му върху психичния статус на болните. Това важи с особена сила при по-възрастните пациенти, тъй като се знае, че поради придружаващите заболявания, те са по-податливи към психични нарушения. От АЕМ, за които е известно, че водят до психози и депресии, са TPM и TGB, следвани от PB, PHT, в по-лека степен и BZD *(Кузманова, 2016)*

I.6.2. Приложение на АЕМ при пациенти в напреднала възраст

Към т.нар.“класически“ или “първа генерация”АЕМ, се отнасят BZD, CBZ, Clonazepame, ESM, PB, PHT, VPA. Те са широко прилагани и днес, тъй като са с доказана ефективност и с широк спектър на действие, като на практика лечението започва с някой от тях *(Кузманова, 2016)*. За съжаление, ползите при голяма част от тези медикаменти са ограничени от страничните и нежелани ефекти. Например PHT, PB и CBZ увеличават метаболизма на липофилните медикаменти като орални антикоагуланти, антиретровирусни медикаменти, имуносупресантите, антиаритмичните медикаменти и оралните контрацептиви. Известни са някои хронични странични ефекти, наблюдавани при АЕМ, които са ензимни индуктори, като сексуална дисфункция, остеопороза, нарушение в холестеролния профил и кардиологични дисфункции (*Verrotti, 2020*). Друг страничен ефект е потискането на костния мозък, заради което трябва да се избягват при пациенти с хематологични заболявания *(Verrotti, 2020)*. Голяма част от тези нежелани ефекти на първа генерация АЕМ ограничава употребата им при пациенти в напреднала възраст, но въпреки това поради тяхната цена и широк спектър на действие, те все още остават медикаменти на първи избор при лечението на Е *(Baheti и с., 2011, Brodie и с., 2005)*. В края на миналия век започва разработването на нови антиконвулсанти за лечение на Е, обичайно наричани “втора генерация” АЕМ: GBP, LTG, LEV, OxCBZ, PGB, TGB, TPM, Retigabine (RTG), ZNZ, Clobazam, Nitrazepam, Rufinamide, Sulthiam, Stiripentol, Vigabatrin (VGB), Eslicarbazepin *(LaRoche и с., 2004)*. Някои от тях се използват само в определени клинични случаи поради потенциалната им токсчиност или частична ефикасност и не са регистрирани в България (Clobazam, Nitrazepam) *(Национален консенсус, 2020)*. Клинични проучвания, изследващи ефикасността на АЕМ при новодиагностицирана Е показват малки различия по отношение контрола на пристъпите между първата и втора генерация антиконвулсанти *(Kwan и с., 2000)*. Смята се, че втората генерация АЕМ имат по-добри фарамакологични качества и различен профил на НЛЕ, които ги правят по-подходящи при пациенти в напреднала възраст с Е *(French и с., 2004, Potschka, 2013)*. Съществуването на различни алтернативи за лечение е благоприятно поради различния характер на епилептичните пристъпи и синдроми, и индивидуалните характеристики на пациентите *(Potschka, 2013)*.

I.6.2.1. Класически АЕМ:

I.6.2.1.1. CBZ е медикамент на избор при фокални епилепсии с/без тонично-клонични пристъпи. В терапевтични концентрации CBZ блокира волтажнозависимите НК и така

предотвратява продължителните репетитивни невронални разряди *(Czapinski u c., 2005, Macdonald, 1995, Mantegazza u c., 2010)*. CBZ стимулира глутамат декарбоксилазата, като повишава синтеза на GABA и действа на GABA рецепторите, подобрявайки навлизането на хлорни йони. Освен GABA-ергични, има и антиглутаматергични ефекти, като блокира NMDA- рецепторите, модулира моноаминовите и ацетилхолинови рецептори *(Granger u c., 1995)*. Смята се за стабилизатор на настроението *(Gates, 2000, Schmitz, 2005).* От страничните му действия най-важното е, че е мощен индуктор. CBZ индуцира чернодробните ензимни системи на cytochrome P450 и UDPglucuronyl transferase, с което се активира разграждането на медикаментите, метаболизиращи

се по тези механизми *(Verellen et. al. 2011, Brodie et al., 2007, Rowan et al., 2005)*. Взаимодействието му с други медикаменти, може да доведе до електролитен дисбаланс (хипонатриемия) и чернодробна недостатъчност *(Кузманова, 2016)*. НЛЕ включват замаяност, световъртеж, уморяемост, неясно виждане, когнитивни нарушения, периферна невропатия, атаксия и остеопения, реакции на сръхчувствителност, напр. кожен обрив, както и хепатотоксичност *(Schmitz, 200, Кузманова, 2016)*.

I.6.2.1.2. PHT е одобрен за лечение на фокални епилепсии с/без тонично-клонични пристъпи, с възможност за бърза титрация и интравенозно приложение. Терапевтични концентрации на PHT потискат репетитивни невронални разряди чрез блокада на

волтажнозависимите НК *(Czapinski u c., 2005, Mantegazza u c., 2010)*. PHT потенцира GABA- медиацията и взаимодейства с GABA- рецепторите, но потенцирането е по-слабо от това на барбитуратите и BZD *(Perucca, 2006)*. Поради тесния терапевтичен прозорец на PHT и различията в индивидуалното съотношение серумна концентрация - доза, е препоръчително

мониториране на нивото на медикамента няколко седмици след включването му *(Perucca, 2006)*. PHT има относително висок потенциал за междулекарствени взаимодействия. Нежеланите лекарствени ефекти са хирзутизъм, загрубяване на лицето и хипертрофия на гингивите, когнитивни нарушения, атаксия, анемия, умора *(Mathur u c., 2010)*. Други НЛЕ включват синдром на Stevens-Johnson и токсичната епидермална некролиза, кръвна дискразия, хепатотоксичност, мултиорганна хиперсензитивност, енцефалопатия при хронична употреба, вкл. и симптоми на деменция, което го прави слабо приложим за лечение при по-възрастни *(Verellen u c., 2011)*.

I.6.2.1.3. ESM е одобрен изключително за лечение на абсанси; не е одобрен за лечение на генерализирани тонично-клонични пристъпи, миоклонични или фокални пристъпи. Следователно той не е приложим в изследваната възрастова група.

I.6.2.1.4. VPA е широкоспектърен AEM с ефикасност при абсанси, миоклонични пристъпи, ФП, двустранни тонично-клонични пристъпи. Предполагат се три различни механизма на действие: инхибиторен ефект върху волтажнозависимите НК; подтискане на Т-тип калциеви потоци в първично аферентни неврони; влияние върху таламокортикалните кръгове, като блокират Т- тип СаК, което обяснява ефикасността му при АбП *(Perez-Reyes, 2003)*. VPA е по-слабо ефективен при лечение на ФП с нарушение а съзнанието *(Mattson u c., 1993)*. Високото свързване със серумните протеини на VPA и инхибиторният ефект върху чернодробната ензимна активност може да предизвикат клинично значими междулекарствени взаимодействия *(Perucca, 2006)*. Често наблюдавани НЛЕ са увеличаване на телесното тегло, гадене, косопад, когнитивни нарушения, тремор *(Poza, 2007)*, синдрома на овариална поликистоза, хирзутизъм. Потенциалните по-тежки НЛЕ от лечението с VPA са подобната на синдром на Reye форма на хепатотоксичност, панкреатит, хиперамонемична енцефалопатия (по-често при пациенти с интелектуален) *(Gates, 2000)*, мултиорганна хиперсензитивност, хипотермия *(Britton u c., 2011, Levy u c., 2002)*. Фармакокинетичните взаимодействия ограничават приложението на медикамента при по-възрастни пациенти.

I.6.2.1.5. BZD и PB: PB е одобрен за лечение на генерализирани тонично-клонични пристъпи и ФП. Метаболизира се изключително от чернодробните ензими и може да активира метаболизма на други AEM *(Salinsky u c., 2003)*. PB има дълъг период на полуживот с продължителност няколко дни. Най-честите НЛЕ са седацията и когнитивните нарушения *(Gates, 2000)*. В условията на спешност бързото интравенозно приложение може да предизвика хипотензия и подтискане на дишането *(Salinsky u c., 2003)*. Поради значителните паметови нарушения, риска от остеопороза и фармакокинетичните взаимодействия с други лекарства PB е неприложим като медикамент на избор за пациенти в напреднала възраст. Clonazepam се използва като допълнителна терапия при лечението на синдрома на Lennox-Gastaut, миоклоничните пристъпи и понякога при абсансите. Основните НЛЕ на clonazepam са седацията и когнитивните нарушения. Потенциална тежка реакция е неконвулсивен status epilepticus *(Sigel u c., 2011)*.

I.6.2.2. Нови антиепилептични медикаменти:

I.6.2.2.1. GBP и PGB са габапентиноиди, одобрени като добавъчна терапия при ФП с или без генерализирани тонично-клонични пристъпи *(LaRoche u c., 2004)*, употреба им включва и лечение на невропатна болка. GBP и PGB се свързват и намаляват експресията и активността на alpha (22)-delta субединиците на волтажнозависимите L-, P/Q-, и N- тип CaK и така редуцират зависимото от N- и P/Q каналите освобождаване на някои невротрансмитери *(Bialer u c., 2010, Taylor u c., 2007)*. GBP се екскретира непроменен с урината, няма чернодробен метаболизъм и има слаби междулекарствени взаимодействия *(Britton u c., 2011)*. Тъй като не се включва в чернодробните ензимни системи, GBP е подходящ при пациенти с чернодробни заболявания *(Кузманова, 2016)*. Предвид бъбречната елиминация на медикамента, при пациенти с умерена до тежка бъбречна недостатъчност дневната доза трябва значително да бъде намалена *(Lacerda u c., 2006)*. Въпреки че потенциалът за фармакокинетични взаимодействия на GBP е минимален, могат да възникнат фармакодинамични взаимодействия с други медикаменти с въздействие върху ЦНС, особено при пациенти в напреднала възраст *(Perucca, 2006)*. Основните НЛЕ са атаксия, увеличаване на телесното тегло, замаяност и отпуснатост *(Baulac u c., 1998, Gates, 2000, Leppik, 2001, McBride et al., 2002, Rowan et al., 2005)*. PGB се свързва с алфа- 2-делта-1 субединица на волтаж-зависимите калциеви канали в централната нервна система. Не са известни фармакокинетични междулекарствени взаимодействия на PGB *(Britton u c., 2011)*. PGB предизвиква следните НЛЕ: сънливост, замаяност, атаксия и уморяемост *(Zaccara u c., 2006)*, покачване на телесното тегло, отоци *(Bialer u c., 2007, Leppik, 2001, Poza, 2007, Rowan et al., 2014, Rudzinski et al., 2011, Wieshmann et al., 2013)*.

I.6.2.2.2. LTG се прилага като моно- или комбинирана терапия при всички видове E, в някои случаи може да активира миоклоничните пристъпи. Ефективността му е сравним с този на VPA, но без неговите странични действия *(Божинова u c., 2002, Verrotti u c., 2007)*. По отношение на ФП с/без увреда на съзнанието, ефикасността му е сравнима с тази на CBZ, но е с по-добра поносимост *(Brodie at al, 1999, Leppik, 2001, Rowan et al. 2005)*. LTG се използва като стабилизатор на настроението *(Gates, 2000, Schmitz, 2006)*. LTG е блокер на НК, което води до пресинаптичното освобождаване на glutamate *(Liow u c., 2007, Garnett u c., 2009)*. LTG се метаболизира чрез конюгация в черния дроб и метаболитите се екскретират с урината. Елиминацията на LTG и серумните

концентрации се влияят значително от медикаменти, които са индуктори или инхибитори на ензимните пътища на UGT *(Garnett u c., 2009)*. LTG може да доведе до сериозни системни реакции на хиперсензитивност, като синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза *(Garnett u c., 2009)*. Други НЛЕ са сънливост, замаяност, атаксия, неясно виждане, гадене и удължаване на P-R интервала *(Levy u c., 2002)*. При по-възрастни пациенти е уместно по-бавното му въвеждане и приложение на по-ниски дози.

I.6.2.2.3. OxCBZ е структурно свързан с CBZ, одобрен е като моно- и политерапия при деца и възрастни с фокална Е *(LaRoche u c., 2004)*. Подобно на CBZ, потенцира блокадата на волтажнозависимите НК, което води до стабилизация на невроналната мембрана, подтискане на репетитивните невронални разряди *(LaRoche u c., 2004)*. Медикаментът има мощна антиепилептична активност, широк спектър на действие и добра поносимост *(Кузманова, 2016)*. По отношение на фокалната Е, ефикасността му е сравнима с тази на CBZ *(Brodie u c., 2007)*. Съществуват данни за активация на пристъпи и поява на нов тип пристъпи при пациенти с генерализирана епилептиформена активност в ЕЕГ *(Vendrame u c., 2007)*. OxCBZ се абсорбира напълно и има бързо и пълно разграждане до активния метаболит (10,11-dihydro-10hydroxycarbamazepine, познат като monohydroxy-derivative или MHD), на когото основно се дължи антиконвулсивния ефект на медикамента *(Bialer u c., 2007)*. Най-честите НЛЕ при прием на
OxCBZ са замаяност, атаксия, двойно виждане, когнитивни нарушения и гадене *(Кузманова, 2016, Weintraub u c., 2007)*, хипонатремия и левкопения *(Acharya et al., 2014, Poza, 2007)*.

I.6.2.2.4. TPM е мощен АЕМ с широк спектър на действие, одобрен за монотерапия при лечението на фокални и генерализирани ЕП *(Национален консенсус, 2020, Velioglu u c., 2005)*. Той е сравним по отношение на ефикасността си при идиопатична генерализирана Е с валпроат *(Brodie et al., 2007)*. TPM има няколко фармакологични ефекта, допринасящи за антиконвулсивната му активност. Той подтиска продължителните репетитивни невронални разряди при терапевтични дози като има зависим от концентрацията ефект при подтискане на волтажнозависимите натриеви потоци *(Bialer u c., 2010)*. TPM повишава GABA- медиирания хлорен инфлукс и потенцира GABA-предизвиканите вътреклетъчни потоци in vitro *(Perucca u c., 1996, White u c., 1997)*. Около 70% от TPM се екскретира непроменен с урината. При пациенти с умерена и тежка бъбречна недостатъчност, трябва да се предписват по-ниски дози *(Кузманова,*

2016). Въпреки, че само 30% се метаболизира в черния дроб, при пациенти с чернодробна недостатъчност, клирънсът също може да бъде намален. При пациенти с тежка чернодробна увреда, дозата трябва да бъде умерено намалена. TPM не повлиява съществено плазмените концентрации на другите антиконвулсанти *(Johannessen, 2010)*. НЛЕ включват уролитиаза, която е съобщена при 1.5% от пациентите в клинични проучвания *(Shorvon, 1996)*. Наблюдават се замаяност, атаксия, сънливост, и когнитивни нарушения. От когнитивните нарушения са описани намалена концентрация, краткотрайна памет и вербална флуидност *(Schmidt, et al., 2011)*. Други лекарствени ефекти са анорексията, загуба на телесно тегло и парестезии *(Кузманова, 2016)*, метаболитна ацидоза, олигохидроза, хипертермия, остра глаукома, хиперамонемична енцефалопатия *(Shorvon, 1996)*. Поради профила на НЛЕ, той не е подходящ за медикамент на първи избор за тази възрастова група *(Acharya et al., 2014, Bootsma et al., 2008, Eddy et al., 2011, Poza, 2007)*.

I.6.2.2.5. TGB е индициран за лечение на фокална Е *(Захариев и с., 2012, LaRoche и с., 2004)*. TGB е потенциален инхибитор на обратно захващане на GABA в невроните и глията като селективно и обратимо се свързва с GAT-1, транспортер на обратния захават на GABA *(Perucca E. и с., 1996)*, което повишава синаптичната концентрация на GABA и най-вероятно е основата на антиепилептичната му активност при ФП *(Adkins и с., 1998)*. TGB се метаболизира изключително в черния дроб, но няма индуциращо или инхибиращо действие по отношение на чернодробната ензимна активност *(Кузманова, 2016)*. TGB е свързан в 96% с плазмените протеини, но не са установени значими междулекарствени взаимодействия на базата на конкуриране за изместване от местата за белтъчно свързване *(Кузманова, 2016)*. TGB притежава НЛЕ с потенциално засягане на ЦНС - объркаост, замаяност, умора, сомнолентност, както и промени в поведението *(Britton и с., 2011, Levy и с., 2002)*, което ограничава приложението му при повъзрастни пациенти *(Poza, 2007)*.

I.6.2.2.6. LEV е показан за лечение на ФП *(Димова и с., 2010, Leppik, 2002)*, миоклонични пристъпи, асоциирани с ювенилна миоклонична епилепсия и генерализирани тонично-клонични пристъпи, асоциирани с ИГЕ *(LaRoche и с., 2004)*. Сравним е по ефикасност с CBZ по отношение на новооткрита Е и е с по-добра поносимост *(Brodie at al., 2007)*. Той се свързва към SV2A протеин, който е наличен в синаптичната цепка и е представен широко в главния мозък *(Stahl, 2004)*. Функцията на SV2A е непълно изяснена, въпреки че съществуват данни за ролята му при освобождаването на Са- зависими невротрансмитери и модулиране на екзоцитозата

на невротрансмитери, съдържащи се във везикулите *(Stahl, 2004)*. Впоследствие Lee и съавт. съобщават, че е възможно LEV да модулира пресинаптичните P/Q- тип волтажнозависими калциеви и калиеви канали, което води до намалено освобождаване на glutamate *(Lee и с., 2009)*. Доколкото LEV се екскретира предимно с урината, дозата трябва да бъде адаптирна при пациенти с бъбречна недостатъчност *(Кузманова, 2016)*. LEV не влияе върху активността на чернодробните ензими и има ниска степен на свързване със серумните протеини, и в общи линии не е свързан с фармакокинетични лекарствени взаимодействия *(Leppik, 2002)*. LEV притежава благоприятен фармакокинетичен профил с ниска степен на тежка токсичност. Неговата химична молекула е сходна с тази на пирацетам, което го прави добре приложим при възрастни пациенти, но е възможно е да провокира неспокойствие, промени в настроението и агресивни прояви *(Bootsma и с., 2008, Brodie и с., 2007, Eddy и с.., 2011, Lyseng-Williamson, 2011, Wieshmann и с., 2013)*. Имайки предвид тези характеристики на LEV, той в най-голяма степен се приближава до идеалния АЕМ за момента.

I.6.2.2.7. LCM е одобрен за добавъчно лечение при фокална Е. Той представлява модифицирана аминокиселина, която действа като антагонист на алостеричното място за свързване на glycine в NMDA рецептора, намалявайки glutamate- медиираната свръхвъзбудимост на невроните. Така LCM селективно засилва бавната инактивация на НК *(Doty и с., 2007)*. Фармакокинетични изследвания показват бъбречна екскреция, минимално свързване с плазмените протеини и липса на клинично значими междулекарствени взаимодействия *(Beydoun и с., 2009, Bialer и с., 2007)*. LCM притежава минимален потенциал за междулекарствени взаимодействия и е подходящ при пациенти с друга комедикация. НЛЕ включват артралгия, атаксия, неясно виждане, двойно виждане, замаяност, гадене, тремор, повръщане и абнормности в сърдечната проводимост *(Кузманова, 2016 Harris и с., 2009)*. В одобрената от FDA характеристика на продукта съществува предупредеждение за повишено внимание при употреба от пациенти с предходно удължаване на PR интервала, други известни абнормности в сърдечната проводимост (напр. I и II степен AV блок) и такива с тежки кардиологични заболявания като миокардна исхемия и сърдечна недостатъчност *(Beydoun и с., 2009)*, което налага повишено внимание при употребата на този медикамент при пациенти с Е в напреднала възраст *(Husain et al.2012,, Rudzinski et al., 2011, Wechsler et al., 2014)*.

I.6.2.2.8. RTG е показан като добавъчна терапия при фокална Е. RTG действа на невроналната активност по различен от другите налични АЕМ начин, като отваря KCNQ/Kv7 калиевите канали *(Ben-Menachem, 2007, Brown u c., 2009, Rogawski, 2006, Rogawski u c., 2008)*. RTG се метаболизира в черния дроб, чрез N-глюкуронидация и ацетилиране, без въвличане на системата на cytochrome P450 и се екскретира почти напълно (84%) от бъбреците *(Ferron u c., 2002)*. НЛЕ са основно от засягане на централната нервна система и са дозо-зависими *(Porter u c., 2007)* - найчесто се наблюдава сънливост, замаяност и световъртеж, обърканост и неясен говор, порядко тремор, паметови нарушения, нарушения на походката и диплопия, възможни са психични нарушения и затруднения в уринирането *(Plosker u c., 2006)*. През 2013 г. FDA предупреждава, че RTG може да причини депигментация на кожата и ретината. Съобщавани са зрителни нарушения, като стесняване на зрителното поле, загуба на централно зрение и намалена зрителна острота. Установена е и специфична форма на макулно нарушение с характеристики на вителиформена макулопатия, което силно ограничават употребата на медикмента и той е изтеглен от аптечната мрежа.

I.6.2.2.9. Eslicarbazepine acetate (ESL) е нов АЕМ за лечение на ФП. Есликарбазепин ацетат и неговите метаболити стабилизират неактивираното състояние на волтажзависимите натриеви канали. Най-честите НЛЕ са замайване, сомнолентност, гадене или повръщане; главоболие, диария, двойно виждане, затруднена концентрация, умора, кожен обрив, изтръпване или мравучкане по дланите и ходилата *(Кузманова, 2016)*. Хипонатриемия се съобщава като нежелана лекарствена реакция при по-малко от 1% от пациентите. При клинични проучвания с есликарбазепин ацетат се наблюдава удължаване на PR-интервала и
не се препоръчва при пациенти с тежко чернодробно увреждане *(Rudzinski et al., 2011)*.

I.6.2.2.10. Brivaracetam (BRV) е нов АЕМ, е показан като допълваща терапия при лечението на парциални пристъпи със или без вторична генерализация при възрастни, юноши и деца на възраст над 4 години с епилепсия. Той е 4 *R* -пропилов аналог на антиконвулсанта леветирацетам. Действа различно от повечето АЕМ. Смята се, че действа чрез свързване със синаптичен везикул гликопротеин 2А (SV2A), подобно на LEV, но с 20
пъти по-голям афинитет. Най-честите неблагоприятни ефекти включват сънливост, световъртеж , гадене и повръщане *(Rogawsky, 2016)*.

I.6.2.2.11. Rufinamide е показан за лечение на синдром на Lennox-Gastaut, в клинични проучвания е установена умерена ефикасност при ФП *(Brodie u c., 2009)*. Разгражда се чрез ензимна хидролиза, процесът е независим от пътищата на cytochrome p450; екскретира се чрез урината *(Bialer u c., 2007)*. Най-честите НЛЕ, свързани с прием на rufinamide са сънливост, замаяност, гадене, двойно виждане, и атаксия. Медикаментът е контраиндициран при пациенти със синдром на скъсен QT интервал (~34%) *(Brodie u c., 2009)* и употребата му при повъзрастните пациенти е значително ограничена.

I.6.2.2.12. VGB е показан при рефрактерни ФП с нарушение на съзнанието, инфантилни спазми и инфантилни спазми при туберозна склероза *(Bialer u c., 2007)*. Той се свързва необратимо и дезактивира GABA-T, който е метаболизиращ ензим за GABA *(Willmore u c., 2009)*. VGB се елиминира чрез урината, подлежи на минимално ензимно разграждане. Дозата трябва да бъде адаптирана в случаи на бъбречна недостатъчност. Най-важният и лимитиращ приложението му НЛЕ е прогресивното двустранно концентрично стеснение на зрителните полета *(Wild u c., 2009)*. Други НЛЕ включват сънливост, атаксия, психиатрични, анемия, невропатия, увеличаване на телесното тегло и отоци *(Willmore u c., 2009)*. При възрастни пациенти се избягва приложението на VGB.

I.6.2.3. АЕМ, нерегистрирани в България

I.6.2.3.1. ZNZ е показан при фокална Е и някои генерализирани Е като миоклонични пристъпи при идиопатична и прогресираща миоклонична Е и синдром на Lennox-Gastaut *(Peters u c., 1993)*. Може да увеличи серумните концентрации на PHT и CBZ и е свързан с увеличен риск от нефролитиаза *(Leppik, 2002)*. Най-честите НЛЕ са атаксия, гадене, когнитивни нарушения, сънливост, напрегнатост, възбудимост и анорексия *(Leppik u c., 2002)*. По данни от няколко проучвания при пациенти над 65 годишна възраст, той е добре поносим и без допълнителни странични действия *(Romigi et al., 2015)*.

I.6.2.3.2. Felbamate е АЕМ с широк клиничен спектър, показан е като моно- и политерапия при фокална Е и синдром на Lennox-Gastaut. Той е свързани с повече от един механизъм на антиепилептично действие *(Graves, 1993).* Kaufman и съавт. определят риска от апластична анемия като 209 на 1 милион, съществува и риск от тежка хепатотоксичност *(Kaufman u c., 1997)*, поради което се използва в ограничени случаи *(Rudzinski et al., 2011)*. По-честите НЛЕ

включват инсомния, анорексия, гадене, отслабване на тегло и психиатрични усложнения *(French u c., 1999)*.

В заключение може да се отбележи, че нито един от съвременните АЕМ не е показало по-добра ефикасност спрямо класическите антиконвулсанти за лечение на новооткрити фокални и генерализирани тонично-клонични пристъпи. При лечението на пациенти с Е в напреднала възраст с най-добър фармакокинетичен профил са LEV, GBP и PGB *(Ferrendelli, u c., 2003, Rowan u c., 2005)*, следвани от OxCBZ и LTG *(Bill u c., 1997, Giorgi u c. 2001, Rowan u c., 2005,)*, чието по-изразено свързване със серумните протеини и чернодробен метаболизъм ги прави склонни към лекарствени взаимодействия, макар и в лека степен. Освен това тези АЕМ са с благоприятен когнитивен профил, не предизвикват остеопороза, с изключение на GBP и PGB, не покачват телесното тегло. Тези техни характеристики ги правят подходящи за медикамент на първи избор при възрастни пациенти *(Poza, 2007)*. Идеалният АЕМ трябва да е широкоспектърен, за да контролира различните видове ЕП; да не взаимодейства или да взаимодейства в минимална степен с други лекарства, да има широк терапевтичен прозорец, да няма или да води до минимални когнитивни нарушения, да има дълъг полуживот, за да позволява евентуални пропуски в приема. Медикаментите от новото АЕМ поколение съвместяват част от тези качества *(Tanaka u c., 2013)*. Независимо, че повечето от „новите АЕМ“ са сравними по ефикасност със „старите АЕМ“, те не ги превъзхождат по отношение на продължителността на безпристъпния период *(Schmidt, 2011)*. Schmidt посочва, че независимо от големия брой по-нови лекарствени препарати, при около 30-40% от пациентите, се касае за резистентна на лечение Е. Независимо от това се смята, че две трети от възрастните пациенти с новооткрита Е, които започват прием на „нов“ АЕМ, ще имат ремисия по отношение на ЕП *(Brodie et al., 2007)*.

I.6.3. Хирургично лечение

При пациенти с Е в напреднала възраст по-рядко се предприема хирургично лечение. При тях АЕМ по-често имат добър ефект по отношение на ЕП, медикаментозно резистентната Е е по-рядка, по-възрастните болни са с повече придружаващи заболявания, увеличаващи риска при хирургична интервенция *(Stefan, 2011)*. Независимо от това темпорална

лобектомия се извършва и на възрастни пациенти с начало на пристъпите в по-ранна възраст, като се докладва малко по-висок риск от повторни ЕП, в сравнение с пациентите в млада възраст *(Acharya et al., 2014)*. В клинично проучване Grivas проследява 52 пациента на възраст 5071 години, като 71% от тях са свободни от пристъпи за продължителен период след хирургичната интервеция. Няма разлика в резултата между пациентите над 50 годишна възраст и тези над 60 години. Усложнения общо за двете групи са възникнали при 7,7% (дълбока венозна тромбоза, интрацеребрална хеморагия, пневмония, малък исхемичен инсулт), 3,8% са с остатъчен неврологичнен дефицит *(Grivas u c., 2006)*. В малко ретроспективно проучване на седем пациенти на възраст между 60 и 76 години, Acosta и сътр., установяват, че четири от тях са без пристъпи. Не са съобщени усложнения *(Acosta u c., 2008)*. **I.7. Заключение и изводи от литературния обзор:**

I.7.1. Заключение:

Е при пациентите в напреднала възраст е важен и нарастващ проблем. Клиничните прояви и етиологичните фактори са различни от тези при по-младите пациенти. Диагнозата може да представлява предизвикателство поради нетипичното протичане, специфичната диференциална диагноза, психосоциалните фактори, коморбидността, вкл. когнитивните дисфункции и често неспецифичните резултати при рутинните изследвания. Лечението трябва да бъде съобразено с промените във фармакокинетиката и фармакодинамиката на АЕМ, повишената чувствителност на пациентите към страничните ефекти на медикаментите, лекарствените взаимодействия.

I.7.2. Изводи от литературния обзор:

1. Епилепсията е често срещано неврологично заболяване в напреднала възраст (около 12%), на трето място след МСБ и деменцията. В тази възрастова група мозъчният инсулт е най-честата причина за новооткрита Е.

2. При пациенти над 65 години епилепсията е потенциално животозастрашаваща и е свързана с два до три пъти по-голям риск от летален изход, в сравнение с останалата популация. Епилептичен статус може да завърши със летален изход при до 50% от пациентите.

3. Е при възрастни често започва и протича атипично, и много други състояния могат да имитират ЕП. Най-честа е темпоралната Е, следвана от фронталната Е, като най-честата клинична изява са ФП с нарушение на съзнанието.

4. При диференциалната диагноза на епизоди със загуба на съзнание при възрастни трябва да се отчитат придружаващите заболявания, както и приеманите за тях лекарства.

5. При започване на лечение е необходимо да се отчитат и промените във функционирането на отделните органи и системи, които неминуемо възникват с напредването на възрастта. От наличните антиепилептични средства, изглежда само GBP и PGB не се влияят от ензимна индукция или инхибиция и серумните им концентрации не се променят в резултат на лекарствени взаимодействия.

6. С подходящо лечение пациентите с Е в напреднала възраст по-често достигат ремисия по отношение на ЕП. Лечението по правило остава до края на живота. При избора на АЕМ особено внимание трябва да се обърне на НЛЕ и потенциалните лекарствени взаимодействия.

7. Медикаменти на първи избор при пациенти в напреднала възраст са LEV, GBP и OxCBZ. LTG, LEV и OxCBZ са сравними по ефикасност с CBZ по отношение на фокалната Е и са с по-добра поносимост.

8. Е може да има съществено физическо и психологическо въздействие в напреднала възраст, което има значителен отрицателен ефект върху качеството на живот на пациентите.

9. С нарастване на продължителността на живот ще нараства пропорционално и количеството на засегнати от Е пациенти, което ще увеличи и необходимостта от допълнителни ресурси в здравеопазването.

10. В България липсва системно изследване на пациенти с Е в напреднала възраст: етиологични фактори, протичане на заболяването, анализ на резултатите от неврофизиологичните методи за диагностика и проследяване, както и резултатите от лечението с различни АЕМ.

II. ГЛАВА ВТОРА

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

I.1. Цел:

Цел на настоящото изследване е да се установи значението на неврофизиологичните методи за диагностика, мониториране на лечението, и особеностите на клиничните характеристики при пациенти с Е в напреднала възраст.

I.2. Задачи:

I.2.1. Да се определи връзката между резултатите от електрофизиологичните (ЕЕГ и видео-ЕЕГ), невропсихологичните и невроизобразяващи изследвания с клиничните характеристики на пациентите (етиология, давност на заболяването, вид и честота на ЕП).

I.2.2. Да се изясни зависимостта между резултатите от проведените електрофизиологични изследвания и вида (класически и нови) и броя на приеманите АЕМ.

I.2.3. Да се изследва влиянието на проведената в миналото антиепилептична терапия върху клиничния ход на заболяването и резултатите от неврофизиологичните изследвания.

I.2.4. Да се оцени влиянието на най-честите придружаващи заболявания върху резултатите от неврофизиологичните изследвания и честотата на ЕП.

I.2.5. Установяване наличието на когнитивни нарушения, както и връзката им със заболяването, клиничните характеристики и приеманите АЕМ.

III. ГЛАВА ТРЕТА

КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

I. Клиничен контингент

Настоящето проучване е проведено в УМБАЛНП „Св. Наум“, гр. София, в периода от януари 2014 г. до януари 2019г. Изследвани са както хоспитализирани, така и амбулаторно проследявани пациенти от всички клиники. От селектираните общо 545 болни с уточнена диагноза епилепсия, в изследването са включени 297 пациенти на възраст над 65 години и 193 лица на същата възраст без Е. Подборът на пациентите, които отговарят документално на критериите, е осъществен по реда на тяхното явяване в клиниката - по време на стационарно лечение или при посещение за контролен преглед и консултация. Извършени са ЕЕГ на всички участници - първоначално ЕЕГ и контролни ЕЕГ- изследвания. Видео-ЕЕГ е проведено при 27 пациенти от изследваната група. При всички пациенти тежестта на когнитивни нарушения е установявана със скалата Mini-Mental State Examination (резултат

≥ 19), използвана като скринингов тест за общ когнитивен капацитет. Специализирани невропсихологични тестове са проведени на 123 пациенти с Е на възраст над 65 години и на 78 пациенти без Е в същата възрастова група. Пациентите са групирани по социодемографски и клинични критерии. При подбора на пациентите са взети под внимание добрата комуникативност и грамотност, както и наличието на когнитивни нарушения и/или на умствена изостаналост. Всички процедури, свързани с проучването, са провеждани в съответствие с изискванията за Добра клинична практика. На всички участници в началото е разяснена целта на проучването, предоставена е „Информация за участници в изследването, одобрена от Местната комисия по етика към МБАЛНП „Св. Наум“, гр. София и всички са дали писмено информирано съгласие за доброволно участие в проучването (Приложение №1). **I.1**. Включващи критерии:

I.1.1. Възраст над 65 години

I.1.2. Наличие на поне два непровокирани ЕП

I.1.3. Давност на епилептичното заболяване повече от 1 година

I.1.4. Лечение с един, два, три или повече АЕМ, и без промяна на антиепилептичната терапия през последните 3 месеца. Включени са пациенти, приемащи CBZ, VPA, OxCBZ, TPM, LEV, LTG, PGB, GBP, LCM.

I.1.5. Желание за съдействие на пациента и дадено писмено информирано съгласие.

I.2. Изключващи критерии:

I.2.1. Злоупотреба с алкохол, медикаменти и наркотични вещества;

I.2.2. Тежко или прогресиращо соматично и неврологично заболяване;

I.2.3. Психично заболяване, вкл. диагностицирани разстройства на настроението и емоциите;

I.2.4. Тежък дементен синдром, верифициран с тестове за когниция (MMSE<19);

I.2.5. Употреба на психотропни медикаменти, вкл. антипсихотици, антидепресанти, хипнотици и анксиолитици;

I.2.6. Епилептичен пристъп през последните 24 часа преди неврофизиологичното и невропсихологичното изследване.

II. Методи:

За целта на проучването бяха използвани следните методи:

II.1. Клинични методи

II.1.1. Снемане на подробна анамнеза от пациентите и техните близки.

II.1.1.1. Социодемографски данни – пол и възраст.

II.1.1.2. Клинични данни – начало и давност на заболяването, етиология на Е, вид и честота нта ЕП, приемани в миналото АЕМ (вид и брой), настоящо АЕЛ (моно- или политерапия, вид и брой на АЕМ), наличие на минали и придружаващи заболявания (неврологични, психични и соматични), наличие на когнитивни нарушения.

II.1.2. Снемане на соматичен и подробен неврологичен статус.

II.2. Документален анализ:

Беше проведен ретроспективен преглед на медицинска документация (предишни епикризи, етапни епикризи, консултации) с цел изучаване хода на заболяването, проведени лабораторни, електрофизиологични и невроизобразяващи изследвания (ЕЕГ, КТ или МРТ на главен мозък), резултати от предишно лечение.

II.3. Неврофизиологични методи:

Бяха използвани следните неврофизиологични методи: ЕЕГ (първоначално и контролно) и видео- ЕЕГ. Видео- ЕЕГ беше проведено при 27 пациенти в напреднала възраст, при които имаше нужда от диагностична верификация на пристъпите. Съобразно резултатите от ЕЕГ- изследванията пациентите бяха разделени в две групи: пациенти в напреднала възраст с Е (n=297) и контролна група от пациенти в напреднала възраст без Е (n=193).

II.4. Невропсихологични методи: използвани са невропсихологични тестове, които прилагаме в рутинната ежедневна клинична практика. Пълната батерия от използваните невропсихологични тестове е проведена при 123 пациенти. Тестовете са групирани в две основни групи: за памет и селективно внимание, и за общ когнитивен капацитет и вербална флуидност.

III.4.1. Скалата Mini-Mental Scale Examination (MMSE) е най-често използвания скринингов тест за оценка на общото когнитивно функциониране в клинични условия. Тя се прилага за бърза количествена оценка на когнитивните нарушения и е особено полезна за оценка на когнитивните промени при пациенти с деменция и за проследяване на терапевтичния отговор. Скалата MMSE се състои от 11 въпроса и задачи, отразяващи основните когнитивни сфери: ориентация, памет, внимание, език и реч, конструктивен праксис, с максимален общ бал 30 точки *(Райчева, 2013).*

III.4.2. Isaac ‘s Test оценява вербалната флуидност (VF) – извличане от семантичната памет при значително екзекутивно натоварване, тъй като изисква генериране на думи от определени семантични категории за 15 сек. Този тест е сред няколкото скринингови метода, които са чувствителни за най-ранни когнитивни маркери на развиващ се дементен процес. Максималният общ бал при Isaac ‘s Test е 40 точки *(Райчева, 2013).*

III.4.3. Тестът „Заучаване на 10 думи по Лурия” е широко използван като съществен компонент на батерии за установяване на когнитивен дефицит в клиничната практика и спомага за извличане на достоверна информация за когнитивен дефицит. Тестът предоставя възможност за оценка на степента на нарушенията във вербалната памет и оценява трите основни паметови процеса: запомняне, възпроизвеждане и задържане *(Aversi-Ferreira, 2019).*

III.4.4. Тестът на Stroop служи за изследване на селективното внимание и инхибиторния контрол като част от екзекутивните функции. Във версията на Golden, която е най-често използвана, стимулите са разпределени в три групи с различни цветове. Тестът е с доказана валидност и много добра надеждност *(Ivnik,1996).*

Събраните данни от анамнезата, клиничното изследване и ретроспективното проучване на медицинската документация са отразени в изработен за нуждите на изследването клиничен фиш на пациента с цел по-пълно и системно събиране на информацията (Приложение №2).

II.5. Статистически методи:

Извършен е описателен анализ с помощта на групоровки по един или няколко признака и обобщаващи стойности - средна стойност, стандартно отклонение. Данните са въведени и обработени със статистическия пакет SPSS 13.0, STATISTICA 8.0 за Windows и Excel. За

ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе прието $p<0.05$. Бяха приложени следните методи:

II.5.1. Дескриптивен анализ – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване.

II.5.2. Графичен анализ – за визуализация на получените резултати.

II.5.3. Непараметричен тест на Колмогоров-Смирнов – за проверка на разпределение за нормалност.

II.5.4. Непараметричен тест на Mann-Whitney – за проверка на хипотези за различие между медианите на две независими извадки.

II.5.5. Непараметричен Wilcoxon signed-rank test - за проверка на хипотези. Използва се като заместител на Student's T- test.

II.5.6. Student's T- test – за проверка на хипотези за различие между средните стойности на две независими извадки.

II.5.7. Корелационен анализ - за количествена оценка на зависимостта между изследваните признаци (корелационни коефициенти на Pearson и Spearman).

IV. ГЛАВА ЧЕТВЪРТА

РЕЗУЛТАТИ

I. Клиничен контингент.

I.1. Основно разпределение на групите пациенти: За целите на проучването клиничният контингент е разпределен по следните признаци:

I.1.1. Давност на Е. Според давността на заболяването пациентите са разпределени в две групи: пациенти с давност на заболяването под 10 години и пациенти с давност на заболяването над 10 години.

I.1.2. Вид на Е (етиология - в съответствие с Международната класификация на епилепсиите от 1989 г. и Националния консенсус за лечение на епилепсия от 02.2020г.): генетична, с неизвестна причина и структурно/метаболитна (посттравматична, съдова, след операция за обемен процес, поствъзпалителна, мезиална глиоза) епилепсия.

I.1.3. Вид на ЕП (в съответствие с Международната класификация на епилептичните пристъпи от 1981 г и Националния консенсус за лечение на епилепсия от 02.2020г.): ФП с/ без увреда на съзнание, ФП с еволюция към двустранни тонично-клонични пристъп (ДТКП) и първично генерализирани пристъпи.

I.1.4 Средна честота на ЕП през последните 6 месеца: без пристъпи, с неизвестана честота, пациенти с до 1 пристъп месечно, пациенти с 2 до 3 пристъпа месечно, пациенти с над 3 пристъпа месечно.

I.1.5. Брой приемани АЕМ: пациенти, приемащи 1, 2, 3 или повече АЕМ.

I.1.6. Вид АЕМ: класически (CBZ, VPA) и нови АЕМ (OxCBZ, TPM, LEV, LTG, LCM, GBP, PGB).

I.1.7. Вид промени в ЕЕГ и видео- ЕЕГ - нормална ЕЕГ находка, леки дифузни неспецифични промени (ЛДП), умерени дифузни неспецифични промени (УДП), огнищна или генерализирана пароксизмална активност (ОА или ГПА). **I.1.8.** Невроизобразяващи методи - КТ/МРТ находка.

I.1.9. Брой приемани АЕМ в миналото.

I.1.10. Резултати от невропсихологичните тестове - MMSE, Stroop test, тест „Заучаване на 10 думи по Лурия“, Isaac’s test.

II.2. Социодемографски и клинични характеристики на пациентите:

II.2.1. Разпределение на пациентите по възраст, пол, MMSE и давност на заболяването.

Средната възраст на пациентите в нашето проучване е 69,25± 5.00 години: за мъжете е 69,26 ± 5,53години, а за жените е 69,25 ± 4,48 години. В проучването са включени 56 % жени (n=166) и 44% мъже (n=131). Средната давност на заболяването при мъжете е 10,83±12,07 год., а при жените - 13,31±13,99 год. MMSE тестът е използван като скринингов метод, като не са допускани пациенти с MMSE<19т. В изследването е включена контролната група от 193 лица без анамнестични и клинични данни за неврологични и психиатрични заболявания на възраст от 65 до 92 години: 98 мъже със средна възраст 69,8 години (SD=3,06) и 95 жени на средна възраст 70,07 години (SD=5,04) (табл. 1).

Показател	Пациенти с Е – 297 души

	Мъже – 131 души			Жени – 166 души		
	$\bar{x}$	SD	a÷b	$\bar{x}$	SD	a÷b
Възраст (год.)	69,26	5,53	65-84	69,25	4,48	65-83
Давност на Е (год.)	10,83	12,07	1-60	13,31	13,99	1-65
MMSE	25,40	2,32	19-30	25,75	2,41	19-30

Табл.1. Социодемографски и клинични характеристики на пациентите**.**

Двата пола са относително равномерно представени със съотношението мъже/ жени 0,78:1. При сравнителната оценка на клиничните показатели на изследваните пациенти не се установяват статистически достоверни полови различия в анализираните основни клинични показатели (p <0.05) (фиг.1).



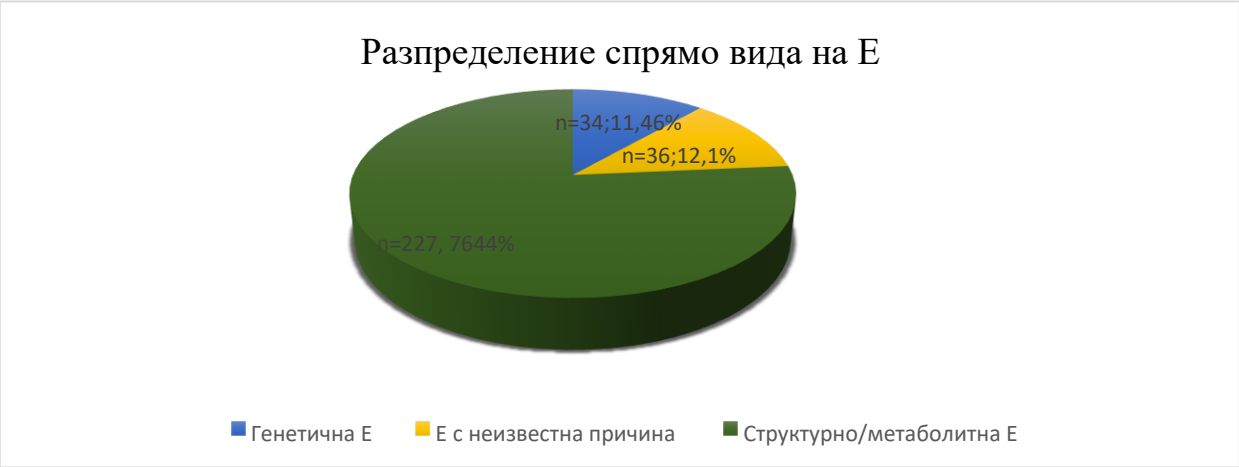
Фиг. 1 Разпределение по пол

Според давността на заболяването пациентите са разпределени в две групи: пациенти с давност на Е под 10 години- n=170 (57,24%) и пациенти с давност на заболяването над 10 години- n=127 (42,76%) (фиг.2).



Фиг.2. Разпределение спрямо давността на Е.

Определянето на вида Е се извършва в съответствие с Международната класификация на епилепсиите от 1989 г и с Националния консенсус за лечение на епилепсия. С най-голям относителен дял са пациентите със структурно/метаболитна Е (n=227; 76,44%), следвани от тези с Е с неизвестна причина (n=36; 12,1%) и тези с генетична Е (n=34; 11,46%) (фиг. 3).



Фиг. 3 Разпределение спрямо вида на Е.

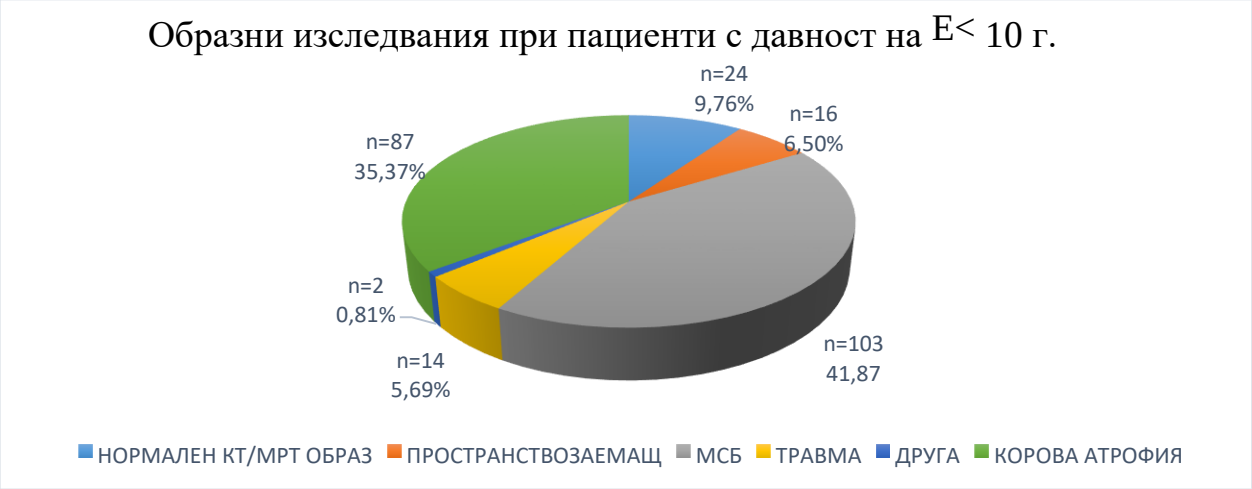
При нашата група пациенти с Е най-често се наблюдават придружаващи сърдечносъдови заболявания, следвани от МСБ и корова атрофия, като не се наблюдава значима разлика в резултатите за двата пола (табл. 2).

Коморбидност	Мъже- 131	Жени-166
МСБ	98	120
Корова атрофия	88	95
Сърдечно- съдови заболявания	104	121
Туморна формация, киста в мозъка	12	15
Диабет и други ендокринни заболявания	20	31
Хематологични заболявания	8	7
Постинфекциозни заболявания	4	6
Травма на главата	11	10

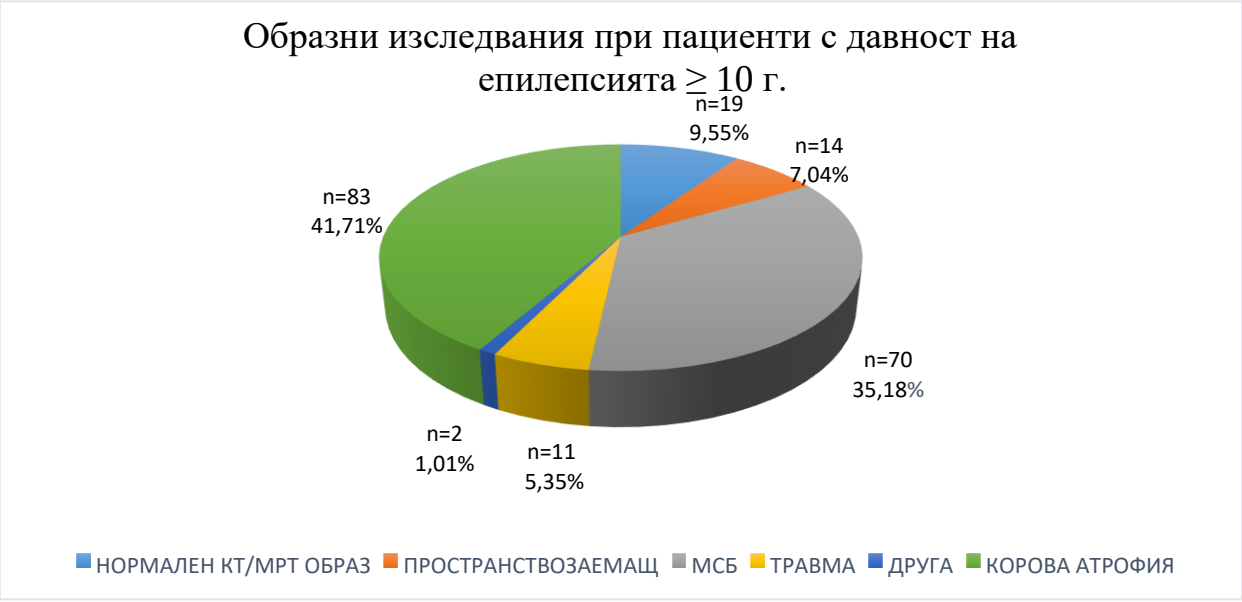
Табл. 2 Разпределение спрямо придружаващите заболявания.

II.2.2. Етиология и данни от невроизобразяващите изследвания

Според давността на заболяването резултатите от проведените КТ/МРТ на главен мозък, са представени поотделно за двете групи на фигури 5 и 6.



Фиг. 5. Невроизобразяващи изследвания при пациенти с давност на E <10 години.



Фиг. 6. Невроизобразяващи изследвания при пациенти с давност на E ≥ 10 години

От проведените образни изследвания и при двете групи пациенти с Е, в най-голям процент се наблюдават данни за МСБ (инсулти, ТИА, хеморагии) и корова атрофия. В групата с давност на Е под 10 год. болести на МСБ се открива в 41,87% от изследваните

(n=103), а в групата с по-голяма давност - при 35,18% (n=70). Общо това са повече от ½ от болните, при средна възраст на пациентите 72 години. Корова атрофия се установява в поголям процент в групата с давност на Е≥10 год. (41,71%; n=83), а в групата с давност на Е<10 год. - при 35,37% (n=87). Пространствозаемащи процеси (първични тумори, кисти, метастази) имат почти еднакъв резултат в двете групи: 6,5% (n=16) при пациентите с помалка давност на Е, а в групата с давност на Е≥10 год - при 7,04% (n=14). Посттравматични промени на главния мозък като причина за Е се наблюдава при 5,69% (n=14) от болните с давност на Е<10 год., а при тези с давност на Е≥10 год. - при 5,35% (n=11). Друга мозъчна патология (демиелинизация, постинфекциозна патология, мозъчна малформация и т.н) се открива в приблизително равен процент за двете групи: за групата с давност<10г - n=2 (0,81%), а за групата с давност на Е ≥10г - n=2 (1,01%). Нормален КТ/МРТ образ се открива в равен процент за двете групи (n=19; 9,55% - в групата с давност <10 години и n=24; 9,76% - в групата с давност ≥10 години).

II.2.3. Разпределение на пациентите спрямо вида и честотата на ЕП.

В нашето изследване преобладават пациентите с месечна честота 2-3 ФП с увреда на съзнанието и с вторична генерализация, следвани от първично генерализираните пристъпи. Пациентите без пристъпи и тези с повече от 3 пристъпа месечно са с приблизително равен брой. Най-малко са пациентите с ФП без увреда на съзнанието и тези, с неизвестна честота на ЕП (табл. 3).

Пациенти	Мъже: n= 131				Жени: n=166			
Вид ЕП	1*	2*	3*	4*	1*	2*	3*	4*
	n=16	n=45	n=79	n=19	n=21	n=79	n=88	n=25
Честота на ЕП	Без пристъпи		25		Без пристъпи		41	
	Неизвестна честота		1		Неизвестна честота		4	
	До 1 път месечно		10		До 1 път месечно		16	
	2-3 пъти месечно		59		2-3 пъти месечно		78	
	Над 3 пъти месечно		36		Над 3 пъти месечно		27	

Табл. 3: 1*- Фокални пристъпи без увреда на съзнанието; **2***- фокални пристъпи с увреда на съзнание; **3***- фокални и двустранни тонично- клонични пристъпи; **4***- първично генерализирани пристъпи

Поотделно сме анализирали разпределението на видовете пристъпи според давността на Е (фиг. 7 и 8). При пациентите с давност на Е под 10 години преобладават ФП и ДТКП: ФП без увреда на съзнанието (n=22; 11,9%), ФП с увреда на съзнанието (n=74; 43,53%), ДТКП (n=97; 57,06%) и първично генерализираните пристъпи (n=19;11,2%) (фиг.7).



Фиг.7. Видове ЕП при пациенти с давност на Е < 10 години

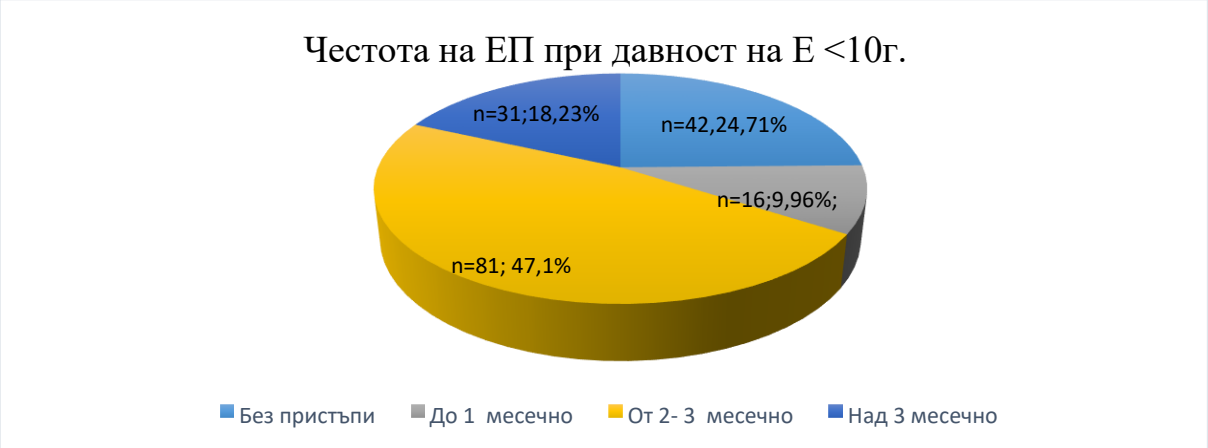
При разпределението на видовете пристъпи в групата с по-голяма давност на Е с найголям дял са ДТКП (n=70; 55,12%), следвани от ФП с увреда на съзнанието (n=50; 39,4%). Броят на пациентите с ФП без увреда на съзнанието остава почти непроменен (n=15; 11,82%). Наблюдава се увеличаване на броя на пациентите с първично генерализирани пристъпи (n=25; 19,69%) (фиг.8).



Фиг.8. Видове ЕП при пациенти с давност на Е ≥10 години.

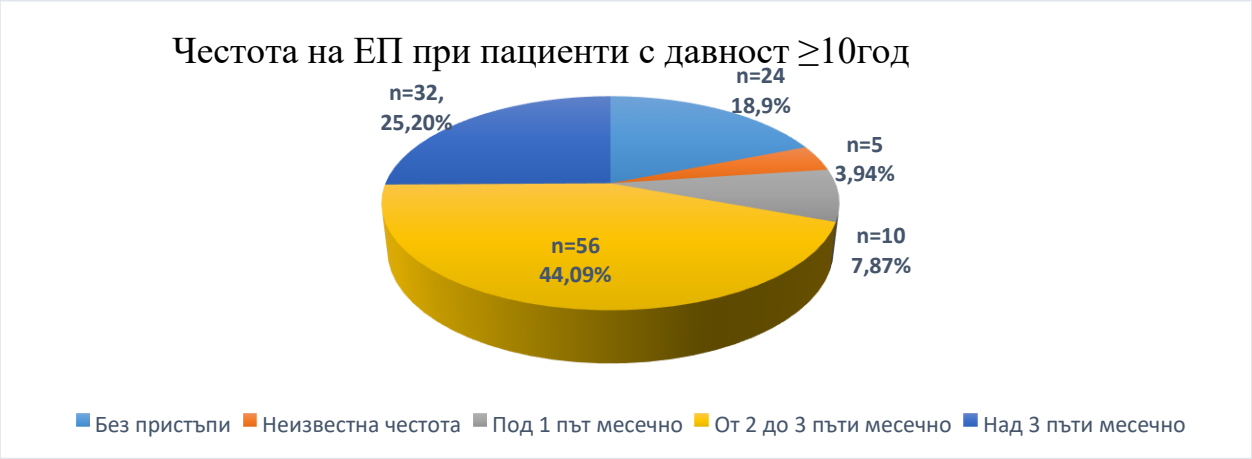
Разпределението пациентите спрямо месечната честота на ЕП е представено поотделно за двете групи пациенти (фиг. 9 и 10).

В групата с давност на Е под 10 год. най-много са пациентите с месечна честота 2-3 пристъпа- 81 (47,1%); без пристъпи са 42 (24,71%); 31 пациента (18,23%) имат повече от три пристъпа месечно и 16 (9,96%)-имат до един пристъп месечно (фиг.9)



Фиг.9. Честота на ЕП при пациенти с давност на Е< 10 години

В групата с по-голяма давност на Е отново с най-голям дял са пациентите с честота на пристъпите 2-3 пъти месечно (n=56; 44,09%), но се увеличава броя на тези с повече от три пристъпа месечно (n=32; 25,20%). Намалява броят на пациентите без пристъпи (n=24; 18,9%), участниците с честота по-малко от един пристъп месечно запазват броя си (n=10; 7,87%), наблюдават се и такива болни, които не могат да уточнят честотата на пристъпите (n=5; 3,94%) (фиг.10).



Фиг.10. Честота на ЕП при пациенти с давност на Е≥ 10 години

В резултат на проведения Mann- Whitney тест, със статистическа значимост (ниво на достоверност 95%) можем да твърдим, че пациентите в напреднала възраст с давност на Е ≥10 год., са с по-голяма месечна честота на ЕП, отколкото пациентите в същата възрастова група с давност на заболяването под 10 год. При анализа на резултатите са премахнати случаите с неизвестна честотата на ЕП (n=5) (табл. 4 и 5).

	Давност	N- 292	Mean rank	Sum of Ranks
Месечна честота на ЕП	Пациенти с давност на Е ≥ 10 години	122	137,53	16779,00
	Пациенти с давност на Е <10 години	170	152,94	25999,00

Табл. 4. Месечна честота на ЕП при пациентите, разделени по давност на Е.

Статистика	Стойност
Mann-Whitney U	9276,000
Wilcoxon W	16779,000
Z	-1,644
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,100
Exact Sig. (2-tailed)	0,101
Exact Sig. (1-tailed)	0,050
Point Probability	0,001

Табл.5. Групова статистика на месечната честоа на ЕП

II.2.4. Вид и брой на приемани АЕМ:

При изследваните пациенти преобладават тези, които са на монотерапия (n=192,

64,65%) предимно с нови АЕМ: класически АЕМ използват 44 болни (22,92%), а нови АЕМ-148 (77,08%). Политерапия приемат 105 болни (35,35%) (табл. 6).

Пациенти	Мъже – 131			Жени – 136		
	x	SD	a÷ b	x	SD	a÷ b
Брой АЕМ	1,70	0,70	0-3	1,37	0,65	0-3
Монотерапия	85			107		
Класически АЕМ	31			13		
Нови АЕМ	54			94		
Политерапия	46			59		

Табл. 6. Вид и брой приемани АЕМ.

II.2.5. Връзка между броя на АЕМ и честота на ЕП.

Честотата на ЕП се измерва в категории, поради което е използван Mann- Whitney тест. Не се установява статистически значима зависимост между честотата на ЕП и броя на приеманите АЕМ в миналото (табл. 7 и 8).

Месечна честота на пристъпите	Брой АЕМ в миналото	N=292	Mean rank	Sum of rank
	0-1 АЕМ	104	136,85	14232, 50
	>1 АЕМ	108	151,84	28545,50

Табл.7. Зависимост между броя на АЕМ и честотата на ЕП

Статистика	Стойност
Mann- Whitney U	8772,500
Wilcoxin W	14232,500
Z	-1,553
Asymp. Sig (2-tailed)	0,120

Табл.8. Групова статистика за зависимост между броя на АЕМ и честотата на ЕП.

При изследване за връзка между честотата на ЕП и броя приемани в настоящия момент АЕМ, със статистическа значимост (с ниво на достоверност 95%) се установява наличието на положителна зависимост, т.е по- голяма честота на ЕП съответства на по- голям брой АЕМ (табл. 9 и 10).

Месечна честота на ЕП	Брой АЕМ настояща терапия	N= 292	Mean rank	Sum of rank
	0-1 АЕМ	109	133,79	14583,00

	>1 АЕМ	183	154,07	28195,00

Табл.9. Зависимост между броя приемани АЕМ в настоащия момент и ЕП.

Статистика	Стойност
Mann- Whitney U	8588,000
Wilcoxin W	14583,000
Z	-2,123
Asymp. Sig (2-tailed)	0,034

Табл.10. Групова статистика за зависимост между броя приемани АЕМ в настоащия момент и ЕП

II.2.6. Връзка между най- честите придружаващи заболявания и наличието на ЕП.

Не се установи статистически значима зависимост при пациентите с МСБ и корова атрофия и месечната четота на ЕП (табл. 11 и 12).

	Придружаващи заболявания	N= 292	Mean rank	Sum of rank
ЕП	Пациенти с МСБ и корова атрофия	104	143,72	14947,00
	Пациенти без МСБ и корова атрофия	188	148,04	27831,00

Табл.11. Зависимост между придружаващите заболявания и ЕП.

Статистика	Стойност
Mann- Whitney U	9487,000
Wilcoxin W	14947,000
Z	-0,447
Asymp. Sig (2-tailed)	0,655

Табл. 12. Групова статистика за зависимост между МСБ и корова атрофия и ЕП.

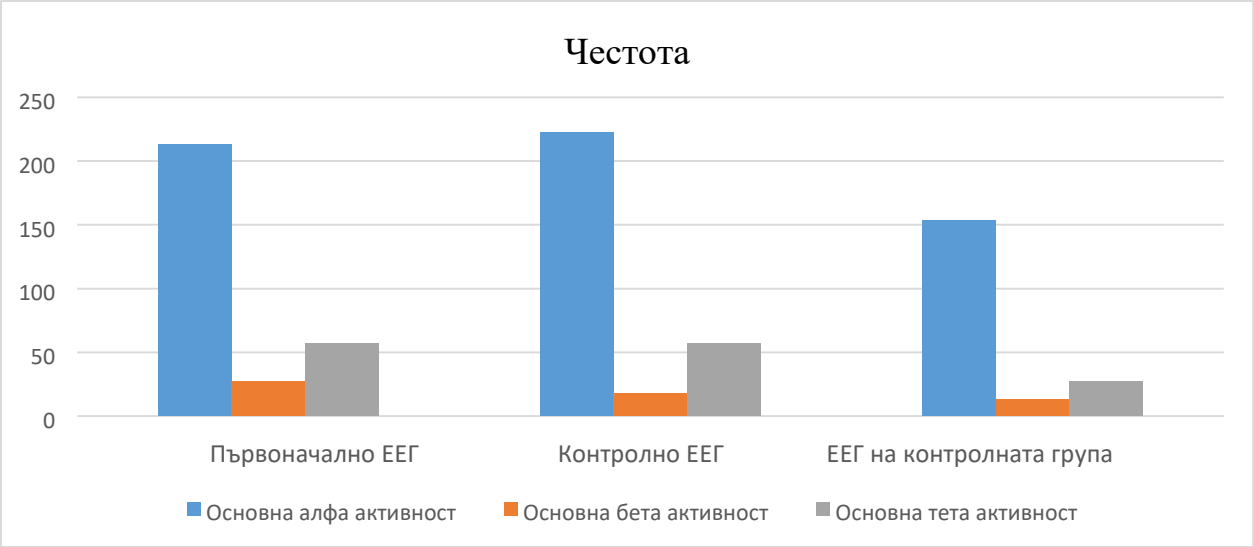
III. Резултати от неврофизиологичните изследвания:

III.1. Основна активност

III.1.1. Честота

В първоначалното проведеното ЕЕГ при изследваните пациенти с Е най-голям е броя на тези, при които преобладава основна алфа активност (n=213, 71,72%). Основна тета активност се наблюдава при 57 души (19,2%), а основна бета активност - при 27 пациента

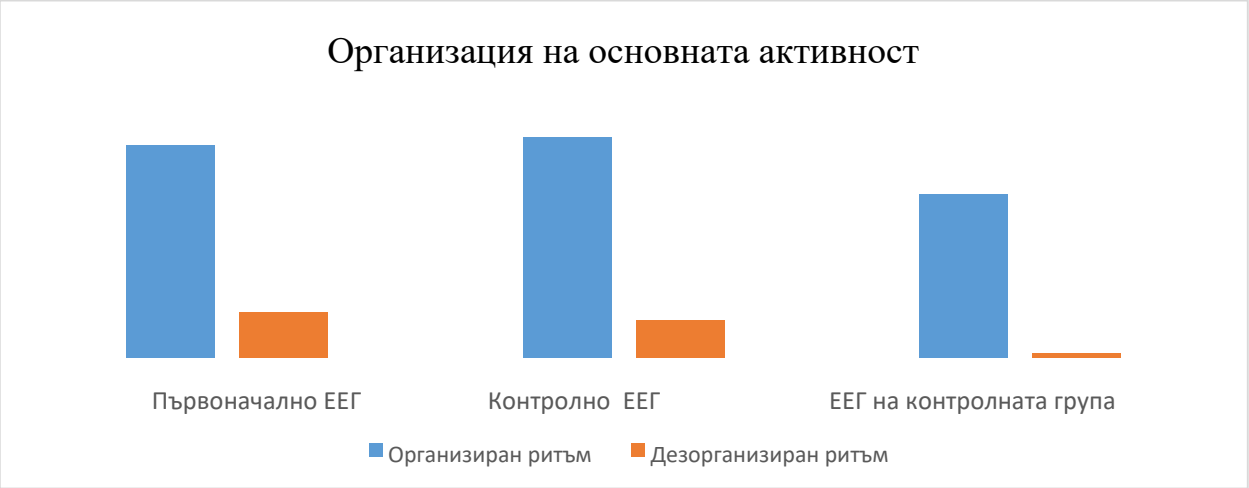
(9,10%). При проведеното контролно ЕЕГ три месеца след започване на АЕМ и титриране до адекватна дневна доза, основна алфа активност имат 222 пациенти (74,10%), с основна бета активност са 18 (6,07%), а с основна тета активност – 57 пациента (19,2%). От проведеното ЕЕГ на пациенти без епилепсия (контролна група) (n=193) основна алфа активност се наблюдава при 153 (n=79,28%), основна бета активност се среща при 13 (6,74%), а тета активност- при 27 болни (13,98%). Делта активност не е наблюдавана при изследваните пациенти (фиг. 11).



Фиг. 11· Честот

III.1.2. Организация на основната активност.

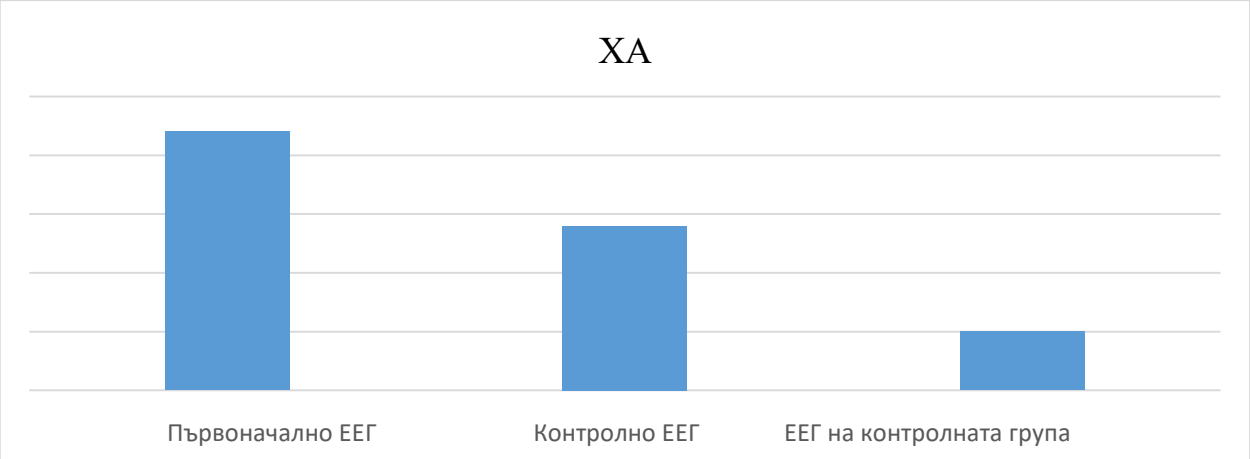
В първоначалното ЕЕГ основната активност е добре организирана при 245 от пациентите с Е (82,5%), при 52 (17,5%) е дезорганизирана. При повеждане на контролно ЕЕГ организиран ритъм се отчита при 254 (85,53%), дезорганизиран - при 43 пациенти с Е (14,47%). В контролната група пациенти без Е, организиран ритъм се наблюдава при 188 (97,41%), а при 5 пациента (2,59%) основната активност е дезорганизирана (фиг. 12).



Фиг 12. Организация на основната активност.

III.1.3. Наличие на хемисфериална асиметрия

В първоначално проведеното ЕЕГ хемисфериална асиметрия (ХА) се наблюдава при 22 пациента с Е (7,44%), при контролното ЕЕГ се установява при 14 пациента (4,72%). В контролната група ХА се наблюдава при 5 участникав изследването (1,69%) (фиг.13).



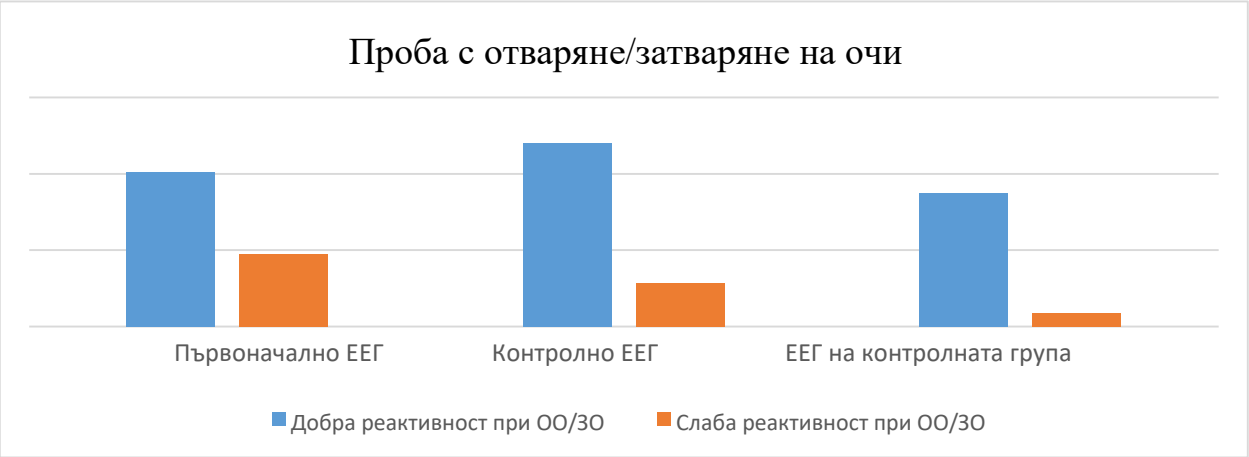
Фиг. 13· Наличие на хемисфериална асиметрия·

III.2. Провокационни проби:

III.2.1. Отваряне и затваряне на очите (ОО/ЗО).

При отчитане на провокационната проба с отваряне и затваряне на очи, която се провежда в началото и в края на изследването, в първоначално проведеното ЕЕГ при 202 пациенти с Е (68,01%) се наблюдава добра реактивност, а 95 пациента (31,99%) - слаба реактивност. В контролното ЕЕГ 240 болни (81,1%) са с добра реактивност при ОО/ЗО, а 57 (18,9%) – със слаба реактивност. В групата на здрави контроли 175 пациенти (90,50%) са с

добра реактивност при ОО/ЗО, а 18 (9,5%) - са със слаба реактивност. При нито един от изследваните пациети не се наблюдава фотопароксизмален отговор при проведената проба (фиг.14).



Фиг. 14. Провокационна проба с ОО/ЗО.

III.2.2. Фотостимулация (ФС).

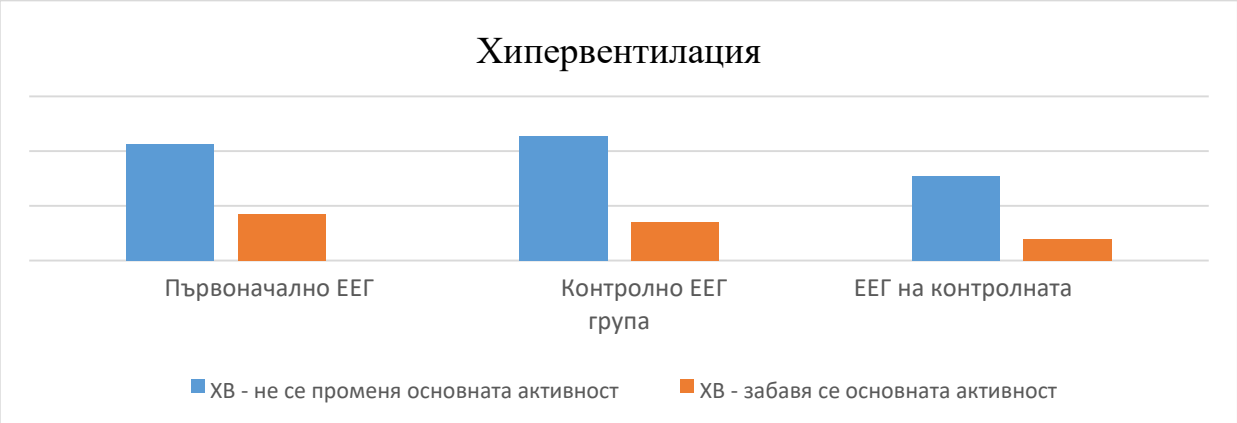
В първоначално проведеното ЕЕГ при 51 пациента (16,84%) се наблюдава ПО при ФС, а 246 пациента (83,16%) са без ПО. В контролното ЕЕГ при 27 пациента (9,43%) се установява ПО, а при 270 (90,57%) - липсва. В контролната група при нито един пациент не е наблюдаван ПО при ФС (фиг. 15).



Фиг. 15. Провокационна проба с фотостимулация

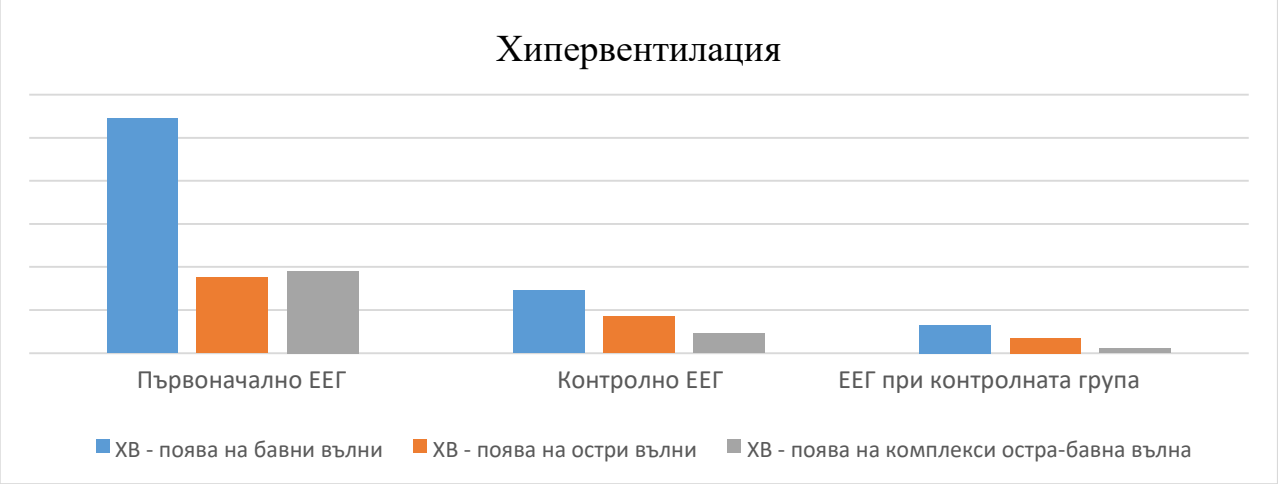
III.2.3. Провокационна проба с ХВ.

В първоначалното ЕЕГ при 85 пациента (28,62%) се наблюдава забавяне на основната активност, при 212 пациента (71,38%) основната активност не се променя. В контролното ЕЕГ забавяне на основната активност се установява при 70 болни (23,6%), при 227 (76,4%) - не се промена. В контролната група едва при 39 души (20,3%) се открива забавяне, останалите 154 (78,7%) са без промяна в основната активност (фиг. 16).



Фиг. 16· Хипервентилаци

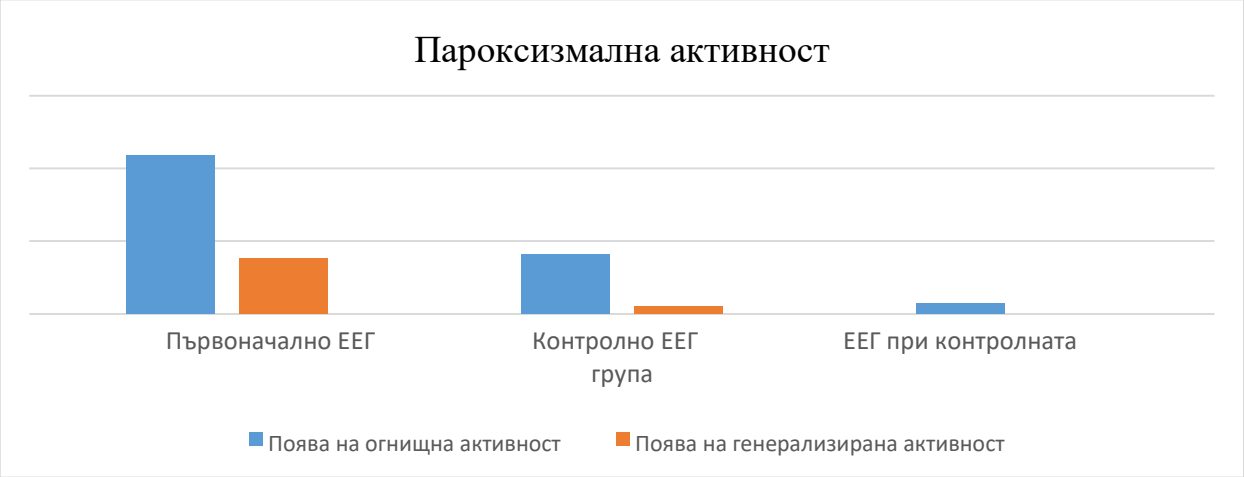
В първоначално проведеното ЕЕГ при ХВ поява на изострени тета вълни се установява при 109 пациенти с Е (38,05%), поява на остри вълни - при 35 (11,8%), а поява на комплекси остра-бавна вълна – при 38 пациента (12,0%). В контролното ЕЕГ при ХВ поява на изострени тета вълни се открива при 29 (9,4%), поява на остри вълни - при 17 (5,2%), а поява на комплекси - при 9 болни (3,04%). В групата със здрави контроли при ХВ поява на изострени тета вълни има при 13 пациента (4,38%), поява на остри вълни - при 7 (2,39%), а поява на комплекси – при 2 пациента (0,7%) (фиг.17).



Фиг. 17. Провокационна проба с ХВ - поява на абнормни промени

III.2.4. Огнищна и генерализирана пароксизмална активност.

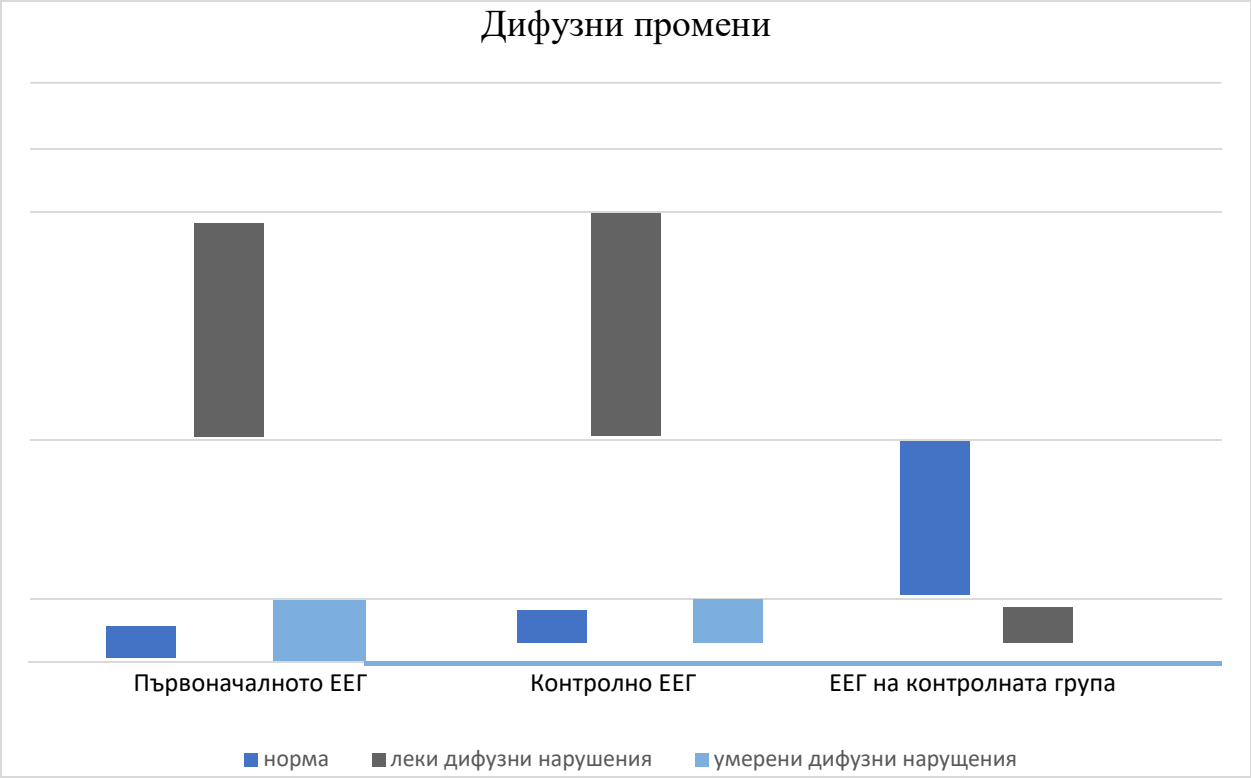
При първоначалното ЕЕГ наличие на огнищна активност (ОА) се открива при 109 пациенти с Е (36,71%), а генерализирана пароксизмална активност (ГПА) - при 38 пациента (12,8%) с Е. При провеждане на контролното ЕЕГ при 41 пациента (13,5%) все още се наблюдава ОА, при 5 пациента (1,7%) персистира ГПА. В контролната група при 7 пациента (3,63%) се наблюдава ОА, не се наблюдава ГПА (фиг.18).



Фиг. 18. Наличие в ЕЕГ на огнищна и генерализирана пароксизмална активност.

III.2.5. Дифузни промени.

В първоначалното ЕЕГ при 32 пациенти (10,8%) с Е се установява нормална ЕЕГ активност, при 213 (71,72%) - наличие на леки дифузни промени (ЛДП), а при 52 (17,48%) - умерени дифузни промени (УДП). В контролното ЕЕГ при 32 пациента (10,11%) с Е се открива нормална ЕЕГ активност, при 222 (74,75%) - ЛДП, а при 43 (15,14%) - УДП. В контролната група пациенти при 153 (79,30%) се наблюдава нормална ЕЕГ активност, 35 (18,14%) са с ЛДП, 5 (2,56%) – с УДП (фиг.19).



Фиг.19. Наличие на дифузни промени в ЕЕГ при пациентите с Е и в контролната група.

III.2.6. Видео- ЕЕГ при пациенти с Е и при контролната група пациенти

При провеждане на видео- ЕЕГ изследване при 10 пациенти с Е (43,4%) се установяват ЛДП, при 9 пациента (39,5%) - УДП, при 4 (17,3%) - нормална ЕЕГ активност, при 8 (34,5%) - ОА, а при 3 (13%) - ГПА. В контролната група се установява само нормална ЕЕГ активност (таб. 13). По време на провеждане на видео- ЕЕГ при двама пациенти с новодиагностицирана Е и при двама с поставена диагноза са наблюдавани ФП с увреда на съзнанието с клинична изява (табл.13).

Пациенти	Норма	ЛДП*	УДП*	ОА*	ГПА*
Пациенти с Е	4	10	9	8	3
Контролна група	4	0	0	0	0

Табл.13. Видео ЕЕГ активност: ЛДП*- леки дифузни промени, УДП*- умерени дифузни промени, ОА*- огнищна активност, ГПА*- генерализирана пароксизмална активност.

III.2.7. Връзка между давността на Е и резултата от ЕЕГ.

При изследване на връзката между давността на заболяването и резултатите от ЕЕГ-изследванията, пациентите с Е с давност на заболяването ≥ 10 год. са със статистически значимо по-лоши резултати в контролното ЕЕГ (ниво на достоверност над 95%), в сравнение с тези, с давност на заболяването под 10 год. (табл. 14 и 15).

	Давност на Е	Брой пациенти	Mean Rank	Sum of Ranks
Първоначално ЕЕГ	≥10 години	127	143,35	18205,50
	< 10 години	170	153,22	26047,50
Контролно ЕЕГ	≥ 10 години	127	126,98	16126,00
	< 10 години	170	165,45	28127,00

Табл.14. Връзка между давност на Е и резултатите от ЕЕГ- първоначално и контролно.

Статистика	Първоначално ЕЕГ	Контролно ЕЕГ
Mann-Whitney U	10077,500	7998,000
Wilcoxon W	18205,500	16126,000
Z	-1,026	-4,218
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,305	0,000

Табл.15. Групова статистика: връзка между давност на Е и резултатите от ЕЕГ- първоначално и контролно

III.3. Връзка между броя приемани АЕМ към в миналото и към настоящия момент и контролно ЕЕГ.

III.3.1. Връзка между броя приемани АЕМ към в миналото и контролно ЕЕГ.

Не установихме статитическа зависимост, изследвайки за връзка между броя приемани АЕМ в миналото и резултата от контролното ЕЕГ (табл. 16 и 17).

Минала терапия- брой АЕМ	Контролно ЕЕГ	N= 297	Mean rank	Sum of rank
	Норма, ЛДП	200	145,75	29149,50
	УДП, ОА или ГПА	97	155,71	15103,50

Табл.16.Зависимост между броя приемани АЕМ в миналото и ЕЕГ

Статистика	Стойност
Mann- Whitney U	9049,500
Wilcoxin W	29149,500
Z	-0,974
Asymp. Sig (2-tailed)	0,330

Табл.17. Групова статистика за зависимост между броя приемани АЕМ в миналото и ЕЕГ.

III.3.2. Връзка между броя приемани АЕМ в насточщия момент и контролно ЕЕГ

При изследване на връзка между резултата от контролното ЕЕГ и броя на приеманите АЕМ, със статистическа значимост (с ниво на достоверност над 99%) се установява, че пациентите, които имат нормална ЕЕГ или ЛДП, приемат по- малко АЕМ от пациентите с УДП, ОА или ГПА (табл.18 и 19).

Настояща терапия- брой АЕМ	Контролно ЕЕГ	N= 297	Mean rank	Sum of rank
	Норма, ЛДП	200	140,52	28103,50
	УДП, ОА или ГПА	97	166,49	16149,50

Табл. 18. Зависимост между АЕМ в настоящия момент и резултата от контролно ЕЕГ

Статистика	Стойност
Mann- Whitney U	8003,000
Wilcoxin W	28103,500
Z	-2,823
Asymp. Sig (2-tailed)	0,005

Табл. 19. Групова статистика за зависимост между АЕМ в настоящия момент и резултата от контролно ЕЕГ

III.4. Връзка между вида на АЕМ и основната активност в ЕЕГ.

Не се установява статистическа значимост при изследваните пациенти с Е за наличие на връзка между основната активност и вида на АЕМ (табл. 20 и 21).

Основна активност	Вид АЕМ	N= 297	Mean Rank	Sum of Ranks
Алфа/Бета активност	Класически или комбинация от класически и нови АЕМ	151	148,46	22417,00
	Нови АЕМ	146	149,56	21836,00
Бета/ Тета активност	Класически или комбинация от класически и нови АЕМ	151	151,70	30795,00
	Нови АЕМ	146	143,17	13458,00

Табл.20 Връзка между основната активност в ЕЕГ и вида на АЕМ.

Статистика	Стойност на статистиката за алфа/бета активност	Стойност на статистиката за бета/тета активност
Mann-Whitney U	10941,000	8993,000
Wilcoxon W	22417,000	13458,000
Z	-0,145	-1,045

Asymp. Sig. (2-tailed)	0,884	0,296

Табл. 21. Групова статистика на връзката между основната активност и вида на АЕМ

III.4.1. Връзка между организацията на основната активност, наличието на ХА и АЕМ.

Не се установява статистически значима разлика както в наличието на ХА, така и в организацията на основната активност, между пациентите, приемащи класическа или комбинирана АЕТ и тези, които приемат нови АЕМ (табл. 22, 23, 24, 25 и 26).

Основна активност	АЕМ	N= 297	Mean	SD	Std. error mean
Организация на ритъма	Класически или комбинация нови и класически АЕМ	151	0,87	0,340	0,028
	Нови АЕМ	146	0,82	0,384	0,032
ХА	Класически или комбинация нови и класически АЕМ	151	0,05	0,211	0,017
	Нови АЕМ	146	0,05	0,214	0,018

Табл.22. Връзка между организация на основния ритъм и ХА с вида на АЕМ.

		Тест на Левин		Student's t- test					95% доверителен интервал	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tail.)	MD	Std. err differ.	Долна граница	Горна граница
Организация на основната активност	Еднакви вариации	3,261	0,072	-0,881	295	0,379	-0,040	0,045	-0,129	0,049

Табл.23. Сравнение между организацията на основната активност при пациенти на класически АЕМ и пациенти на нови АЕМ или в комбинация- Independent simple test

		Тест на Левин		t –test					95% доверителен интервал	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tail.)	MD	Std. err. differ.	Долна граница	Горна граница
Организация на основната активност	Еднакви вариации	4,755	0,30	1,085	295	0,279	0,046	0,042	-0,037	0,128

Табл.24. Сравнение между организация на основната активност на пациенти на нови АЕМ в момента и пациенти на класически АЕМ или в комбинация- Independent simple test

		Тест на Левин		t –test					95% доверителен интервал	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tail.)	MD	Std. err. differ.	Долна граница	Горна граница
ХА	Еднакъв резултат	0,017	0,898	-0,064	295	0,949	-0,002	0,025	-0,050	0,047

Табл.25. Сравнение между средните стойности на нивата на ХА при пациенти на нови АЕМ и пациенти на класически АЕМ или в комбинация- Independent simple test

		Тест на Левин		t –test					95% ниво на достоверност	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2tail.)	MD	Std. err. differ.	ниско	Високо
ХА	Еднакъв резултат	3,368	0,067	-0,922	295	0,357	-0,024	0,026	-0,077	0,28

Табл.26. Сравнение между средните стойности на нивата на ХА при пациенти на класически АЕМ и пациенти на нови АЕМ или в комбинация- Independent simple test.

III.4.2. Връзка между вида на АЕМ и реактивността при провеждане на провокационните проби. Не се установява статистически значима разлика в резултатите от провокационните проби (ОО/ЗО) при пациентите с Е в двете изследвани групи (табл. 27, 28 и 29).

Провокационни проби	АЕМ	N= 297	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Проба ОО/ЗО Слаба/ добра реактивност	Класически или комбинация от нови и класически АЕМ	151	0,78	0,415	0,034
	Нови АЕМ	146	0,84	0,366	0,030

Табл.27. Връзка между вида на АЕМ и ОО/ЗО.

		Тест на Левин		t –test					95% доверителен интервал	
		F	Sig.	T	df	Sig. (2tail.)	MD	Std. error dfference	Долна граница	Горна граница
ОО/ЗО	Различни вариации	7,352	0,007	-1,343	292,537	0,179	-0,061	0,045	-0,150	0,330

Табл.28. Връзка между ОО/ЗО и класически или в комбинация АЕМ- Independent simple test.

		Тест на Левин		t –test					95% доверителен интервал	
		F	Sig.	T	df	Sig. (2-tail.)	MD	Std. error dfference	Долна Граница	Горна граница
ОО/ЗО	Еднакви вариации	0,644	0,423	0,406	295	0,685	0,020	0,049	-0,076	0,116

Табл.29. Връзка между ОО/ЗО и нови АЕМ- Independent simple test

Същият резултат се получава и за провокационните проби ХВ и ФС (табл. 30, 31, 32, 33и 34).

Провокационни проби	АЕМ	N=297	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
ХВ	Класически или комбинация от нови и класически АЕМ	151	0,74	0,439	0,036
	Нови АЕМ	146	0,80	0,400	0,033
ФС	Класически или комбинация от нови и класически АЕМ	151	0,91	0,291	0,024
	Нови АЕМ	146	0,92	0,276	0,023

Табл.30. Връзка между ХВ и ФС и вида на АЕМ

		Тест на Левин		t –test					95% доверителен интервал	
		F	Sig.	T	df	Sig. (2-tail.)	MD	Std. err. Differ.	Долна граница	Горна Граница
ФС	Еднакви вариации	0,410	0,523	-0,320	295	0,749	-0,011	0,033	-0,075	0,054

Табл.31. Връзка между ФС и класически или в комбинация АЕМ- Independent simple test

		Тест на Левин		t –test					95% доверителен интервал	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tail.)	MD	Std. err. Differ.	Долна граница	Горна граница
ФС	Еднакви вариации	0,041	0,840	-0,101	295	0,920	-0,004	0,035	-0,073	0,066

Табл.32. Връзка между ФС и нови АЕМ- Independent simple test

		Тест на Левин		t –test					95% доверителен интервал	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tail.)	MD	Std. error dfference	Долна граница	Горна граница
ХВ	Различни вариации	6,046	0,015	-1,224	293,99	0,222	-0,060	0,049	-0,156	0,036

Табл.33. Връзка между ХВ и класически или в комбинация АЕМ- Independent simple test

		Тест на Левин		t –test					95% доверителен интервал	
		F	Sig.	T	df	Sig. (2-tail.)	MD	Std. error dfference	ниско	Високо
ХВ	Различни вариации	13,105	0,000	1,831	160,121	0,069	0,101	0,055	-0,008	0,210

Табл.34. Връзка между ХВ и нови АЕМ- Independent simple test

III.4.4. Връзка между наличието на огнищна или генерализирана пароксизмална активност и вида на АЕМ.

Не се установява статистически значима разлика в наличието на ОА или ГПА между групите пациенти, лекувани с класически или комбинация нови и класически АЕМ и тези , които са лекувани само с нови АЕМ (табл. 35 и 36).

	АЕМ	N	Mean Rank	Sum of Ranks
ОА или ГПА	Класически или комбинация нови и класически АЕМ	151	149,14	22520,00
	Нови АЕМ	146	148,86	21733,00

Табл.35. Връзка между наличието на огнищна или генерализирана пароксизмална активност и вида на АЕМ.

Статистика	Стойност
Mann-Whitney U	11002,000
Wilcoxon W	21733,000
Z	-0,045
Asymp. Sig.(2-tailed)	0,964

Табл.36. Групова статистика за връзка между наличието на ОА или ГПА и вида на АЕМ.

III.4.5. Връзка между най-честите придружаващи заболявания и контролното ЕЕГ.

Най-честите придружаващи заболявания в нашата група пациенти са МСБ и наличието на корова атрофия. Не се установи статистическа значимост при изследване за зависимост между наличието на МСБ и корова атрофия при пациенти с Е и резултата от контролното ЕЕГ (табл. 37 и 38).

Контролно ЕЕГ	Придружаващи заболявания	N= 297	Mean rank	Sum of rank
	Пациенти с МСБ и корова атрофия	105	152,83	16047,00
	Пациенти без МСБ и корова атрофия	192	146,91	28206,00

Табл. 37. Зависимост между придружавашите заболявания и резултатите от контролното ЕЕГ.

Статистика	Стойност
Mann- Whitney U	9678,000
Wilcoxin W	28206,000
Z	-0,699
Asymp. Sig (2-tailed)	0,484

Табл.38. Групова статистика за аависимост между придружавашите заболявания и резултатите от контролното ЕЕГ.

III.4.6. Връзка между резултата от контролното ЕЕГ и наличието на ЕП.

При потърсената зависимост между резултата от ЕЕГ и наличието на ЕП се установява с по-ниско ниво на достоверност (90%), че пациентите с нормална ЕЕГ и ЛДП са с по-ниска честота на ЕП в сравнение с тези с по-изразени нарушения в ЕЕГ (УДП, ОА или ГПА). (табл.39 и 40).

ЕП	Контролно ЕЕГ	N= 292	Mean rank	Sum of rank
	Норма, ЛДП	198	151,31	29959,50
	УДП, ОА или ГПА	94	136,37	12818,50

Табл. 39. Зависимост между резултата от ЕЕГ и наличието на ЕП.

Статистика	Стойност
Mann- Whitney U	8353,000
Wilcoxin W	12818,000
Z	-1,511
Asymp. Sig (2-tailed)	0,131

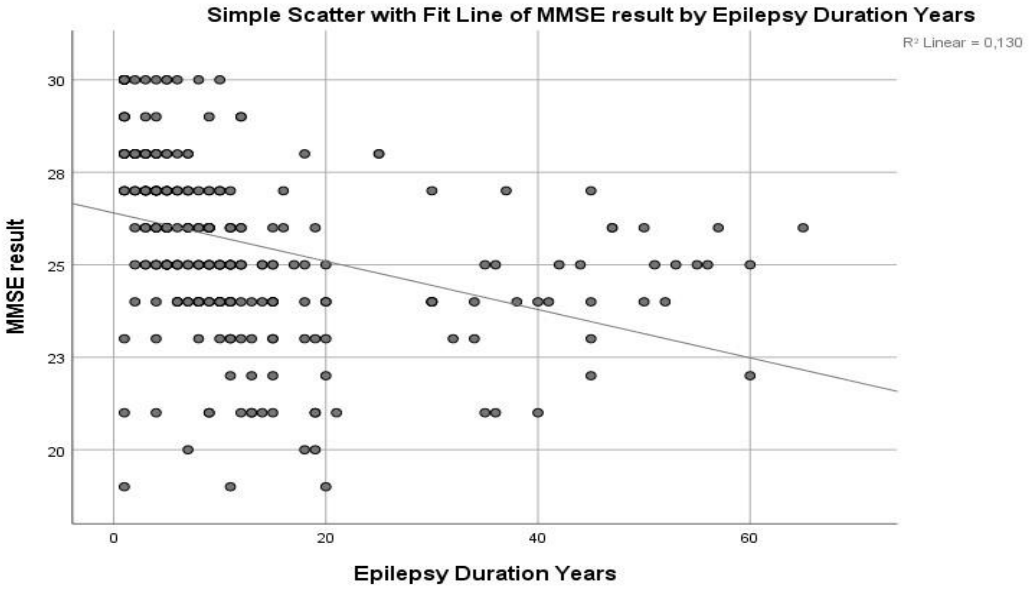
Табл.40. Групова статистика за зависимост между резултата от ЕЕГ и честотата на ЕП.

IV. Резултати от изследване на когнитивния статус на пациентите в напреднала възраст с епилепсия

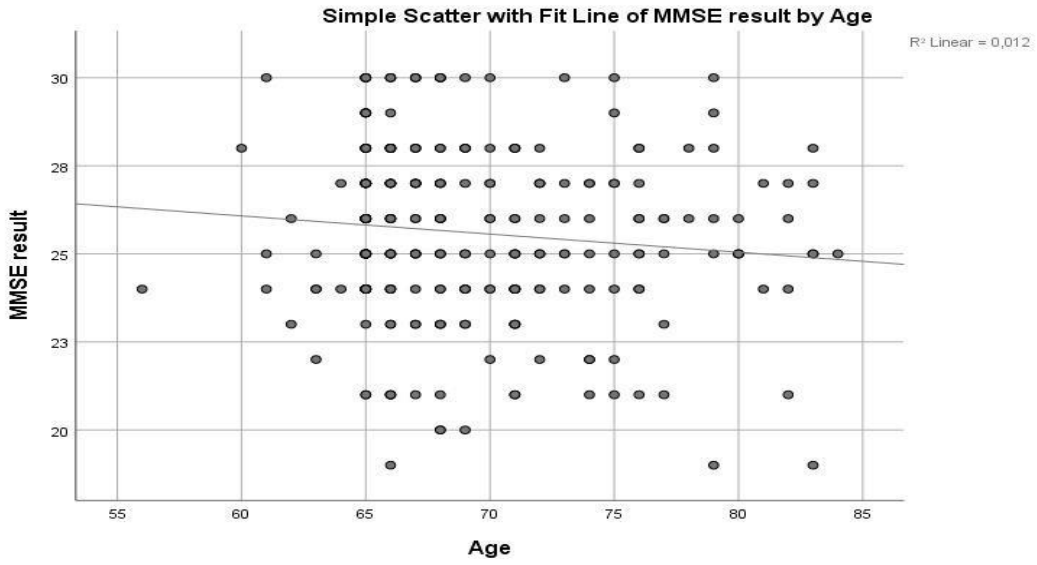
IV.1. Изследване на взаимовръзката между възраст, давност на епилепсията и MMSE MMSE е провеждан при всички пациенти като скринингов инструмент. При проведения корелационен анализ се установява статистически значима обратна зависимост между давността на Е и резултата от MMSE (корелацията е -0,359, p-value = 0.000), както и между възрастта и резултата от MMSE (корелацията е -0,109, p-value = 0.030) (табл.41).

		Давност на Е	MMSE резултат	Възраст
Давност на Е	Pearson Correlation	1	-0,359**	-0,075
	Sig. (1-tailed)		0,000	0,100
	N	297	297	297
MMSE резултат	Pearson Correlation	-0,359**	1	-0,109*
	Sig. (1-tailed)	0,000		0,030
	N	297	297	297
Възраст	Pearson Correlation	-0,075	-0,109*	1
	Sig. (1-tailed)	0,100	0,030	
	N	297	297	297

Табл. 41. Зависимост между възраст, давност на Е и MMSE.** Корелацията е значима при стойност 0.01 (1-tailed).* Корелацията е значима при стойност 0.05 (1-tailed).



Фиг.19. Зависимост между давнст на Е и MMSE



Фиг. 20. Зависимост между възраст на пациента и MMSE

За да се избегне наслагването на фактора възраст върху давността на Е и върху резултата от MMSE, се използва метода на частична корелация (табл. 42).

			Давност на Е	MMSE
Възраст	Давност на Е	Correlation	1,000	-0,370
		Significance (1-tailed)		0,000
		N	0	297
	MMSE	Correlation	-0,370	1,000
		Significance (1-tailed)	0,000	
		N	297	0

Табл. 42. Влияние на давността на Е върху MMSE резултата.

От представените резултати можем да заключим, че след изключване влиянието на фактора възраст, все още се установява статистически значима обратна зависимост между давността на Е и резултата от MMSE (корелацията е -0,370, p-value = 0.000) (табл. 42).

След изследване на зависимостта между давността на Е и резултатите от MMSE, със статистическа значимост (ниво на достоверност 95%) можем да твърдим, че пациентите с давност на заболяването ≥ 10 год. се представят средно по-лошо на MMSE, отколкото пациентите с давност на заболяването < 10 год. (табл.43 и 44).

	Давност	N- брой	Mean	SD	Std. Error Mean
MMSE резултат	Давност на Е ≥ 10 години	127	24,25	2,027	0,184
	Давност на Е < 10 години	170	26,59	2,131	0,163

Табл.43. Зависимост между давност на Е и MMSE резултат.

		Тест на Левин		t –test					95% доверителен интервал	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tail.)	MD	Std.err. differ.	Долна граница	Горна граница
MMSE	Еднакви вариации	0,965	0,327	-9,652	295	0,000	-2,328	0,244	-2,808	-1,849

Табл.44. Зависимост между давност на Е и MMSE резултат - Independent simple test

IV. 2 Зависимост между резултатите от невропсихологичните тестове и наличието на ЕП.

Със статистическа значимост (ниво на достоверност 95%) можем да твърдим, че пациентите в напреднала възраст с Е без пристъпи получават средно по-висока оценка на MMSE, Stroop test и Тест с 10 думи на Лурия, в сравнение с пациентите от същата група с ЕП (табл. 45, 46 и 47). При провеждане теста за вербална флуидност не се установява статистически значима разлика между резултатите на пациентите с ЕП и групата без ЕП.

	Пациенти с Е	N-123	Mean	SD	Std. error mean
MMSE	Без пристъпи	38	25,50	2,984	0,484
	С пристъпи	85	23,66	3,810	0,413

Табл.45. Зависимост между наличието на ЕП и MMSE резултат.

	Пациенти с Е	N-123	Mean Rank	Sum of ranks
Тест "10 думи по Лурия"	Без пристъпи	38	70,14	2665,50
	С пристъпи	85	58,36	4960,50
Stroop test	Без пристъпи	38	73,33	2786,50
	С пристъпи	85	56,94	4869,50

Табл. 46. Зависимост между наличието на Stroop test, тест с 10 думи на Лурия и ЕП

Статистика	Стойност на статистиката за теста на Лурия	Стойност на статистиката зStroop test
Mann- Whitney U	1305,500	1184,500

Wilcoxn W	4960,500	4839,500
Z	-1,801	-2,708
Asymp. Sig. (2- tailed)	0,072	0,007

Табл.47. Групова статистика за наличието на зависимост между на Stroop test, тест с 10 думи на Лурия и ЕП.

IV.3. Зависимост между резултатите от невропсихологичните тестове и давността на Е.

След анализа на резултатите от провеждането на MMSE и Теста за вербална флуидност можем да твърдим с ниво на висока достоверност (99%), че пациенти с давност на Е<10 години, са със статистически значимо по-добри резултати и на двата теста, в сравнение с пациентите с давност на заболяването 10 над години (табл. 48).

Тестове	Давност	N-123	Mean	SD	Std. error mean
Тест за вербална флуидност	Давност на Е<10 години	63	30,44	4,253	0,536
	Давностна Е ≥10 години	60	24,65	5,526	0,713
MMSE	Давност на Е<10 години	63	25,97	2,314	0,292
	Давност на Е≥10 години	60	22,40	3,937	0,508

Табл. 48. Зависимост между давността на Е и резултатите от MMSE и Теста за вербална флуидност

За да се изключи влиянието на възрастта върху резултатите от проведените тестове, е проведен допълнително корелационен анализ (табл.49).

		MMSE N=123	Тест за вербална флуидност N=123	Възраст N=123
MMSE	Pearson correlation	1	0,689	-0,60
	Sig. (1-tailed)		0,000	0,254
Тест за вербална флуидност	Pearson correlation	0,689	1	-0,021
	Sig. (1-tailed)	0,000		0,410
Възраст	Pearson correlation	-0,060	-0,021	1
	Sig. (1-tailed)	0,254	0,410	

Табл.49. Зависимост между резултати от теста за вербална флуидност, MMSE теста и възрастта на пациентите.

Същата зависимост се установява и при провеждане теста на Лурия и на Stroop теста (табл. 50 и 51).

	Давност	N- 123	Mean Rank	Sum of Ranks
Stroop теста	Давност на Е <10 години	63	72,90	4593,00
	Давност на Е ≥ 10 години	60	50,55	3033,00
Теста на Лурия	Давност на Е <10 години	63	49,50	2700,00
	Давност на Е ≥ 10 години	60	87,00	5487,00

Табл. 50. Зависимост между Stroop теста, теста на Лурия и давност на Е.

Статистика	Rank за Stroop test	Rank за теста на Лурия
Mann- Whitney U	1203,000	870,000
Wilcoxin W	303,000	2700,000
Z	-3,995	-5,487
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,000	0,000

Табл. 51. Групова статистика за зависимост между давност на Е, Stroop теста и теста на Лурия.

IV.4. Зависимост между резултатите от невропсихологичните тестове и ЕЕГ.

При анализ на резултатите от MMSE и първоначално проведеното ЕЕГ при всички пациенти установяваме със статистическа значимост (ниво на достоверност 95%), че пациентите с УДП, ОА или ГПА в ЕЕГ, са със средно по-слаба оценка в сравнение с тези с нормална ЕЕГ или ЛДП (табл. 52 и 53).

	Първоначално ЕЕГ	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
MMSE	Нормална ЕЕГ ЛДП	109	25,92	2,241	0,215
	УДП, ОА или ГПА	188	25,40	2,431	0,177

Табл. 52. Зависимост между резултатите от първоначалното ЕЕГ и MMSE теста

		Тест на Левин		t –test					95% доверителен интервал	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tail.)	MD	Std. err. Differ.	Долна граница	Горна граница
MMSE	Еднакви вариации резултат	0,583	0,446	1,804	295	0,072	0,513	0,285	-0,047	1,073

Табл. 53. Зависимост между резултатите от първоначалното ЕЕГ и MMSE теста- Independent simple test

Същата зависимост установяваме и при анализ на резултатите от контролното ЕЕГ (табл. 54 и 55).

	Контролно ЕЕГ	N-297	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
MMSE резултат	Нормална ЕЕГ или ЛДП	200	26,06	2,327	0,165
	УДП, ОА или ГПА	97	24,63	2,176	0,221

Табл.54. Зависимост между резултатите от контролното ЕЕГ и MMSE теста.

		Тест на Левин		t –test					95% доверителен интервал	
		F	Sig.	T	Df	Sig. (2tail.)	MD	Std. error Dfference	Долна граница	Горна граница
MMSE	Еднакъв резултат	1,078	0,30	5,076	295	0,000	1,413	0,282	0,876	1,986

Табл.55. Зависимост между резултатите от контролното ЕЕГ и MMSE теста- Independent simple test

При анализ на резултатите от теста на Лурия и Stroop Test и първоначално проведеното ЕЕГ при всички пациенти установяваме със статистическа значимост (ниво на достоверност 95%) същата зависимост, както при провеждането на MMSE., че пациентите с УДП, ОА или ГПА в ЕЕГ, са със средно по-слаба оценка в сравнение с тези с нормална ЕЕГ или ЛДП (табл. 56 и 57).

Тест “10 думи по Лурия“	Първоначално ЕЕГ	N=123	Mean	Sum of ranks
	Нормална ЕЕГ или ЛДП	69	66,52	4590,00
	УДП, ОА или ГПА	54	56,22	3036,00

Табл.56. Зависимост между резултатите от ЕЕГ и теста на Лурия

Статистика	Стойност
Mann- Whitney U	1551,000
Wilcoxin W	3036,000
Z	-1,691
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,091

Табл.57. Групова статистика за зависимост между резултатите от ЕЕГ и теста на Лурия.

Не се установява статистически значима разлика между групите пациенти с нормална ЕЕГ или ЛДП, в сравнение с групата пациенти с УДП, ОА или ГПА при провеждане на теста за вербална флуидност и Stroop тест (табл. 57 и 58):

Stroop тест	Пациенти с Е	N= 123	Mean	Sum of ranks
	Нормална ЕЕГ или с ЛДП	69	64,43	4446,00
	УДП, ОА или ГПА	54	58,89	3180,00

Табл.58. Зависимост между резултатите от ЕЕГ и Stroop test

Статистика	Стойност
Mann- Whitney U	1695,000
Wilcoxin W	3180,000
Z	-0,984
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,325

Табл.59. Групова статистика за зависимост междуезултатите от ЕЕГ и Stroop test

IV.5. Зависимост между резултатите от невропсихологичните тестове и вида и броя на приеманите АЕМ.

При изследване на зависимостта между броя на АЕМ и резултатите от проведените невропсихологични тестове, не се установява статистическа значима разлика между резултатите на пациентите с монотерапия и тези с политерапия (табл. 60, 61, 62 и 63).

Stroop тест	Брой АЕМ	Пациенти	Mean	Sum of ranks
	Монотерапия	70	60,95	4266,50
	Политерапия	53	63,39	3359,50
Тест „10 думи по Лурия“	Монотерапия	70	65,46	4582,50
	Политерапия	53	57,42	3043,50

Табл.60. Зависимост между броя на АЕМ и резултатите от теста на Лурия и Stroop теста

Статистика	Стойност на статистиката за Stroop тест	Стойност на статистиката за теста на Лурия
Mann- Whitney U	1781,500	1612,500
Wilcoxin W	4266,500	3043,500
Z	-0,431	-1,317
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,666	0,188

Табл.61. Групова статистика за зависимост между броя на АЕМ и резултатите от теста на Лурия и Stroop теста.

	Брой АЕМ	Пациенти	Mean	SD	Std. error mean
	Монотерапия	69	27,61	6,143	0,740

Тест за вербална флуидност	Политерапия	54	27,63	5,119	0,697
MMSE	Монотерапия	69	24,26	4,327	0,521
	Политерапия	54	24,19	2,621	0,357

Табл.62. Зависимост между броя на АЕМ и резултатите от теста за вербална флуидност и MMSE

		Тест на Левин		t –test					95% доверителен интервал	
		F	Sig.	T	df	Sig. (2tail.)	MD	Std.err. Differ	Долна граница	Горна граница
Тест за вербална флуидност	Еднакви вариации	0,927	0,338	0,20	121	0,984	0,021	1,039	-2,036	2,077
MMSE	Различен резултат	4,299	0,040	-0,120	114,436	0,905	0,076	0,631	-1,326	1,175

Табл.63. Зависимост между броя на АЕМ и резултатите от теста за вербална флуидност и MMSE- Independent simple test.

Потърсихме връзка между резултатите от невропсихологичните тестове и вида АЕМ (класически и нови). Установи се статистическа значима разлика (ниво на достоверност 95%), в резултатите на теста за вербална флуидност и MMSE между двете групи пациенти като пациентите, лекувани в момента само с нови АЕМ, се справят статистически значимо по-добре, в сравнение с тези, лекувани само с класически АЕМ (табл. 64, 65 и 66).

	АЕМ	Брой пациенти	Mean	Std. deviation	Std. error mean
MMSE	Класически АЕМ	42	23,50	4,581	0,707
	Нови АЕМ	50	24,72	3,156	0,446
Тест за вербална флуидност	Класически АЕМ	42	26,29	6,844	1,056
	Нови АЕМ	50	28,68	4,971	0,703

Табл. 64. Зависимост между вида на АЕМ и резултатите от MMSE и теста за вербална флуидност.

		Тест на Левин		t –test					95% доверителен интервал	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tail.)	MD	Std. err Dffer.	Долна граница	Горна граница
MMSE	Еднакви вариации	1,065	0,303	1,053	295	0,293	0,290	0,275	-0,252	0,832

Табл. 65. Зависимост между класически или комбинирани АЕМ и резултатите от MMSE - Independent simple test

		Тест на Левин		t –test					95% доверителен интервал	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tail.)	MD	Std. err Dffer.	Долна граница	Горна граница
MMSE	Еднакви вариации	0,391	0,532	-1,069	295	0,287	-0,316	0,296	-0,898	0,266

Табл. 66. Зависимост между нови АЕМ и резултатите от MMSE - Independent simple test.

При анализ на резултатите от теста на Лурия и Stroop теста, не се установява статистическа значима разлика между пациентите, лекувани в момента само с нови АЕМ, в сравнение с тези, лекувани само с класически АЕМ (табл. 67 и 68).

	АЕМ	N= 92	MeanRank	Sum of ranks
Тест „10 думи по Лурия“	Класически АЕМ	42	47,00	1974,00
	Нови АЕМ	50	46,08	2304,00
Stroop тест	Класически АЕМ	42	43,76	1838,00
	Нови АЕМ	50	48,80	2440,00

Табл.67. Зависимост между вида на АЕМ и резултатите на Лурия и Stroop теста.

Групова вариабилност	Rank за Stroop тест	Rank за теста на Лурия
Mann- Whitney U	935,000	1029,000
Wilcoxin W	1838,000	2304,000
Z	-1,015	-0,175
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,310	0,861

Табл.68. Групова вариабилност: зависимост между вида на АЕМ и резултатите на Лурия и Stroop теста.

IV.6. Зависимост между резултатите от невропсихологичните тестове и вида на ЕП

При анализ на връзката между резултатите от невропсихологичните тестове и вида на ЕП, установяваме със статистическа значимост (ниво на достоверност 95%), че пациентите с двустранни тонично- клонични пристъпи се справят по-лошо от пациентите с фокални пристъпи, единствено с теста на Лурия. Не се открива статистически значима разлика в резултатите на двете групи със Stroop test (табл. 69 и 70), както и с MMSE и теста за вербална флуидност (табл.71 и 72).

	ЕП	N=120	Mean rank	Sum of ranks
	ФП	54	66,09	3569,00

Тест „10 думи по Лурия“	ДТКП	66	55,92	3691,00
Stroop test	ФП	54	60,43	3263,00
	ДТКП	66	60,56	3997,00

Табл. 69. Зависимост между резултатите от теста на Лурия или Stroop test и вида на ЕП.

Статистика	Стойност на статистиката за Stroop test	Стойност на статистиката за теста на Лурия
Mann- Whitney U	1778,000	1480,000
Wilcoxin W	3263,000	3691,000
Z	-0,024	-1,688
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,981	0,091

Табл. 70. Групова статистика зависимост между резултатите от теста на Лурия или Stroop test и вида на Е

	ЕП	N=120	Mean	SD	St.error mean
MMSE	ФП	54	24,35	3,763	0,512
	ДТКП	66	24,05	3,665	0,451
Тест за вербална флуидност	ФП	54	28,19	6,390	0,870
	ДТКП	66	26,92	4,925	0,606

Табл. 71. Зависимост между резултатите от MMSE и теста за вербална флуидност вида на Е

		Тест на Левин		t –test					95% доверителен интервал	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2tail.)	MD	Std. err Dffer.	Долна граница	Горна граница
MMSE	Еднакви вариации	0,426	0,515	0,450	118	0,653	0,306	0,681	-1,041	1,654
Тест за вербална флуидност	Еднакви вариации	3,997	0,048	1,220	118	0,225	1,261	1,033	-0,785	3,307

Табл. 72. Зависимост между резултатите от MMSE и теста за вербална флуидност вида на Е- Independent simple test.

IV.6 Сравнение между резултатите от невропсихологичните тестове на групата пациенти с Е в напреднала възраст и контролната група пациенти без Е в същата възрастова група.

Не се установява статистически значима разлика между резултатите от MMSE и теста за вербална флуидност в двете групи пациенти (табл. 73 и 74).

	Пациенти	N	Mean	SD	Std. error mean
MMSE	Пациенти с Е	123	24,23	3,664	0,330
	Контролна група	78	24,27	4,882	0,553
Тест за вербална флуидност	Пациенти с Е	123	27,62	5,694	0,513
	Контролна група	78	27,73	8,521	0,965

Табл.73. Резултати от MMSE и теста за вербална флуидност при пациенти с Е и контролната група.

		Тест на Левин		t –test					95% доверителен интервал	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2tail.)	MD	Std. err Dffer.	Долна граница	Горна граница
MMSE	Еднакви вариации	5,024	0,026	0,069	199	0,945	0,042	0,681	-1,151	1,234
Тест за вербална флуидност	Еднакви вариации	12,831	0,000	0,113	199	0,910	1,113	1,033	-1,864	2,090

Табл.74. Резултати от MMSE и теста за вербална флуидност при пациенти с Е и контролната група- Independent simple test.

Установява се статистическа значима разлика (ниво на достоверност 99%), че пациентите с Е се справят статистически значимо по-слабо от контролната група, както с теста на Лурия, така и със Stroop test (табл. 75 и 76).

	Пациенти	N	Mean rank	Sum of ranks
Тест „10 думи по Лурия“	Пациенти с Е	123	85,97	10574,50
	Контролна група	78	124,70	9726,50
Резултати от Stroop тест	Пациенти с Е	123	81,35	10005,50
	Контролна група	78	131,99	10295,50

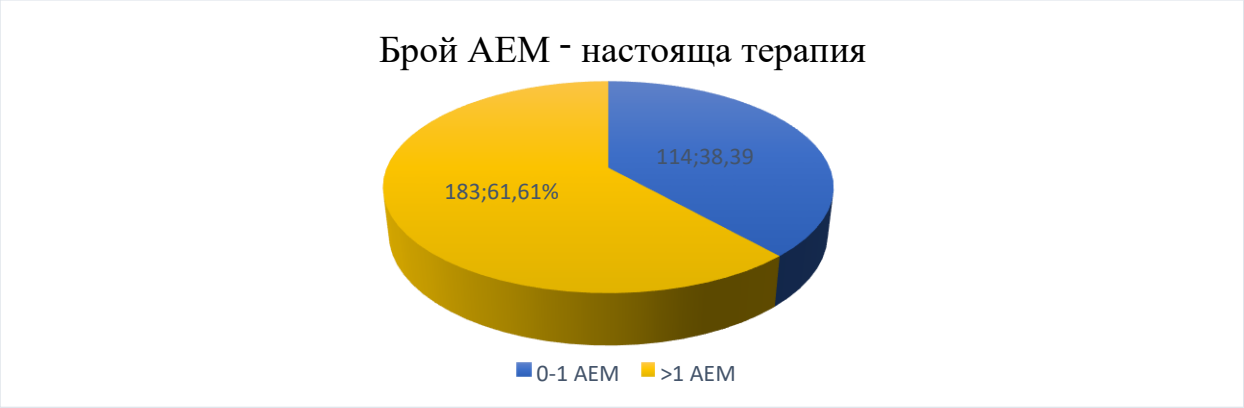
Табл.75. Резултати от теста на Лурия и Stroop test при пациенти с Е и контролната група.

Статистика	Стойност на статистиката за Stroop test	Стойност на статистиката за теста на Лурия
Mann- Whitney U	2379,500	2948,500
Wilcoxin W	10005,500	10574,500
Z	-6,682	-4,833
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,000	0,000

Табл.76. Групова статистика за резултати от теста на Лурия и Stroop test при пациенти с Е и контролната група.

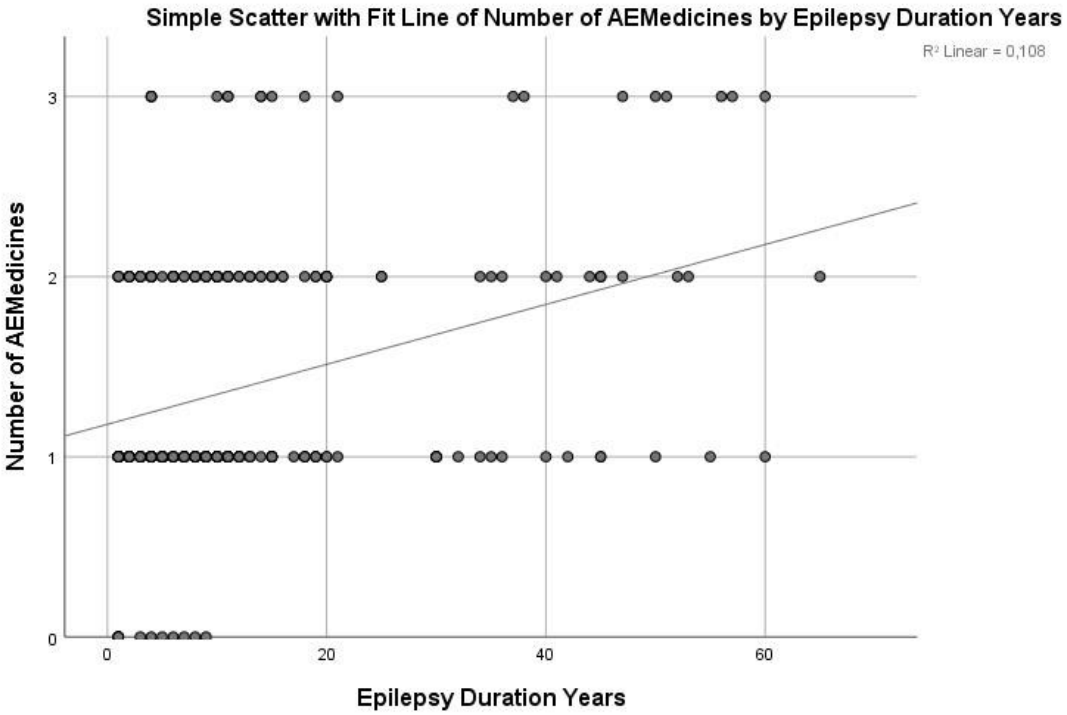
V. Антиепилептично лечение.

V.1. Брой АЕМ.: всички пациенти с Е, включени в изследването, се разделени според давността на заболяването, с допълнителни подгрупи за настоящето и провежданото в миналото АЕЛ.В момента на провежданото изследване 114пациенти с Е (38,39%) се лекуват с 1 АЕМ, а 183 (61,61%) - с повече от 1 АЕМ.



Фиг21.Брой АЕМ – настояща терапия

Установява се статистически значима положителна корелация (0,329, p-value 0.000) между давността на Е и броя приемани медикаменти (фиг.22).



Фиг. 22. Зависимост между давността на Е и броя приемани АЕМ.

Същата зависимост се установява и при проведения корелационен анализ (табл. 77) и с метода на групова статистика (табл. 78 и 79).

		Давност на Е	Брой АЕМ
Давност на Е	Pearson correlation	1	0,329
	Sig. (2-tailed)		0,000
	N	297	297
Брой приемани АЕМ	Pearson correlation	0,329	1
	Sig. (2-tailed)	0,000	
	N	297	297

Табл.77. Корелационен анализ на зависимостта между давност на Е и брой приемани АЕМ. ** Корелационният анализ е сигнификантен при стойност 0.01 (2-tailed).

Със статистическа значимост (ниво на достоверност над 95%) можем да твърдим, че пациентите с давност на Е ≥10 години приемат средно повече АЕМ, отколкото онези, с давност на заболяването под 10 години (табл.78 и 79).

	Давност	N	Mean	SD	Std. err.mean
Брой АЕМ	Давност на Е < 10г.	170	1,22	0,591	0,045
	Давност на Е ≥10г.	127	1,61	0,703	0,062

Табл.78. Групова статистика за зависимост между давност на Е и брой приемани АЕМ

		Тест на Левин		t –test					95% доверителен интервал	
		F	Sig.	T	df	Sig. (2-tail.)	MD	Std. err Dffer.	Долна граница	Горна граница
Брой АЕМ	Еднакви вариации	18,853	0,000	5,168	295	0,000	0,389	0,075	0,241	0,537

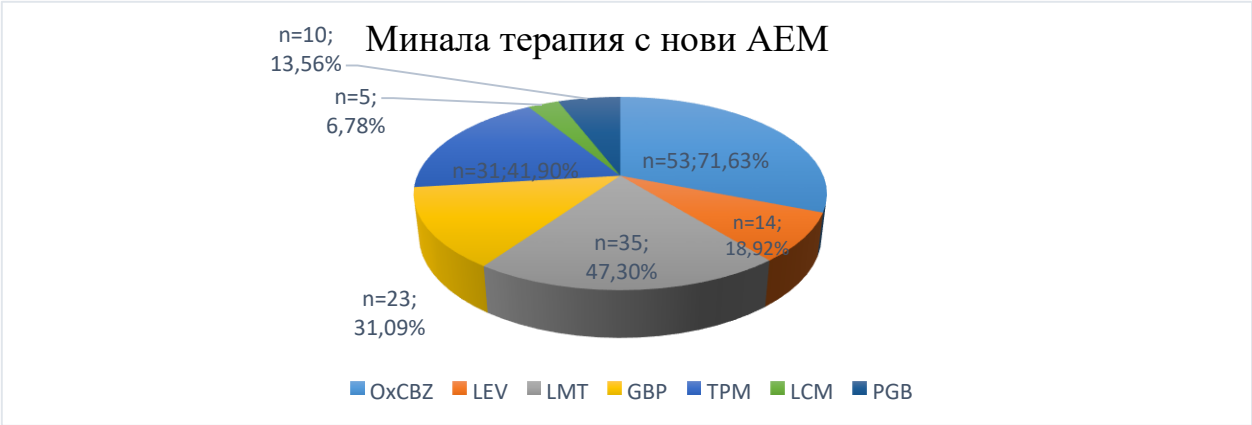
Табл.79. Групова статистика за зависимост между давност на Е и брой приемани АЕМ- Independent simple test.

V.2.Видове АЕМ.

От изследваните 297 пациенти с Е в миналото 223 болни са лекувани с класически АЕМ: с CBZ - 116 (52,02%), 107 (47,98%) - с VPA (фиг.23).



Фиг.23. Минала терапия с класически АЕМ.



Фиг. 24. Минала терапия с нови АЕМ.

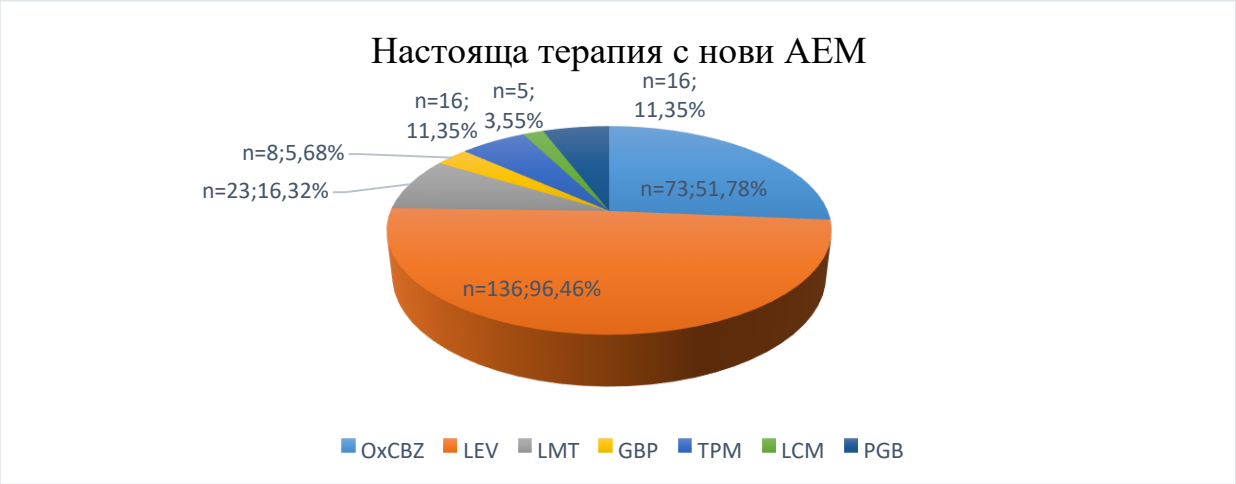
В миналото с нови АЕМ като моно- или политерапия са лекувани 74 пациента: 53 от тях (71,63%) - с OxCBZ, 35 (47,30%) - с LTG, 31 (41,90%) - с TPM, 23 (31,09%) - с GBP, 14 (18,92%) - с LEV, 10 (13,56%) са приемали PGB, 5 (6,78%) са приемали LCM (фиг. 24)

От изследваните пациенти в момента 156 (52,6%) се лекуват само с класически АЕМ; от тях 68 (43,04%) приемат CBZ, 88 (56,96%) - VPA (фиг.25).



Фиг.25. Настояща терапия с класически АЕМ.

Останалите 141 (47,4%) пациенти приемат нови АЕМ като моно- и политерапия: найголям брой участници 136 (96,46%) приемат LEV, 73 (51,78%) - OxCBZ, 23 (16,32 %) - LTG, 8 (5,68%) - GBP, 16 (11,35%) - TPM, 16 (11,35%) - PGB, 5 (3,55%) приемат LCM (фиг.26).



Фиг. 26. Настояща терапия с нови АЕМ на пациенти с Е.

V.3. .АЕЛ според давността на Е

V.3.1. АЕЛ при пациенти с давност на Е <10 години.

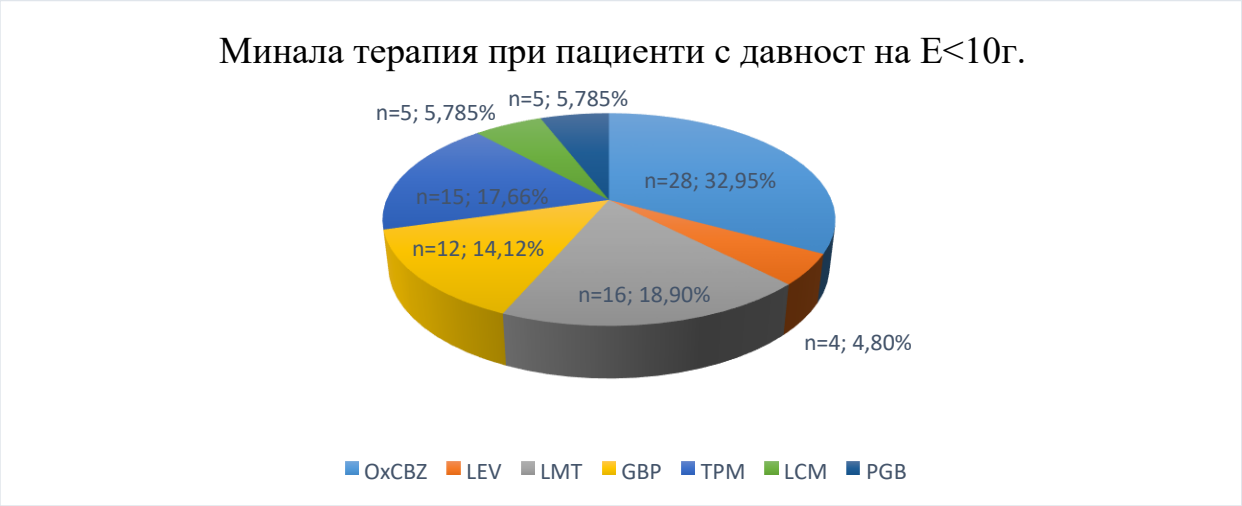
В групата с давност на заболяването под 10 години в миналото 119 болни са лекувани с класически АЕМ: с CBZ са лекувани 61 пациента (51,27%), а VPA - 58 пациента (48,73%) (фиг.26).



Фиг. 26. Минала терапия на пациенти с давност на Е< 10 год**.**

В групата давност на Е <10 години в миналото 85 пациенти са се лекувалис нови АЕМ:28 (32,95%) - с OxCBZ, с LEV- 4 болни (4,80%), 16 (18,90%) са приемали LTG, 15 (17,66%) са

приемали TPM, 12 (14,12%) са приемали GBP, 5 (5,785%) са приемали LCM и 5 (5,785%) пациенти са приемали PGB (фиг.26).



Фиг. 26. Минала терапия на пациентите с давност на E < 10 г.

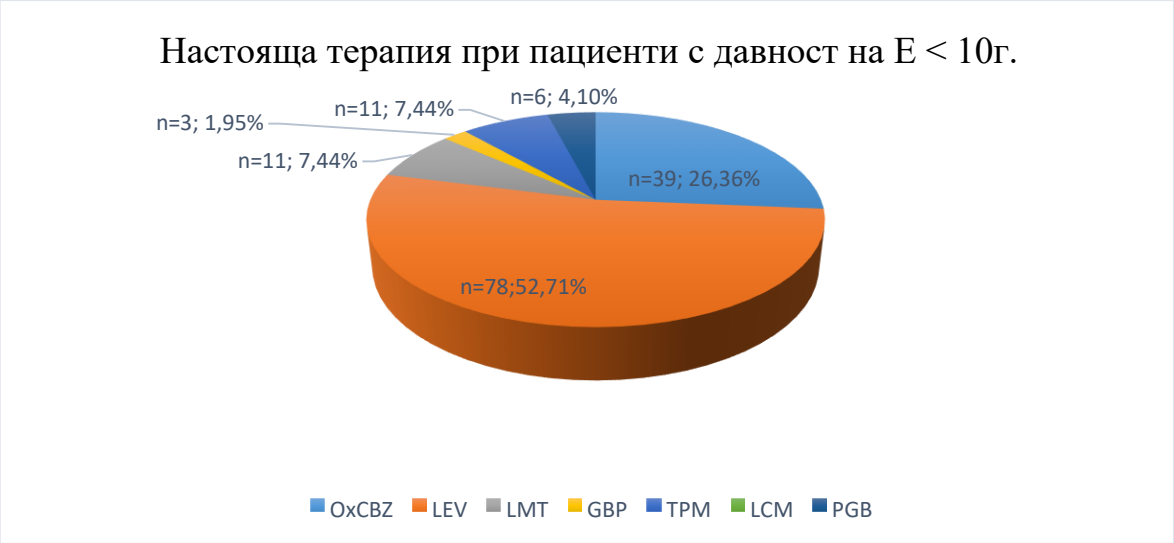
В групата с давност на E < 10 години общо 93 пациенти (54,7%) се лекуват с класически АЕМ като моно- или комбинирана терапия: от тях 41 (44,09%) приемат CBZ, а 52 болни (55,91%) се лекуват с VPA (фиг. 27).



Фиг.27. Настояща терапия на пациенти с давност на E < 10 год.

От 170 пациенти с давност на заболяването <10 години в момента нови АЕМ като монотерапия или политерапия приемат 148 болни: LEV - 78 (52,71%), OxCBZ – 39 (26,36%),

LTG - 11 пациенти (7,44%), TPM -11 (7,44%), PGB - 6 (4,10%), GBP- 3 (1,95%) болни. Нито един пациент не приема LCM (фиг. 28).



Фиг. 28. Настояща терапия при пациенти с давност на Е под 10 год.

V.3.2.АЕЛ при пациенти с давност на Е ≥ 10 години

Като предишна терапия от тази група пациенти в миналото 55 болни са приемали CBZ (52,89%), а 49 (47,11%) - VPA (фиг.29).



.

Фиг. 29. Минала терапия на пациенти с давност на Е над 10 год.

С нови АЕМ в миналото са се лекували 85 пациенти от групата с давност на Е≥ 10г.:LEV с OxCBZ- 25 (29,07%), с LEV- 10 (11,63%), с LMT- 19 (22,10%), с GBP- 11 (12,80%), с TPM- 16 (18,61%), с PGB- 5 пациенти (5,815%). Нито един болен не е приемал LCM (табл.30).

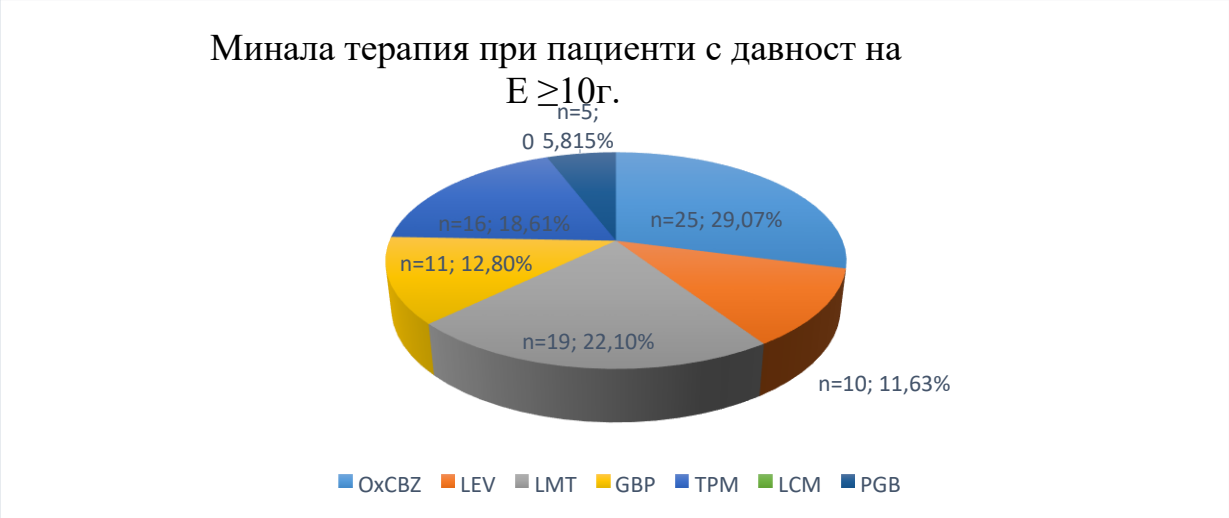


Табл.30. Минала терапия при пациенти с давност на Е ≥ 10г.

В групата на пациентите с давност на заболяването ≥10 години 63 участници (49,6%) се лекуват с класически АЕМ. От тях 27 (42,86%) пациенти приемат CBZ към момента на изследването, 36 (57,14%) - VPA (фиг.31).

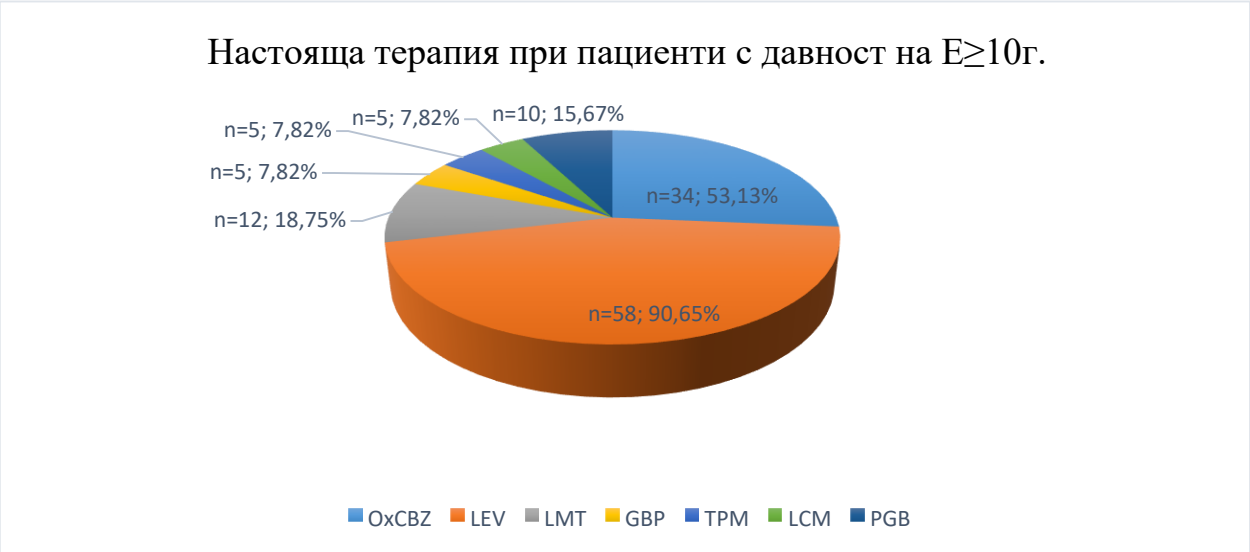


Фиг. 31. Настояща терапия на пациенти с давност на Е ≥ 10 г.

В групата на пациентите с давност на Е ≥10 години, от 127 участници 64 (50,4%) се лекуват с нови АЕМ като моно- или политерапия. От тях 58 (90,65%) приемат LEV, 34

(53,13%) - OxCBZ, 12 болни (18,75%) - LTG, 10 (15,67%) - PGB, 5 (7,82%) - GBP, 5 (7,82%) - LCM, 5 (7,82%) приемат TPM (фиг.32).

Фиг



. 32. Настояща терапия на пациенти с давност на Е ≥ 10г.

V. ГЛАВА ПЕТА

ОБСЪЖДАНЕ

Епилепсията е хронично заболяване, засягащо всички възрастови групи. С оглед на нарастващия процент на застаряващо население в световен мащаб и честотата на изява на Е в тази популация, е важно да се установят особеностите в клиничното протичане, неврофизиологичните методи за диагностика и проследяване на заболяването, както и на лечението при пациентите с Е в напреднала възраст. Увеличаването на заболеваемостта от Е в напреднала възраст е свързано с по-честите структурни промени в главния мозък, МСБ (30-40 %), невродегенеративни заболявания, травми, първични или метастатични тумори, метаболитни нарушения, невроинфекции и т.н. *(Liu, u c. 2016)*.

От направения обзор на литературата става ясно, че в България липсва системно изследване на пациенти с Е в напреднала възраст: етиологични фактори, протичане на заболяването, анализ на резултатите от неврофизиологичните методи за диагностика и проследяване, както и резултатите от лечението с различни АЕМ. Ето защо основната цел на настоящата работа бе да се установи значението на неврофизиологичните методи за диагностика, мониториране на лечението, и особеностите на клиничните характеристики при българските пациенти с Е в напреднала възраст.

Бяха анализирани резултатите от електрофизиологичните (ЕЕГ и видео-ЕЕГ), невропсихологичните и невроизобразяващи изследвания и тяхната корелация с клиничните характеристики на пациентите (етиология, давност на заболяването, вид и честота на ЕП) и антиепилептичната терапия - вид (класически и нови) и брой на приеманите АЕМ в миналото и при настоящото АЕЛ. **I.** Клиничен контингент.

I.1. Обсъждане на социо-демографските и клинични характеристики:

Социодемографските характеристики при нашите пациенти със средна възраст 69,25 ±5.00, равностойно разпределение мъже:жени и контролна група от 193 лица между 65 и 92 год. възраст, са близки до данните от други проучвания *(Luef u c., 2015; Acharya, 2014, Poza, 2007; Holmes, 2015; Verelen,2011)*. Нашите резултати потвърждават посочените от други автори заключения за все по-малка тежест на половите различия върху развитието на заболяването с напредване на възрастта *(Luef u c., 2015; Acharya, 2014)*. В нашата група пациенти не се установиха значими различия, свързани с полова разновидност, в клиничната картина на Е, вида и честотата на ЕП, неврофизиологичните и невроизобразяващите изследвания, вида и броя на АЕМ.

При търсенете на връзка на определени клинични характеристики с **давността на Е** сме разделили пациентите в две групи: пациенти с давност на Е<10 години (57%, n= 170) и давност на Е>10 години (43%, n=127). Според Acharya е уместно разделянето на пациентите в зависимост от възрастта в три групи: I група - 65-74 г., II група - 75-84 г. и III група - >85 години (*Acharya, 2014*). Това е свързано с развитието на придружаващите заболявания, както и с влиянието им върху Е. За целите на нашето проучване такъв тип групиране е недостатъчно функционален, тъй като разделя пациентите единствено според биологичната им възраст,

без да отчита кога е възникнало заболяването. Ние подкрепяме подхода на Poza, който предлага разделяне на пациентите с Е над 60 г. възраст в две групи: първата - с начало на заболяването в по-ранен етап от живота им, а във втората - с начало след 60 г. възраст *(Poza, 2007)*. Групирането според давността на Е е свързано с етиологията и тежестта на заболяването и ефекта върху му върху болния при всеки отделен пациент. С напредване на възрастта, напредва и заболяването, както и всички произтичащи от това усложенения (*Poza, 2007).* Съобразявайки се с критериите на СЗО за начало на напреднала възраст, в нашето проучване пациентите са над 65 години (*WHO, 2016*). В нашето проучване давността на Е корелира с наличието на придружаващи заболявания и приеманите за тях медикаменти, изявата на когнитивни нарушения,броя и вида на АЕМ. По данни на различни автори пациенти с по-малка давност на заболяването имат по-добра прогноза по отношение на качеството на живот, свобода от ЕП и страничните ефекти от АЕМ *(Bjellvi и с., 2019).*

Според редица автори Е и АЕМ водят до когнитивните нарушения при пациентите с Е, засилващи се с напредване на възрастта *(Holmes, 2015; Poza, 2007; Verelen,2011)*. При всичките пациенти, включени в проучването, като скринингов тест е използван **MMSE тест** за общ когнитивен капаците (резултат ≥ 19), изключващ случаите с тежки когнитивни нарушения и като основа, върху която да се проведат допълнителни невропсихологични изследвания. В нашето проучване средната стойност на теста е 25,75 ± 2,36 точки.

В нашето проучване установихме определена зависимост между **етиологията на Е, придружаващите заболявания** и резултатите от невроизобразяващите изследвания, която не се наблюдава в такава степен при пациенти в по-млада възраст. Данните корелират с тези от други проучвания и потвърждават предимно структурно-метаболитната етиология на Е и фокалния характер на ЕП при пациенти с Е в напреднала възраст. С най-голям относителен дял при изследваните пациентите са тези със структурно-метаболитна (n=227; 77%), следвани от тези с неизвестна етиология на Е (n=36; 12%) и с генетична Е (n=34, 11%). Подобни са данните и на Poza, според който при първоначална изява на Е над 60- годишна възраст при 2/3 от случаите се касае за структурно-метаболитна Е, при 1/3 - за криптогенна и почти не се наблюдава идиопатична Е. Ако все пак се потвърди диагноза идиопатична Е,

то тя най-вероятно е възникнала на по-ранен етап от живота на пациента *(Poza, 2007)*. Други автори докладват сходни резултати в техни проувания (*Tanaka, 2013, Verellen,, 2011, Werhahn, 2009, Leppik, 2010).* В нашето проучване се установява висока коморбидност с МСБ - при 42% от пациентите с давност на Е<10 години, и при 55% в групата с давност на Е>10 години.

Открива се правопропорционална зависимост между данните от невроизобразяващите изследвания за наличие на МСБ, придружаващи сърдечно-съдови заболявания, и давността на Е. Нашите изводи потвърждават данните от литературата, в която структурнометаболитната Е се обсъжда като най-честа, а мозъчно-съдовите заболявания (исхемичният инсулт, интрацеребралният и субарахноиден кръвоизлив) са посочвани като основна

причина за Е в напреднала възраст *(Verellen u c., 2011, Van Cott, 2000; Lee, 2019)*. Други автори посочват хеморагичния и тромбоемболичния инсулт като свързани с по-голям риск за възникване на ЕП, в сравнение с исхемичния *(Van Cott, 2002; Werhahn, 2009).* По литературни данни между 30-40% от пациентите, които са преживели инсулт, развиват Е *(Leppik IE, 2010, Van Cott, 2002).* Liu съобщава, че до 2020 г. до 50% от новооткритите случаи с Е ще се наблюдават при пациенти в напреднала възраст с основен етиологичен фактор МСБ *(Liu u c., 2016; Lee, 2019)*. ЕП след мозъчен инцидент се разделят на ранни, които възникват до две седмици след инсулта, и на късни - възникващи най-често до края на първата година. Van Cott посочва, че рискът нараства между третия и дванадесетия месец и го определя между 4-15% *(Van Cott, 2002)*. Според други източници този риск нараства до 20 пъти през първата година след инцидента *(Liu u c., 2016)*. и посочват, че хеморагичната трансформация на инсулта също е рисков фактор за развитие на Е *(Werhahn, 2009).* Болест на малките съдове, левкоареозата и лакунарните инфаркти могат да могат да доведат до ФП с/без увреда на съзнанието *(Liu u c., 2016).* Наличието на малки лакунарни инсулти, които понякога се изявят клинично като ТИА и не винаги се обективизират от КТ/МРТ, биха могли да бъдат доста по-честа причина за Е, отколкото се смята *(Lee, 2019).*

От проведените образни изследвания в най-голям процент се наблюдават данни за МСБ и корова атрофия в различна спепен (от леко до тежко изявена). В групата с давност на Е<10 год. корова атрофия се наблюдава при 35% от пациентите, а в групата с давност на Е≥10 год. - при 42% от тях. В нашето проучване наличието на Е и повишената честота на ЕП често се свързват с наличие на корова атрофия в невроизобразяващите изследвания.

Голяма честота на коровата атрофия при пациенти с Е в напреднала възраст е установена и от други автори. В проучване на Sinha, при провеждане на MRI в 72,1% от пациентите се наблюдава корова атрофия *(Sinha S., 2012).* Според автора механизмите на развитие на промените в бялото мозъчно вещество при корова атрофия са мултифакторни: увеличаване пространството на Вирхов-Робин, исхемия, демиелинизация и аксонална дегенерация с увеличаване на интра- и екстрацелуларното водно съдържимо и последваща глиоза. Тези процеси могат да доведат до сформиране на огнище от увредени неврони, и до

епилептогенеза *(Sinha S., 2012)*. Голяма част от дегенеративните заболяванията, при които се наблюдава корова атрофия, могат да доведат и до ЕП. Тук се отнасят деменцията на Алцхаймер, множествената склероза, болестта на Кройцфелд-Якобс, фронто-темпоралната дегенерация и др. Според Lee деменцията е втората по честота причина за развитие на Е в напреднала възраст *(Lee, 2019).* Известно е, че пациентите с деменция са застрашени 5-10 пъти повече от развитие на Е *(Liu, 2016)*. Някои автори съобщават, че деменцията е причина за ЕП в до 10% от пациентите в напреднала възраст и рискът расте пропорционално на давността на заболяването *(Tanaka et al, 2013)*. Други автори обсъждат двустранната връзка между двете заболявания и дали както деменцията води до Е, и Е не води до деменция *(Helmstaedter C., Witt J-A. 2017)*. В частност пациентите с болест на Алцхаймер са застрашени да развият ЕП между 387 пъти повече, в сравнение със здрави хора на същата възраст *(Liu, 2016)*. По данни на различни автори формирането на епилептогенно огнище се дължи на образуването на амилоидните плаки, неврофиламените натрупвания и на невронната дегенерация *(Verellen, 2011; Sinha S, 2012).* Въпреки че ЕП не винаги могат да бъдат диагностицирани, те могат да влошат наличните когнитивните умения на пациентите с деменция и трябва винаги да се подозират при рязък спад на интелектуалните възможности *(Werhahn, 2009; Lee, 2019).*

Пространствозаемащи процеси - тумори, кисти, метастази и др. се установяват в относително малък процент от нашите пациенти, без значима връзка с давността на Е - при 6% (n=16) в групата с давност на Е<10 год. и 7% (n=14) от болните с давност на Е>10 год. Сходни са резултатите от проучванията на други автори. Tanaka посочва, че в тяхното проучване на пациенти с Е над 65- годишна възраст, при 5% се откриват мозъчни тумори *(Tanaka et al, 2013.).* Maschio споделя, че във възрастта между 40-70 години най-честите тумори са глиомите, астроцитоми, метастази *(Maschio M, 2012).* Вероятността да се изявяват ЕП зависи от

малигнеността им: колкото по-ниско диференциран е туморът, толкова по-вероятно е да се появят ЕП. Този процент достига 65-95% за астроцитоми, олигодендроглиоми и метастази. Най-малко вероятно е да се появят при малигнени глиом - 15-25%. Освен това туморната прогресия, прорастването в съседни тъкани, кръвоизливи вътре във формацията, както и наличието и големината на мозъчния оток, а не само хистологичната верификация, имат съществено значение за наличито на ЕП *(Maschio M, 2012).*

Нормален КТ/МРТ образ се открива в почти равен процент за двете групи - 10% (n=24) в групата пациенти с давност на Е<10 год., n=19 пациента в групата с давност на Е>10год. Това корелира и с 10% от пациентите, при които не може да се установи етиология на заболяването. Повечето литературни данни показват по-голям процент на пациентите с нормална КТ/МРТ находка. Sinha et al. съобщават, че в тяхното проучване при 79 (от общо 201) болните не е намерена причина за ЕП и ги отнасят към Е с неизвестна етиология *(Sinha S, 2012).* Други автори споделят, че в 52.8% от изследваните лица не се открива причина за заболяването в невроизобразяващите изследвания и липсата на патологична находка се свързва най-често с генетичния характер на заболяването при малка част от изследваните пациентите *(Tanaka et al, 2013).* Същият автор коментира, че при наличие на темпорални пристъпи, установени клинично и потвърдени чрез неврофизиологично изследване, и нормална находка в образните изследвания, е уместно да се подозира наличието на дегенеративен процес, свързан със стареенето на мозъка *(Tanaka et al, 2013)*. По-голямата информативна стойност на МРТ е подчертана от Elangovan, който посочва, че при 50% от пациентите с Е в напреднала възраст е установен нормален КТ образ на главен мозък, но при последваща МРТ само при 8% не се открива подлежаща патология *(Elangovan, 2017)*.

Според **вида на ЕП** при нашите пациенти най-често се наблюдават ФП с увреда на съзнанието, с/без последваща изява на двустранни тонично-клонични пристъпи, най-вероятно свързано с подлежащата мозъчна увреда. И в двете изследвани групи се наблюдава превес на ФП с вторична генерализация - 46% (n=97) в групата с давност на Е<10 год. и 44% (n=70) в групата с давност на Е>10 год. Първично генерализираните пристъпи се изявяват по-рядко, както и ФП без увреда на съзнанието – при 10% от пациентите с Е<10 год. и 9% при Е>10 год. Нашите данни кореспондират със заключенията на други автори, че ЕП в тази възрастова група са предимно фокални, с или без вторична генерализация *(Verellen,*

2011). Van Cott съобщава, че при изследваните от нея пациенти с Е в напреднала възраст, 48% имат ФП с/без вторична генерализация, като ФП без увреда на съзнанието се изявяват по-рядко – при 13% *(Van Cott, 2002)*. Според друго проучване на 190 пациента с Е на възраст над 60 години, Е е класифицирана като генерализирана в 17,4%, фокална - в 76,3% и неизвестна - в 6.3% *(Hiyoshi u c., 2000)*. Редица автори изследват появата на първично генерализирани ЕП при болни в напреднала възраст и ги свързват с идиопатична Е, която вече се е изявила на по-ранен етап от живота на пациентите, например в юношеска възраст *(Acharya JN, 2014, Ramsay RE, 2007, Poza, 2007).*

Tanaka съобщава резултати от свое проучване, в което най-много са пациентите с ФП - 4649% с преобладаване на ФП с увреда на съзнанието без вторична генерализация *(Tanaka et al., 2013)*. Дебют на заболяването с двустранни тонично-клонични пристъпи е по-характерен за по-млада възраст, като някои автори споделят, че в напреднала възраст те са по-редки и се свързват с остро настъпил инцидент - мозъчен инсулт, метаболитно нарушение, инфекциозен процес *(Tanaka et al., 2013).* Poza обаче доказва, че именно в напреднала възраст честотата на ФП с вторични ДТКП се увеличава *(Poza,2007*). Brodie посочва, че при 30% от пациентите в напреднала възраст Е се проявява с ДТКП, което води до много висок риск от летален изход – в 40 % от случаите *(Brodie et al., 2005).* Според други автори 26% от възрастните пациенти с Е имат двустранни тонично-клонични пристъпи, 29 % - ФП и 45% - ФП с вторична генерализация (*Waterhouse, 2001*).

В нашето изследване преобладават пациентите с **месечна честота** 2-3 ФП с увреда на съзнанието, ДТКП, следвани от първично генерализираните ЕП. Пациентите без ЕП (в групата с давност на Е<10 год. при 35% от пациентите (n=42) и с давност на Е≥10 год. - при 25% (n=32)) и тези с повече от 3 ЕП месечно и двете изследвани групи са с приблизително равен брой. По-голямата давност на заболяването корелира с нарастването на честотата на ЕП - увеличава се броят на болните с повече от три ЕП месечно и се появяват такива с неизвестна честота на пристъпите. Нашите изводи са близки до изводите на редица автори. Обсъждайки месечната честота на ЕП, Tanaka и други автори съобщават, че при пациентите с дебют на Е в напреднала възраст преобладава по-малката честота на ЕП и по-бързо се стига до добър контрол на заболяването, т.е липса на пристъпи *(Tanaka, 2013;Morillo, 2012; Acharya et al, 2014).* Според Berghi, при пациенти с начало на Е в напреднала възраст до около 80% от пациентите

имат дълги безпристъпни периоди, а до 50% изобщо нямат ЕП при адекватен избор на АЕМ *(Berghi, 2018)*. Някои автори посочват, че прогнозата при Е в напреднала възраст е по-добра, в сравнение с други възрастови групи *(Berghi, 2018)*. Независимо от това, трябва да се отчита, че възрастта при дебюта на заболяването не винаги е свързана с изхода му *(Berghi, 2018)*. С напредването на Е се наблюдава влошаване на различни функции от страна на Централната нервна система *(Sen, 2020)*. Това, заедно със стареенето на организма, допринася за все поизявени усложнения от нормалното стареене на мозъка - намалява притока на кръв към основни мозъчни структури, намалява оксигенацията, глюкозния метаболизъм, интегритета на мозъчната кора. Тези промени са особено изразени в медио-темпоралната и префронталната кора. Това вероятно допринася за епилептогенезата и повишената честота на пристъпите с напредване на заболяването *(McLean AJ, 2004, Hermann B,. 2008).* Допълнително при всеки пристъп се нарушава водно-електролитният баланс, повишава се количеството на свободни радикали, нарушава се пропускливостта на клетъчната мембрана, повишава се количеството на глутамат, който е ексцитотоксичен *(Berghi, 2018).* Смятя се, че бавно и постепенно се развива епилептична енцефалопатия, която се проявява с промяна на личността, когнитивни, поведенчески и психиатрични нарушения.

II. Обсъждане на резултатите от неврофизиологичните изследвания

ЕЕГ изследването (рутинно и видео- ЕЕГ) е основен метод при диагностиката на вида ЕП и епилептичния синдром, за на АЕМ, както и за прогноза на заболяването. Тези нефрофизиологични методи допринасят за отдиференциране на фокална от генерализирана Е, идиопатичните от симптоматични епилептични синдроми *(Javidan, 2012; Sami u c., 2014)*. Провеждането на ЕЕГ- мониториране при пациенти с Е в напреднала възръст с нарушено съзнание и неясна етиология на заболяването, е ключов и понякога единствен метод за поставяне на правилна диагноза *(Chen, 2016).* В тези случаи видео- ЕЕГ би могло да предостави достатъчно информация, както за вида на ЕП, така и за тяхната класификация *(Keranen u c,. 2002)*. Пациентите в напреднала възраст с неясни пристъпи са изложени на повишен риск. Точната диагноза може да бъде предизвикателна при тях поради неточности в анамнезата, липсата на очевидци, нетипични симптоми и придружавашите заболявания *(Elder, 2020, Davidson et al.,2012; Van Cott, 2002).* Някои от методите за диагностика, които се ползва при по- млади пациенти, като видео- ЕЕГ, ЕЕГ след сънна депривация, ЕЕГ по време на сън, се избягват в тази популация,

и това намалява диагностичните възможности. Стационарното видео-ЕЕГ наблюдение е ценен метод за клинициста, когато диагнозата е неясна или пациентите не реагират на лекарства *(Elder, 2020).* Самите пациенти често подценяват епизодите на замайване, неконтактност, объркаост, отдавайки го на други причини. Често липсват очевидци на тези състояния, тъй като болните живеят сами, или са просто социално изолирани. Отчитайки тези фактори някои автори споделят, че в голяма част от случаите (до 30% от случаите) пациентите в напреднала възраст с фокална епилепсия не са наясно, че получават ЕП *(Van Cott, 2002).* Видео- ЕЕГ и пролонгиран запис на рутинно ЕЕГ значително увеличава възможността за поставяне на диагнозата *(Javidan u c., 2012, Chokoi u c., 2018)*. В клиничното проучване Veterans Administration Cooperative Study, при 24-часовите амбулаторно проведени ЕЕГ изследвания е установена епилептиформена активност при 50% от пациентите, които не са регистрирани при рутинната ЕЕГ *(Ramsay u c., 2004)*. В друго проучване, използващо видео-ЕЕГ мониториране при пациенти с неясни пристъпи и средна възраст 70 години, McBride установява специфични абнормности при 77 от 96 пациента и потвърждава диагнозата Е при 46 пациента *(McBride u c., 2002).*

ЕЕГ при пациентите с Е в напреднала възраст има някои характерни особености. Според редица автори някои нормални интериктални находки при тези болни биха се интерпретирали като абнормни, ако се сравняват с изследването при по-млади пациенти *(Davidson, et al.2012).* Според автора този феномен обхваща до 68% от ЕЕГ- изследването при възрастните. Забавянето на основната активност в постериорните отвеждания нараства с възрастта и се свързва с намаляването на мозъчния кръвоток и на метаболизма на невроните. Високият волтаж, появата на делта вълни и забавянето на темпоралните ритми, в сравнение с окципиталните, се смята за нормална находка *(Van Cott, 2002).* При нашите пациенти основната ЕЕГ- активност е с преобладаващ алфа ритъм, в някои от случаите с превалиране на бета и тета ритъм. И при пациентите в контролната група, в 153 от случаите се установява основен алфа ритъм, при 13 - бета ритъм, при 27 - тета ритъм. Тази находка е в съгласие със заключенията на Davidson, която цитира и други автори, които определят най-значимите разлики в ЕЕГ изследването при възрастни пациенти: забавянето на алфа ритъма, фокалното забавяне в темпоралните отвеждания, широко разпространената поява на бързи ритми, и появата на дифузна бавновълнова активност *(Davidson, et al.2012).* Авторката посочва, че дори в

централните отвеждания, алфа ритъма не трябва да е по-малко от 8 Хц при здрави индивиди. Забавянето на основния ритъм до 8-9 Хц се наблюдава между 60-90 години и се свързва с намалената перфузия. Появата на бета ритъм също се увеличава в тази възрастова група и се счита, че е белег на интелектуална превенция. При здрави пациенти на възраст между 70-79 г. забавянето на основната мозъчна активност се наблюдава в 1-2% от ЕЕГ- изследванията като преобладава тета пред делта ритъма *(Davidson, et al.2012).*

При изследваните от нас болни в първоначалното ЕЕГ се установяват голям брой пациенти със слаба реактивност при пробата ОО/ЗО (n=95), наличие на дезорганизирана основна активност при около 1/6 от пациентите (n=52) и хемисфериална асиметрия при около 10% (n=22). В контролното ЕЕГ и при трите показателя има намаление на броя на пациентите, което най-вероятно е свързано с доброто повлияване от АЕЛ. Според данни от литературата недобрата реактивност при активационните проби, особено при пробата с ОО/ЗО, липсата на бета ритъм във фронталните отвеждания, дифузна генерализирана тета активност и поява на делта вълни, се считат за белег на когнитивни нарушения. Дезорганизираната основна активност и хемисфериланата асиметрия с повече от 1Хц, се считат за абнормни *(Davidson, et al.2012).*

В нашето проучване в първоначалното ЕЕГ се установяват 51 пациента с ПО, в контролното ЕЕГ- 27, а в групата със здрави контроли не се установява ПО. При провеждане на провокационната проба с ОО/ЗО при нито един пациент не се открива ПО. Според AngusLeppan ФС при пациенти в напреднала възраст с Е, не е особено чувствителен метод, с изключение на пациентите с идиопатична и фотосензитивна Е. За най-специфичен метод за провокация се счита сънната депривация - в 97,1%, докато ХВ е ефективна в 0,1%; ФС - при 0,0% *(Angus-Leppan, 2007, Davidson, et al.2012)*.

При по-голямата част от нашите пациенти не се установяват специфични абнормности по време на ХВ: в първоначалното ЕЕГ се откриват 38 пациента с комплекси остра – бавна вълна при ХВ; в контролното ЕЕГ - 9 пациента са с комплекси, а при здравите контроли едва при 2 пациента се установяват комплекси остра-бавна вълна. Според Davidson, която цитира и други автори, в тази възрастова група процедурата се смята за неспецифична и

неефективна *(Davidson, et al.2012).* През 2007г. Angus-Leppan извършва проучване върху 1000 ЕЕГ: ХВ е проведена при 580 пациента, от които едва при 29 се откриват специфични графоелементи. Авторката споделя, че ХВ и ФС имат основна роля при пациентите с идиопатична, както и при тези с фотосензитивна епилепсия. При пациентите с фокална Е тези активационни процедури не са особено чувсвителни. В нейното проучване всички, при които се установява абнормен запис по време на активационните процедури, са под 40-годишна възраст *(Angus-Leppan, 2007).* Сърдечно-съдовите и белодробни коморбидни заболявания, които се срещат при пациенти с Е в напреднала възраст, също така ограничават провеждането на някои активационни процедури, напр. ХВ.

Доброкачествени ЕЕГ варианти с епилептиформени графоелементи се наблюдават при всички възрастови групи. Това се потвърждава и в контролната група на здрави пациенти, като при двама от тях се наблюдават комплекси остра- бавна вълна, а при други петима се наблюдава фокална огнищна активност от остри и изострени тета вълни. Peltz и съавт. провеждат изследване с 12 здрави пациенти над 90 годишна възраст и констатират, че при 10 от тях се наблюдават абнормно забавяне на ритъма под 8 Хц, забавяне в темпоралните отвеждания и поява на темпорални имтермитентни делта вълни. Авторите заключават, че това най-вероятно са нормални находки в тази възрастова група *(Peltz et al.,2010)*. Във връзка с настъпващите промени в нормалния спектър на изследването при стареене, са налице няколко специфични ЕЕГ варианта, които се срещат често в по-късна възраст и могат погрешно да се интерпретират като епилептиформена активност: субклиничните ритмични електрични промени, острите транзиенти и сънните вретена *(Peltz et al.,2010).* В напреднала възраст епилептиформена активност се регистрира по-рядко в сравнение с по-млади пациенти *(Rossetti u c., 2005)*. Това корелира и с нашето изследване, при което в първоначалното ЕЕГ се открива огнищна активност при 109 пациента, а генерализирана пароксизмална активност - при 38. В контролното ЕЕГ ОА се открива при 41 пациента, а генерализирана – при 5 пациента. Тапака споделя, че в тяхното проучване фокална пароксизмална активност е установена при 72,9% от пациентите; фокална или генерализирана бавновълнова активност е открита при 11,4%, а нормална ЕЕГ активност - при 15,7%. Не е установена генерализирана епилептиформена активност *(Tanaka et al, 2013).*

При изследване на връзката между давността на заболяването и резултатите от ЕЕГ-изследванията в нашето проучване, пациентите с по-голяма давност на заболяването са със

статистически значимо по-лоши резултати в контролното ЕЕГ (ниво на достоверност над 95%), в сравнение с тези, с давност на заболяването под 10 год. Установява се и статистически значима зависимост (ниво на достоверност над 99%) между броя на приеманите АЕМ и резултатите от ЕЕГ – пациентите с нормална ЕЕГ или ЛДП, приемат помалко АЕМ от пациентите с УДП, ОА или ГПА; не се установява такава връзка с вида приемани АЕМ. Наблюдава се и обратнопропорционална връзка между оценката на MMSE теста и резултата от ЕЕГ: колкото по-ниска е оценката на теста, толкова по изразени са промените в ЕЕГ- изследването. При отделни заболявания на ЦНС в ЕЕГ се откриват различни, специфични или неспецифични промени. Изучавайки пациенти с болест на Алцхаймер, Neiman забелязва, че с намаляване на честотата на основната активност се появявя известна дезорганизация на основния алфа ритъм, с намаляване на реактивността при активационните проби *(Neiman et al. 2009)*. В късните стадии на заболяването се установяват периодични епилептиформени промени и трифазни вълни. Авторите обобщават, че за пациентите с деменция е по-характерен и потиснатият, забавен, десинхронизиран алфа ритъм с дифузна тета и делта активност *(Neiman et al. 2009).*

В нашето изследване епилептиформена активност се наблюдава при 49% в първоначалното ЕЕГ и при 19% от пациентите в контолното ЕЕГ- изследване, в болшинството преобладват неспецифичните промени. Според Davidson, промените в ЕЕГ изследването (рутинно или видео-ЕЕГ) при пациентите с Е в напреднала възраст, могат да бъдат разделени в три категории: наличие на епилептиформена активност, неспецифични промени и забавяне на основната активност *(Davidson, et al.2012).* Забавянето на основния ритъм под 7-8 Хц е най-честата абнормна находка, като достига до 47% от изследваните пациенти *(Davidson, et al.2012).* Някои автори споделят, че при пациентите с Е над 60- годишна възраст, интерикталната епилептиформена активност (ИЕА) намалява. Докато при дебют на заболяването в първата декада от живота ИАЕ се наблюдава в 77% от пациентите, над 40-годишна възраст тя намалява до 39%, а при пациенти над 60- годишна възраст тя се установява едва в 26%. Пациенти с повече от един пристъп месечно е по-вероятно да имат ИЕА *(Van Cott, 2002).* Това кореспондира и с нашите пациенти, при които в групата с давност на Е<10 год. при дебюта на заболяването си мнозинството споделят 2-3 пристъпа месечно, което кореспондира със 109 пациента с огнищна и 38 пациента с генерализирана

пароксизмална активност. С нарастване давността на заболяването, т.е.в групата с давност на Е>10 год, при 44% от пациентите персистират 2-3 пристъпа месечно, но в контролните ЕЕГ- изследвания два при 41 пациента се установяват еогнищна и при 5 пациента - генерализирана пароксизмална активност.

III. Невропсихологични изследвания

Когнитивните дисфункции при епилепсия са неспецифични *(Sen, 2020)* и може да се проявят като нарушения на паметта, вниманието, езиковите умения и уменията за възприятие, екзекутивните функции - програмиране на поведението, разрешаване на проблеми; зрително-пространствен анализ и синтез; гнозис и праксис *(Hermann u c., 2010)*. Има литературни източници, които описват подобни нарушения дори след единичен ЕП *(Aldenkamp u c., 2005)*. Някои от клиничните фактори, отговорни за настъпване на когнитивен упадък, като етиологията на Е и структурните мозъчни увреди, причиняват стабилни и трайни когнитивни дисфункции *(Sen, 2020)*; при други, като честотата на ЕП, специфичните електроенцефалографски абнормности и нежеланите лекарствени ефекти на АЕМ,

промените са динамични и обратими *(Mula u c., 2009).* Известно е, че наличието на определени видове ЕП води до по-трайни изменения, отколкото други *(Aldenkamp u c., 2005).*

Нашето проучване е първото насочено изследване на когнитивните нарушения на пациенти в напреднала възраст с Е в България. Пациентите от тази популация са с повишен риск от развитие на когнитивни дисфункции. С най-високо ниво на достоверност от нашите резултати е разликата в оценките на използваните невропсихологични тестове между общата група пациенти с епилепсия в напреднала възраст и контролната група пациенти без неврологични и психиатрични заболявания. Тази разлика е най-изразена за теста на Лурия и Stroop test (ниво на достоверност 99%). В нашата група пациенти участниците с давност на Е<10 год. се справят статистически значимо по-добре на всички тестове, в сравнение с пациентите с давност на заболяването >10 год. Това подкрепя резултатите от повечето изследвания, според които, колкото по-голяма е давността на заболяването, толкова по-тежки са когнитивните нарушения *(Holmes 2015, Witt u c.,2015, Wilson, Baxendale, 2010)*. В нашето проучване при търсене на връзка между оценките на тестовете и възрастта на пациентите, както и на

възрастта при поява на заболяването (преди и след 65 годишна възраст) не се установиха статистически значими разлики. Helmstaedter et al. подкрепят схващането, че когницията при пациенти с Е в напреднала възраст и адекватно АЕЛ, т.е. без пристъпи, е в стабилно състояние. При всяко рязко влошаване на когнитивните функции следва да се търси друга подлежаща патология *(Helmstaedter u c., 2017).* Според други автори, при възрастни с добре контролирана епилепсия затрудненията с паметта често са единствената ежедневна проява на тяхното заболяване *(Sen, 2020)*. Появата на чести субективни оплаквания може да корелира с психологически (депресия или тревожност) или неврокогнитивни причини в зависимост от местоположението на епилептогенния фокус (*Wilson SJ, Baxendale*). При нашето изследване резултатите от всички приложени тестове са със статистически значимо по-високи оценки при пациентите без пристъпи, в сравнение с пациентите с ЕП. Важно е да се отбележи, че паметовите функции са по-снижени при пациентите с ДТКП. Това се подкрепя и от други автори *(Aldenkamp u c., 2005)*.

АЕЛ има важно значение за наличието на когнитивни нарушения. Медикаментозната терапия остава основен терапевтичен метод за контролиране на ЕП и за разлика от другите причини, водещи до когнитивни нарушения, може да бъде когирана съобразно нуждите на пациента *(Aldenkamp u c., 2005)*. Значение за появата на странични ефекти имат видът на АЕМ, скоростта на титриране, дневната доза, взаимодействията с други лекарства, моно- или политерапия и други *(Auriel u c., 2009)*. По данни от литературата когнитивните нарушения са по-чести при политерапията, нарастват с продължителността на лечението, като невропсихологичните тестове обичайно показват нарушения на вниманието, концентрацията, екзекутивните функции и паметта *(Meador u c., 2002; Aldenkamp u c., 2005)*. За наше учудване в нашата група болни не установихме статистически значими разлики в оценките на използваните невропсихологични тестове при пациентите лекувани с монотерапия и тези с политерапия. Подобни резултати споделят и други автори и обсъждат, че не самата политерапията, а напредването на Е, което води до политерапия, е причината за влошаване на когнитивните функции *(Hwang G u c., 2020)*. Не установихме и зависимост между резултатите от невропсихологичните изследвания и броя и вида приемани АЕМ в миналото. Изследването групови разлики показва с високо ниво на достоверност по-високи постижения на теста за вербална флуентност за групата пациенти, лекувани с II генерация

АЕМ, спрямо тези, лекувани с класически антиконвулсанти. В литературата има малко данни за когнитивните ефекти на АЕМ при пациенти в напреднала възраст, въпреки че повъзрастните са особено чувствителни към въздействието на лекарствата върху централната нервна система по фармакокинетични и фармакодинамични причини (*B. Hermann, 2010, Pisani L. R., 2013*).

Добрият контрол на епилепсията подобрява значително когнитивния статус *(Helmstaedter u c.,2017)*, но не е достатъчен. Необходим е индивидуален подход при конкретния пациент с оценка не само на вида и честотата на ЕП, но и на наличието и степента на изразеност на невропсихологичните нарушения *(Witt u c.,2015)*. Невропсихологичната оценка е основно изследване при рутинните грижи за пациенти с епилепсия, което предоставя информация за актуалното функциониране на мозъка *(Wilson u c., 2015)* и би могла да помогне в избора на подходяш АЕМ. За някои медикаменти е известно, че носят по-голям риск за развитие на специфични когнитивни нарушения, в сравнение с други, дори като монотерапия *(Pisani L. R., 2013)*, напр. TPM води до затруднено припомняне на думи; Pb, CBZ и VPA увреждат паметта *(Witt u c., 2013)*. Пациентите, приемащи АЕМ с известни подобни странични ефекти, са с повишен риск от развитие на когнитивни нарушения, като рискът е пропорционален на дневната доза и продължителността на лечение с медикамента *(Acharya u c,. 2014. Helmstaedter u c., 2012)*. Като цяло АЕМ могат да засегнат голям спектър от когнитивните функции, но най-чести са нарушенията на вниманието и екзекутивните функции *(Helmstaedter u c., 2017; Helmstaedter u c.,2018. Witt u c.,2015)*. Скорошни проучвания показват, че някои АЕМ биха могли да се използват за невропротекция при установени невродегенеративни заболявания *(Helmstaedter u c., 2018. Pitk€anen u c.,2004. Witt u c., 2015)*. Проучвания в областта демонстрират невропротективните свойства на CBZ, Phenytoine и Phenobarbital при поява на ЕП след исхемични/хипоксични увреждания на мозъка. Установява се още, че "по-новите"АЕМ, като LEV, TPM, LTG и Zonisamide също имат невропротективни и антиепилептогенни свойства *(Willmore u c., 2005. Eskioglou u c., 2017, Aldenkamp u c, 2005.).* В публикуваното през 2007 г. проучване SANAD при 1721 пациенти с епилепсия са сравнени ефектите на CBZ, GBP, LTG, OxCBZ и TPM, като е подчертана много по-добрата поносимост на LTG *(Marson u c., 2007)*. В мултицентрово проучване Cramer (2011г) съобщава, че 68.3% от 1019 пациенти с Е съобщават ≥1 страничен ефект (най-често когнитивни

нарушения, седация и психологични проблеми), като това е значително по-рядко при пациенти, приемащи LEV и LTG. Авторът обобщава, че при лечението с по-старата генерация AEM, неблагоприятните ефекти са по-чести *(Cramer и с., 2011).* В проучването VA Cooperative Study, Rowan и колеги провеждат съвместно рандомизирано изследване в 18 VA медицински центрове, за да проучат сравнителната поносимост и ефикасност на CBZ, LTG и GBP. В проучването участват 592 пациенти, на 65 или повече години, с уточнена нововъзникнала епилепсия, като пациентите приемат 1 от трите назначени AED до края на изследването. Пациентите, които са лекувани с LTG и GBP, понасят лекарството по-добре и продължават лечението по-дълго, отколкото пациентите, лекувани с CBZ *(Rowan и с., 2005).* Не всички автори подкрепят това становище, напр. Auriel не намира разлика при сравнението на нежеланите лекарствени ефекти при CBZ и LTG (*Auriel и с., 2009*).

При нашата група пациенти установяваме с ниво на достоверност 95% снижение на паметовите функции (тест на Лурия с 10 думи) на пациентите с по-тежки ЕЕГ абнормности (УДП, ОА или ГПА) в сравнение с пациентите, при които ЕЕГ не показва значими нарушения (нормална ЕЕГ и ЛДП). Според други автори също е налице връзка между определени електроенцефалографски промени и когнитивните функции *(Holmes и с.,2014)*, напр. дифузното нарастване на бавновълната активност, предимно тета активността, е една от найнеспецифичните и най-често срещани находки в електроенцефалограмата и неговата количествена изразеност корелира със степента на мозъчната дисфункция при пациенти с епилепсия *(Алексиев, 2003)*. В нашето проучване установихме, че наличието на ЕП, което корелира както с иктални, така и с интериктални промени в ЕЕГ, допълнително затруднява когницията.

Клинично значимите когнитивни и поведенчески дисфункции водят до влошаване на ежедневното функциониране и качеството на живот и са обект на повишено внимание при пациентите с епилепсия в напреднала възраст. Необходима е оценка на възрастта на пациента при дебюта на заболяването, тъй като наличието на мозъчни малформации и начало на Е в по-ранна възраст, биха довели до по-различен профил на когнитивните нарушения от тези при пациенти с начало на Е в напреднала възраст. Оценката на когнитивните нарушения се затруднява все повече и с напредване на възрастта, особено ако

не може да бъде сравнена ретроспективно *(Hommet C, 2008).* В идеални условия невропсихологичното изследване би следвало да се направи при появата на ЕП или поне преди началото на АЕМ. Това би помогнало за един по-продължителен мониторинг, както и за избор на адекватна моно- или политерапия *(Wilson и с., 2013. Witt и с., 2015)*. Такива изследвания по-често се извършват при деца с Е, при които въпросът за мозъчното развитие се дискутира още при появата на пристъпи. В детска възраст когнитивните нарушения се изследват поподробно, тъй като при влошаване на когнитивния статус се преоценява и развитието на болестта *(Hermann и с., 2012. Wilson и с., 2013. Witt и с., 2015)*. Уместно е периодично провеждане на невропсихологично изследване: преди и след началото на АЕЛ, при промяна на АЕМ, при корекция в дневната доза, както и при спиране на терапията *(Helmstaedter C., Witt ,2017).*

IV. Лечение с АЕМ при пациенти с Е в напреднала възраст

Лечението на Е при пациенти в напреднала възраст е предизвикателство, поради редица проблеми, свързани със стареенето на организма и съпътстващите го заболявания *(Sen, 2020)*. Физическите промени, които настъпват с напредване на възрастта, често водят до промени във фармакокинетиката на много антиконвулсанти *(Poza, 2007)*. АЕЛ се усложнява и от съществуването на коморбидни заболявания и приеманите за тях медикаменти, които могат да повлияят метаболизма или екскрецията на антиконвулсантите. Насочените проучвания за действието на АЕМ при по-възрастното население са оскъдни *(Arroyo, 2001)*. Общите насоки за лечение включват започване с по-ниски дози АЕМ, по-бавно титриране, индивидуализиране на избора на антиконвулсант според характеристиките на пациента, избягване на антиконвулсанти с известни неблагоприятни когнитивни и седиращи ефекти, и по възможност лечение с монотерапия *(Arroyo, 2001, Poza, 2007, Tanaka, 2014).*

Според Националния консенсус за диагностика и лечение на епилепсията, лечението на заболяването започва след оценка вида на епилепсията и ЕП, индикациите и известните рискови фактори за отделните АЕМ *(Национален консенсус за диагностика и лечение на епилепсията,13.02.2020)*. Основен принцип при лечение на пациенти с Е в напреднала възраст е започване на терапията с по- ниски дози и постепенно титриране, поради възрастовите особености във фармакодинамиката и фармакокинетиката на медикаментите *(Poza, 2007; Acharya, 2014; Lee, 2019)*. При

нашите пациенти стартирането на АЕЛ в 39% от пациентите (n=116) е с CBZ, с VPA - 37% (n=107) от случаите. В собствено проучване Tanaka също определя CBZ като най-често предписваният медикамент, следван от VPA *(Tanaka et al., 2013.)* Впоследствие след корекция на АЕМ, едва 68 пациента продължават приема на CBZ, а 88 болни продължават приема на VPA *(Tanaka et al., 2013)*. Според нашето проучване CBZ е заменен при 41% от пациентите, които са започнали АЕЛ, а VPA - при 18 % от пациентите. Poza споделя, че въпреки широкия спектър на действие и за двата медикамента, нежеланите странични ефекти като покачване на телесното тегло, гастроинтестинални нарушения, остеопороза, взаимодействие с медикаментите за придружаващите заболявания и когнитивните нарушения, са основните фактори за прекратяване на приема *(Poza, 2007)*. Други автори също споделят, че независимо от добрия антиепилептичен контрол, ниската поносимост и появата на различни нежелани ефекти, са основната причина за замяна на CBZ с друг АЕМ *(Acharya, 2014).* VPA може да доведе до енцефалопатия, особено при пациенти с вече изявена мозъчна дисфункция *(Lee S. K., 2019)*, което е причината за избягване едновременния прием на VPA и TPM при пациенти в напреднала възраст *(Lee S. K., 2019)*. Съществуват няколко проучвания, които оценяват ефикасността и страничните ефекти при пациенти с Е в напреднала възраст. Според едно от тях, сравняващо LTG с CBZ, двата медикамента са сходни по отношение на контрола на ЕП, но LTG е с по-добра поносимост *(Gilad R. et al, 2007)*. В нашето изследване, независимо че CBZ е един от най-често предписваните АЕМ, той е и най-често спираният - в групата пациенти с по-малка давност на Е приемът му е преустановен при 33% от пациентите, докато VPA - в 10%. Според Werhahn, VPA е предпочитан пред CBZ, особено при по-възрастни пациенти с множество коморбидни заболявания *(Werhahn, 2009).*

При нашите пациенти, в рамките на моно- или политерапия, с АЕМ от II генерация, най-много са стартирали терапията си с OxCBZ (n=53), следван от LTG (n=35), TPM (n=31), GBN (n=23), LEV (n=14), PRG (n=10) и LCM (n=5). Впоследствие с LEV са продължили наймного пациенти (n=136), следвани от LTG (n=23), TPM (n=16), GBP (n=8), PRG (n=16) и LCM (n=5). При нашите болни приемът на LEV се увеличава с 871% (9 пъти), на OxCBZ - с 38%, на PRG - с 60%; при приема на LCM няма промяна. При останалите АЕМ се наблюдава замяна със следващ АЕМ, като това е най-често при пациентите, приемащи GBP, следвани от тези, които приемат топирамат и ламотрижин. Други автори също съобщават в предишни рандомизирани двойно-слепи клинични проучвания за по- добра поносимост на LTG и

OxCBZ спрямо CBZ и PHT, увеличавайки вероятността за успешно лечение *(Bill u c., 1997, Brodie u c., 2007)*.

В нашето изследване, в групата пациенти с давност на Е <10 години, приемащи АЕМ от II генерация, най-често използваният антиконвулсант е LEV (n=78), следван от OxCBZ (n=39) и LTG - (n=11). Нашите резултати се подкрепят и от други автори, които подреждат в най-подходящ ред АЕМ за пациенти с Е в напреднала възраст: LTG, LEV, OxCBZ *(Arif H. et al, 2010).* OxCBZ се назначава със специално внимание при по-възрастни, тъй като се смята, че причинява хипонатриемия в по-голяма степен от CBZ *(Stefan H, 2011)*. В изследваната от нас група пациенти, въпреки множеството проучвания за ефикасността и безопасността на GBP, той е най-често заменяният от новите АЕМ - при 75% от пациентите. Приемът на PGB, който е със сходна характеристика с GBP, се увеличава при пациентите с давност на Е<10 години, макар и в малък процент. Следващите най-често спирани АЕМ от нашите пациенти са LCM и TPM. В групата пациенти с давност на Е ≥10 години, приемът на CBZ е преустановен при 51% от пациентите, а този на VPA - при 27% от пациентите. В тази група отново най-често използван II генерация АЕМ е LEV (n=58), което е увеличение с 480% спрямо приеманата в миналото терапия. Така пациентите, които го приемат към момента на изследването са 48% (n=58). Подобни резултати са съобщени и от други автори, които аргументират предимствата на LEV пред другите АЕМ при пациенти с Е в напреднала възраст *(Morrell MJ, 2003; Poza, 2007; Verellen, 2011)*. Следващите най-използвани при настоящото АЕЛ антиконвулсанти са OxCBZ и PGB, при който също се установява увеличаване на броя на пациентите. В тази група пациенти най-често спираният АЕМ е TPM, следван от GBP, и в по-малка степен от LTG. Според някои автори, въпреки някои нежелани странични ефекти на TPM, медикаментът предоставя добър контрол върху ЕП и е подходящ за прием при пациенти в напреднала възраст *(Stefan H, 2008).*

Според много автори, епилепсията при пациенти в напреднала възраст се лекува поуспешно, в сравнение с по-млади пациенти - обичайно се използва 1 АЕМ в относително ниски дози, с по-бързо повлияване на ЕП *(Werhahn, 2009; Poza, 2007; Verellen, 2011)*. В свое проучване Mattson споделя, че около 64% от пациентите над 65-годишна възраст е трябвало да прекратят приема на АЕЛ поради странични ефекти, в сравнение само с около 33% от

помладите болни. По този начин, лечението на ЕП при възрастни пациенти обикновено изисква търсене на АЕМ с най-добра поносимост и най-благоприятен метаболизъм *(Poza, 2007).* Медикаментите, които се елиминират през бъбреците, са за предпочитане при пациенти в напреднала възраст, тъй като дозата им може да бъде приспособена към бъбречната функция *(Werhahn, 2009)* с намаляване на дневната доза до 50% при намален бъбречен клирънс *(Lee, 2019).* В проучване, проведено през 2010г. в Ню Йорк, са анализирани 10-те АЕМ, приемани в продължение на една година от пациенти с Е в напреднала възраст, същите, които ние анализираме в нашето изследване: CBZ (48%), GBP (59%), OxCBZ (24%) и TPM (56%). Болните с Е в напреднала възраст приемащи леветирацетам са били на второ място (73%), значително повече от тези на CBZн и OxCBZ В това проучване най-много пациенти са преустановили приема на OxCBZ, най-висок процент са приемащите LTG, следван от LEV *(Arif, 2010).*

В нашето проучване АЕМ, които в най-голяма степен се доближават до търсения, са LEV *(Patsalos, 2003),* следвани от OxCBZ, PGB и LMT. Всеки пациент с новооткрита Е следва да бъде лекуван с най-подходящия за него АЕМ. Според много автори, вече би трябвало да е отминал времето, когато първо се назначава VPA и при неуспех се преминава към CBZ *(Panayiotopoulos CP., 2005).* Неприемливо е също да се лекуват усложненията, причинени от АЕМ, когато е възможно да бъде избрана по-подходяща терапия. Въпреки това всички посочени медикаменти имат известни нежелани странични ефекти, които ограничават тяхната употреба.

В заключение на обсъждането трябва да отбележим липсата на по-сериозни проучвания в изследваната от нас област в специализираната литература, не само в България, но и в световен мащаб.

ИЗВОДИ:

1. При пациентите с Е в напреднала възраст преобладават ФП с/без увреда на съзнанието и структурно/метаболитната етиология на заболяването. Давността на заболяването и броя приемани АЕМ са основни клинични фактори за по-високата честота на ЕП.

2. Пациентите с Е в напреднала възраст реагират добре на монотерапия, като броят на приеманите АЕМ нараства с давността на заболяването.

3. При лечението на пациентите с Е в напреднала възраст с класически АЕМ преобладава терапията с VPA. Почти половината от пациентите приемат моно- или допълващо лечение с нови АЕМ, най-често LEV и OxCBZ, като липсва зависимост от продължителността на епилепсията.

4. В миналата терапия на пациентите по-често е лечението с класически АЕМ. С нарастване давността на заболяването се повишава и броят на пациентите, лекувани с нови АЕМ с преобладаване приемът на OxCBZ и LTG, като по-отчетливо нараства относителният дял на лекуваните с OxCBZ.

5. Пациентите с по-голяма давност на Е имат по-изразени патологични промени при проведените неврофизиологични изследвания, в сравнение с тези, с по-малка продължителност на заболяването.

6. Пациентите с Е в напреднала възраст с по-леки промени в ЕЕГ (нормална ЕЕГ или ЛДП), приемат по-малко АЕМ и са с по-малка честота на ЕП, в сравнение с тези с по-изразени нарушения (УДП, ОА или ГПА).

7. Лечението с класически или нови АЕМ или комбинирано АЕЛ не оказва влияние върху организацията на основната активност, наличието на хемисфериална асиметрия, както и при провеждане на провокационните проби в ЕЕГ.

8. При пациенти с Е в напреднала възраст най-честите придружаващи заболявания са сърдечно-съдовите заболявания, МСБ и наличието на корова атрофия, като не се наблюдава значима зависимост между наличието на придружаващите заболявания, честотата на ЕП и резултите от неврофизиологичните изследвания.

9. Наличието и степента на нарушение на когнитивните функции е свързано правопропорционално с давността на заболяването (общо когнитивно функциониране), с честотата на ЕП (общо когнитивно функциониране, селективно внимание, вербална памет), с наличието на двустранни тонично-клонични пристъпи (вербална памет), и с тежестта на

промените от проведените неврофизиологични изследвания (общо когнитивно функциониране, селективно внимание, вербална памет).

ПРИНОСИ

Научно-приложни и теоретични приноси

1. За първи път в България се прави проучване на връзката между етиологични фактори, протичане на заболяването, анализ на резултатите от неврофизиологичните методи за диагностика и проследяване.

2. За първи път в България е проучен когнитивния профил на пациенти в напреднала възраст с Е.

3. За първи път в България се прави проучване на резултатите от лечението с различни АЕМ при пациенти с Е в напреднала възраст, както и най- често използваните АЕМ в тази възрастова група.

Приноси с потвърдителен характер

1. С напредване на Е се повлияват негативно всички аспекти на клиничния ход на заболяването.

2. Пациентите с Е в напреднала възраст са изложени на по- голям здравен риск от останалата популация поради усложненията, които настъпват с напредване на заболяването.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Алексиев, А.Д. Клинична електроенцефалография, 2003, 91- 167.

2. Божинова, В., Белопитова, Л., Йотова, Р., Димова, П., Божилова, Р. Lamictal - терапевтичен спектър и предимства при лечение на детските епилепсии. Педиатрия, 2002, 4,39-43.
3. Димова, П. Медикаментозно-резистентна епилепсия К от съвременната дефиниция към напредък в лечението. Българска неврология, 2010, 10, 3,103-106.
4. Захариев, З. Епилепсия. В: Неврология. Миланов, под ред., София, Медицина и физкултура, 2012, 801- 821.
5. Колев, П., Миланов, И. Клинична неврофизиология. В: Неврология. Миланов, под ред., София, Медицина и физкултура, 2012, 238-243, 322-336.
6. Кузманова, Р. Нежелани лекарствени ефекти при лечение с антиепилептични медикаменти – значение за терапевтичния подход и влияние върху качеството на живот при пациенти с епилепсия Дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен "доктор". Научен ръководител Проф. Венета Божинова и доц. Ирена Велчева, София 2016.
7. Миланов, И., Чипилски, Л., Колев, П. Depakine-chrono в профилактиката на мигрената. Cephalgia, 1999, 1, 2, 13-16.
8. Миланов, И. Клинична неврофизиология. В: Неврология. Миланов, под ред., София, Медицина и физкултура, 2012, 52-58, 831-834.
9. Максимов, К. Медикаментозно резистентни епилепсии, 2004, 21-80, 113-165.
10. Национален консенсус за диагностика и лечение на епилепсията. Списание „Българска неврология“,13.02.2020
11. Райчева, М., Стоянова, К., Джанян, А., Мехрабиан, Ш., Павлова, Р., Петрова, М., Трайков, Л. Валидизиране на българските версии на скрининговите методики за когнитивни нарушения Mini- Mental State Examination и Isaac’s Set Test при възрастни. Psychological Research, Volume 16, Number 1, 2013, 103 – 114.
12. Трайков, Л., Николова Г. Невропсихологични методи. В: Неврология. Миланов, под ред., София, Медицина и физкултура, 2012, 376-384.
13. Abubakr, A., Wambacq, I. Seizures in the elderly: Video/EEG monitoring analysis. Epilepsy Behav, 2005, 7, 3, 447-450.
14. Acharya, JN, Acharya, VJ. Epilepsy in the elderly: Special considerations and challenges. Ann Indian Acad Neurol 2014, 17, Suppl S1, 18-26.

15. Acosta, I., Vale F., Tatum, W.O., Benbadis, S.R. Epilepsy surgery after age 60. Epilepsy Behav, 2008, 12, 324–325.
16. Adkins, J.C., Noble, S. Tiagabine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in the management of epilepsy. Drugs, 1998, 55, 437–460.
17. Aldenkamp, A.P, Bodde, N. Behaviour, cognition and epilepsy. Acta Neurol Scand Suppl. 2005, 182, 19-25.
18. Alvim, M.K., Coan, A.C., Campos, B.M., Yasuda, C.L., Oliveira, M.C., Morita, M.E., Cendes, F. Progression of gray matter atrophy in seizure-free patients with temporal lobe epilepsy. Epilepsia. 2016, 5,4, 621–629.
19. Amatniek, J.C., Hauser, W.A., DelCastillo-Castaneda, C., Jacobs, D.M., Marder, K., Bell, K., et al. Incidence and predictors of seizures in patients with Alzheimer's disease. Epilepsia, 2006, 47, 867–872.
20. Angus-Leppan, H., Seizures and adverse events during routine scalp electroencephalography: A clinical and EEG analysis of 1000 records. Clinical Neurophysiology, Vol. 118, 1, 2007, 22-30.
21. Arif, H, Buchsbaum, R, Pierro, J, et al. Comparative effectiveness of 10 antiepileptic drugs in older adults with epilepsy. Arch Neurol. 2010, 67,408–15.
22. Arroyo, S., Kramer, G. Treatment epilepsy in the elderly: safety considerations. Drug Saf, 2001; 24, 991-1015.
23. Aversi-Ferreira, T., Alexandre, T., et al. "Neuropsychology of the temporal lobe: Luria's and contemporary conceptions." Dementia & neuropsychologia, vol. 13,3, 2019, 251-258.
24. Baheti, N.N., Radhakrishnan, A., Radhakrishnan, K. A critical appraisal on the utility of long-term video-EEG monitoring in older adults. Epilepsy Res, 2011, 97, 1-2, 12-19.
25. Baker, G.A., Jacoby, A., Buck, D., Brooks, J., Potts, P., Chadwick, D.W. The quality of life of older people with epilepsy: findings from a UK community study. Seizure, 2001, 10, 92-99.
26. Baulac, M. Rational conversion from antiepileptic polytherapy to monotherapy. Epileptic Disorders, 2003, 5, 25-132.
27. Baulac, M., Cavalcanti, D., Semah, F., et al. The French Gabapentin Collaborative Group Gabapentin add-on therapy with adaptable dosages in 610 patients with partial epilepsy: an open, observational study. Seizure, 1998, 7, 55–62.
28. Baxendale, Sallie & Thompson, Pamela. Beyond localization: The role of traditional neuropsychological tests in an age of imaging. Epilepsia. 51, 2010, 2225-30.

29. Beghi, E, Giussani, G.: Aging and the Epidemiology of Epilepsy. Neuroepidemiology, 2018, 51, 216-223.
30. Benbadis, S. The differential diagnosis of epilepsy: A critical review. Epilepsy & Behavior, Volume 15, Issue 1, 2009, Pages 15-21, ISSN 1525-5050.
31. Berg, A.T., Berkovic, S.F., Brodie, M.J., Buchhalter, J., Cross, J.H., 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, 4, 676–685.
32. Bergey, G.K. Initial treatment of epilepsy: Special issues in treating the elderly. Neurology, 2004, 63, 10, 40–48.
33. Beydoun, A., D'Souza J., Hebert D., et al. Lacosamide: pharmacology, mechanisms of action and pooled efficacy and safety data in partial-onset seizures. Expert Rev Neurother, 2009, 9, 33–42.
34. Bialer, M., Johannessen, S.I., Kupferberg, H.J. et al. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Eight Eilat Conference (EILAT VIII). Epilepsy Res, 2007, 73, 1–52.
35. Bill, P.A., Vigonius, U., Pohlmann, H., Guerreiro, M., Kochen, S., Saffer, D., et al. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in adults with previously untreated epilepsy. Epilepsy Res, 1997; 27:195-204.
36. Bjellvi, J., Olsson, I., Malmgren, K., Wilbe, K., Ramsay, K. Epilepsy duration and seizure outcome in epilepsy surgery: A systematic review and meta-analysis. Neurology. 2019, 93, 2, e159-e166.
37. Bootsma, H.P., Ricke, L., Diepman, L. Gehring, J., Hulsman, J., Lambrechts, D. Long-term effects of levetiracetam and topiramate in clinical practice: A head-to-head comparison. Seizure, 2008; 17, 1, 19-26.
38. Britton, J.W., Zakaria, T. M., Benarroch, E. Mechanisms of Action of Antiepileptic Drugs, in Adult Epilepsy (eds G. D. Cascino and J. I. Sirven), John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK. 2011, Chapter 9, 115-130.
39. Brodie, M.J, Kwan, P. Epilepsy in elderly people. BMJ. 2005 Dec 3, 331, 7528, 1317-22.
40. Brodie, M.J., Elder, A.T., Kwan P. Epilepsy in later life. Lancet Neurol, 2009, 8, 1019–1030.
41. Brodie, M.J., Overstall, P.W., Giorgi L., for The UK Lamotrigine Elderly Study Group. Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. Epilepsy Res, 1999, 37, 81–87.

42. Brodie, M. J., Perucca, E., Ryvlin, P., Ben-Menachem, E., Meencke H.J. Levetiracetam Monotherapy Study Group. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. Neurology, 2007, 68, 6, 402-408.
43. Brodie, M.J., Rosenfeld, W.E., Vazquez, B., et al. Rufinamide for the adjunctive treatment of partial seizures in adults and adolescents: a randomized placebo-controlled trial. Epilepsia, 2009, 50, 1899–1909.
44. Brown, A., Passmore, G.M. "Neural KCNQ (Kv7) channels". British Journal of Pharmacology, 2009, 156, 8, 1185–1195.
45. Cascino, G.D. Clinical indications and diagnostic yield of video-electroencephalographic monitoring in patients with seizures and spells. Mayo Clin Proc, 2002, 77,10, 1111-1120.
46. Cascino, G.D. Video-EEG monitoring in adults. Epilepsia, 2002, 43, 3, 80-93.
47. Chadwick, D., Neurological management: Epilepsy, Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1994, 57, 264-277.
48. Chemmanam, T., Radhakrishnan, A., Sarma, S.P., Radhakrishnan, K. A prospective study on the cost-effective utilization of long-term inpatient video-EEG monitoring in a developing country. J Clin Neurophysiol, 2009, 26, 2, 123-128.
49. Chochoi, M, Tyvaert, L, Derambure, P, Szurhaj, W. Is long-term electroencephalogram more appropriate than standard electroencephalogram in the elderly? Clin Neurophysiol. 2017 Jan, 128, 1, 270-274.
50. Cleary, P., Shorvo, S., Tallis, R. Late-onset seizures as a predictor of subsequent stroke. Lancet, 2004, 363, 1184-1186.
51. Czapinski, P., Blaszczyk, B., Czuczwar, S.J. Mechanisms of action of antiepileptic drugs. Curr Top Med Chem, 2005, 5, 3–14.
52. Davidson, P., Davidson, K. Electroencephalography in the elderly. The Neurodiagnostic journal, 2012, 52, 3-19.
53. De Lacerda, G.C.B. Treating seizures in renal and hepatic failure. J Epilepsy Clin Neurophysiol, 2008, 14, 46–50.
54. DeLorey, T.M., Olsen, R.W. Gamma-aminobutyric acidA receptor structure and function. J Biol Chem, 1992, 26, 16747–16750.

55. Dogan, E.A., Usta, B.E., Bilgen, R., Senol, Y., Aktekin, B. Efficacy, tolerability and side effects of oxcarbazepine monotherapy: A prospective study in adult and elderly patients with newly diagnosed partial epilepsy. Epilepsy Behav. 2008, 13, 156–61.
56. Doty, P., Rudd, G.D., Stoehr, T., and Thomas, D. Lacosamide. Neurotherapeutics, 2007, 4, 145–148.
57. Dreifuss, F.E. Valproic acid: toxicity. In: Levy R.H., Mattson R.H., Meldrum B.S., editors. Antiepileptic drugs. 4th ed. New York: Raven Press, 1995, 641-648.
58. Drury, I., Beydoun, A. Interictal epileptiform activity in elderly patients with epilepsy. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1998, 106, 4, 369–377.
59. Eddy, C.M., Rickards, H.E., Cavanna, AE. The cognitive impact of antiepileptic drugs. Ther Adv Neurol Disord., 2011, 4, 6, 385–407.
60. Elangovan, S., Thangaraj, M., Balamurali, K., Arun Kumar, M. Neuroimaging in elderly with newonset unprovoked seizures - a pictorial review. International Journal of Contemporary Medical Research 2017, 4, 9, 1844-1848.
61. Elder, C.J., Mendiratta, A. Seizures and Epilepsy in the Elderly: Diagnostic and Treatment Considerations. Curr Geri Rep 9, 10–17, 2020.
62. Ferrendelli, J.A., French, J., Leppik, I., Morrell, M.J., Herbeuval, A., Han, J., et al. Use of levetiracetam in a population of patients aged 65 years and older: a subset analysis of the KEEPER trial. Epilepsy Behav, 2003, 4, 702-709.
63. Ferron, G.M., Paul, J., Fruncillo, R., et al. "Multiple-dose, linear, dose-proportional pharmacokinetics of retigabine in healthy volunteers". Journal of Clinical Pharmacology, 2002, 42, 2, 175–82.
64. Franson, K.L., Hay, D.P., Neppe, V., Dahdal, W.Y., Mirza, W.U., Grossberg, G.T., et al. Druginduced seizures in the elderly: causative agents and optimal management. Drugs Aging, 1995, 7, 38-48.
65. French, J., Kanner, A.M., Bautista, J., Abou-Khalil, B., Browne, T., Harden, C.L., et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the TTA and QSS subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Epilepsia, 2004, 45, 410–423.

66. French, J., Smith, M., Faught, E., et al. Practice advisory: the use of felbamate in the treatment of patients with intractable epilepsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology, 1999, 52, 1540–1545.
67. French, J., Staley, B.A. AED Treatment Through Different Ages: As Our Brains Change, Should Our Drug Choices Also? Epilepsy Curr. 2012, 12, Suppl 3, 22-27.
68. Gandelman-Marton, R., Neufeld, M.Y. Epilepsy in the elderly. Harefuah, 2009, 148, 1, 46-49.
69. Garnett, W.R., Louis, St., Henry, E. K., Bramley, T. Transitional polytherapy: tricks of the trade for monotherapy to monotherapy AED conversions. Curr. Neuropharmacol, 2009, 7, 83-95.
70. Gates, J.R. Side effect profiles and behavioral consequences of antiepileptic medications. Epilepsy Behav, 2000,1, 3, 153-159.
71. Genton, P., Roger, J. Antiepileptic drug monotherapy versus polytherapy: a historical perspective. Epilepsia, 1997, 38, 5, 2-5.
72. Ghosh, S, Jehi, LE.. New-onset epilepsy in the elderly: Challenges for the internist. Cleveland Clinic Journal of Medicine, 2014, 81, 8, 490-498.
73. Gidal, B., French, J., Grossman P. et al. Assessment of potential drug interactions in patients with epilepsy: impact of age and sex. Neurology, 2009, 72, 419–425.
74. Gidal, B. Drug absorption in the elderly: Biopharmaceutical considerations for the antiepileptic drugs. Epilepsy Research, Volume 68, Supplement 1, 2006, Pages 65-69.
75. Gilad, R, Sadeh, M, Rapoport, A, Dabby, R, Boaz, M, Lampl, Y. Monotherapy of lamotrigine versus carbamazepine in patients with poststroke seizure. Clin Neuropharmacol. 2007, 30, 189–95.
76. Giorgi, L., Gomez, G., O'Neill, F., Hammer, A.E., Risner, M. The tolerability of lamotrigine in elderly patients with epilepsy. Drugs Aging, 2001, 18, 621-630.
77. Gotman, J., Kobayashi, E., Bagshaw, A. P., Bénar, C. G., Dubeau, F. Combining EEG and FMRI: a multimodal tool for epilepsy research. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2006, 23, 6, 906–920.
78. Granger, P., Biton, B., Faure, C., Vige, X., Depoortere, H., Graham, D., et al. Modulationof the gamma-aminobutyric acid type A receptor by the antiepileptic drugs carbamazepine and phenytoin. Mol Pharmacol, 1995, 47, 1189-96.
79. Graves, N.M. Felbamate. Ann Pharmacother, 1993, 27, 1073–1081.
80. Gregory, R.P., Oates, T., Merry, R.T.G. EEG epileptiform abnormalities in candidates for aircrew training. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1993, 86, 75–77.

81. Grivas, A., Schramm, J., Kral, T., von Lehe, M., Helmstaedter, C., Elger, C., et al. surgical treatment for refractory temporal lobe epilepsy in the elderly: Seizure outcome and neuropsychological sequels compared with a younger cohort. Epilepsia, 2006, 47, 1364–1372.
82. Harms, S.L., Eberly, L.E., Garrard, J.M., Hardie, N.A., Bland, P.C., Leppik, I.E. Prevalence of appropriate and problematic antiepileptic combination therapy in older people in the nursing home. JAGS, 2005, 53, 1023-1028.
83. Harris, J.A., Murphy, J.A. Lacosamide: an adjunctive agent for partial-onset seizures and potential therapy for neuropathic pain. Ann Pharmacother 2009, 43, 1809–1817.
84. Hauser, W.A., Annegers, J.F., Kurland, L.T. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester Minnesota: 1935–1984. Epilepsia, 1993, 34, 453–468.
85. Helmstaedter, C., Witt, J.A. Clinical neuropsychology in epilepsy: theoretical and practical issues. In: Theodore W, Stefan H, editors. Handbook of clinical neurology: epilepsy. Elsevier, 2012, 437-59.
86. Hermann, B, Seidenberg, M, Sager, M, et al. Growing old with epilepsy: the neglected issue of cognitive and brain health in aging and elder persons with chronic epilepsy. Epilepsia. 2008, 49, 5, 731-740.
87. Hesdorffer, D.C., Hauser, W.A., Annegers, J.F., Kokmen, E., Rocca, W.A. Epileptic seizures in elderly patients with dementia. Dementia and adult-onset unprovoked seizures. Neurology, 1996, 46, 727–730.
88. Hesdorffer, D.C., Logroscino, G., Benn, E.K., Katri, N., Cascino, G., Hauser, W.A. Estimating risk for developing epilepsy: a population-based study in Rochester, Minnesota. Neurology, 2011, 76, 23–27.
89. Hesdorffer, D.C., Logroscino, G., Cascino, G., et al. Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965–1984. Neurology, 50, 1998, 735-741.
90. Hirsch, L.J., Arif, H., Nahm, E.A. et al. Cross-sensitivity of skin rashes with antiepileptic drug use. Neurology, 2008, 71,1527–1534.
91. Hiyoshi, T., Yagi, K. Epilepsy in the Elderly. Epilepsia, 2000, 41, 9, 31-35.
92. Holmes, G.L. Cognitive impairment in epilepsy: the role of network abnormalities. Epileptic Disord. 2015, 17, 2, 101-116.

93. Holth, J.K., Bomben, V.C., Reed, J.G., Inoue, T., Younkin, S.G., Pautler, R.G., et al. Tau loss attenuates neuronal network hyperexcitability in mouse and Drosophila genetic models of epilepsy. J Neurosci, 2013,33, 1641–1649.
94. Hommet, C., Mondon, K., Camus, V., De Toffol, B., Constans, T. Epilepsy and dementia in the elderly. Dement Geriatr Cogn Disord, 2008, 25, 293–300.
95. Husain, A., Chung, S., Faught, E., Isojarvi J., McShea C., Doty P. Long-term safety and efficacy in patients with uncontrolled partial-onset seizures treated with adjunctive lacosamide: Results from a phase III open-label extension trial. Epilepsia, 2012, 53, 3, 521–528.
96. Hwang, G, Hermann, B, Nair, VA, et al. Brain aging in temporal lobe epilepsy: Chronological, structural, and functional. Neuroimage Clin. 2020, 25, 102183.
97. ILAE Commission on Antiepileptic Drugs. Considerations on designing clinical trials to evaluate the place of new antiepileptic drugs in the treatment of newly diagnosed and chronic patients with epilepsy. Epilepsia, 1998, 39, 799-803.
98. Ivnik, R, Malec, J., Smith, G., Tangalos, E., Petersen, R.: Neuropsychological tests' norms above age 55: COWAT, BNT, MAE token, WRAT-R reading, AMNART, STROOP, TMT, and JLO. The Clinical Neuropsychologist,1996, 10, 3, 262-278
99. Javidan, M. Electroencephalography in Mesial Temporal Lobe Epilepsy: A Review. Epilepsy Res Treat, 2012.
100. Johannessen, S.I., Landmark, C., Patsalos, P.N. Drug interactions involving the new second- and third generation antiepileptic drugs. Expert Rev. Neurother, 2010, 10, 119-140.
101. Karceski, S., Morrell, M.J., Carpenter, D. Treatment of epilepsy in adults: expert opinion. Epilepsy Behav, 2005, 7, S1-S64.
102. Kaufman, D.W., Kelly, J.P., Anderson, T., Harmon, D.C., Shapiro, S. Evalution of case reports of aplastic anemia among patients treated with felbamate. Epilepsia, 1997, 38, 1265–1269.
103. Kent, M. The Oxford Dictionary of Sports Science & Medicine, Oxford University Press, (3 ed.), 2006.
104. Keranen T, Rainesalo S., Peltolla J., The usefulness of video-EEG monitoring in elderly patients with seizure disorders, Seizure 2002, 11, 269–272.
105. Kipervasser, N.M.Y. Video-EEG monitoring of paroxysmal events in the elderly. Acta Neurol Scand, 2007, 116, 4, 221-225.
106. Kotloski, R.J., Dowding, J., Hermann, B. P.; Sutula T. P. Chapter 25 - Epilepsy and aging.

Handbook of Clinical Neurology.Volume 167, 2019, Pages 455-475.

107. Kwan, P., Brodie M.J. Effectiveness of the first antiepileptic drug. Epilepsia, 2001, 4, 1255-1260.
108. Kwan, P, Brodie, M.J. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? Seizure 2000, 9, 464-468.
109. Kwan, P., Brodie, M.J. Clinical trials of antiepileptic medications in newly diagnosed patients with epilepsy. Neurology, 2003, 60, 4, 2-12.
110. Kwan, P., Brodie, M.J. Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. Lancet, 2001, 357, 216-222.
111. Kwan, P., Brodie, M.J. Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med, 2000, 342, 314-19.
112. Lacerda, G., Krummel, T., Sabourdy C., et al. Optimizing therapy of seizures in patients with renal or hepatic dysfunction. Neurology, 2006, 67, 28–33.
113. Lapato, A., Szu, J., Hasselmann, J., Khalaj, A., Binder, D., Tiwari-Woodruff, S.K. Chronic demyelination-induced seizures, Neuroscience Volume 346, 27 March 2017, Pages 409-422.
114. LaRoche, S.M., Helmers, S.L. The new antiepileptic drugs: scientific review. J Am Med Assoc, 2004, 291, 605–614.
115. Lee, S. K. Epilepsy in the Elderly: Treatment and Consideration of Comorbid Diseases. Journal of epilepsy research, 2019, 9, 1, 27–35.
116. Lee, C.Y., Chen, C.C., and Liou, H.H. Levetiracetam inhibits glutamate transmission through presynaptic P/Q-type calcium channels on the granule cells of the dentate gyrus. Br J Pharmacol 2009, 158, 1753–1762.
117. Leppik, I. E. Treatment of Epilepsy in the Elderly. Epilepsy Curr. Nov 2001, 1, 2, 46–47.
118. Leppik, I.E. Three new drugs for epilepsy: levetiracetam, oxcarbazepine, and zonisamide. J Child Neurol, 2002, 17, 1, 53–57.
119. Leppik, I.E., Birnbaum, A.K. Epilepsy in the elderly. Ann N Y Acad Sci, 2010, 1184, 208–224.
120. Levy, R.H., Mattson, R.H., Meldrum, B.S., et al. Antileptic Drugs, 5th edn, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA. 2002.
121. Liow, K., Barkley, G.L., Pollard, J.R. et al. Position statement on the coverage of anticonvulsant drugs for the treatment of epilepsy. Neurology, 2007, 68, 1249–1250.
122. Liu, S., Yu, W., Lü, Y. The causes of new-onset epilepsy and seizures in the elderly. Neuropsychiatr Dis Treat., 2016, 12, 1425–1434.

123. Loring, D.W., Meador, K.J. Neuropsychological and behavioral effects of antiepilepsy drugs. Neuropsychol Rev, 2007, 17, 413-425.
124. Löscher, W. Valproate: a reappraisal of its pharmacodynamic properties and mechanisms of action. Progr Neurobiol, 1999, 58, 31-59.
125. Louis, St., Gidal, E.K. Monitoring antiepileptic drugs: a level-headed approach. Curr. Neuropharmacol, 2009, 7,115-119.
126. Louis, St., Gidal, E.K, Henry, B.E., Kaydanova, T.R., Krumholz, A., at al. Conversions between monotherapies in epilepsy: expert consensus. Epilepsy Behav, 2007, 11, 222-234.
127. Louis, St. Gidal, E.K. Minimizing AED adverse effects: improving quality of life in the interictal state in epilepsy care. Curr. Neuropharmacol, 2009, 7, 106-114.
128. Lu-An, Chen, Shuo-Bin, Jou. Status Epilepticus in the Elderly.International Journal of Gerontology. Volume 10, Issue 1, 2016, Pages 2-5.
129. Luef, G, Tauboll, E. Gender issues in epilepsy--Difference in management of epilepsy. Seizure. 2015, 2, 1-2.
130. Lyman, L.M., Lyons, M.K., Drakowski, J.F. et al. Frequency of seizures in patients with newly diagnosed brain tumours; a retrospective review. Clin. Neurol. Neurosurg, 2007, 109, 634–638.
131. Lyseng-Williamson, K.A. Spotlight on levetiracetam in epilepsy. CNS Drugs, 2011, 25, 10, 901905.
132. Macdonald, R.L., Kelly, K.M. Antiepileptic drug mechanisms of action. Epilepsia, 1995, 36, 2, 2–12.
133. Mamiya, K., Yukawa, E., Matsumoto, T., Aita, C., Goto, S. Synergistic effect of valproate coadministration and hypoalbuminemia on the serum-free phenytoin concentration in patients with severe motor and intellectual disabilities. Clin. Neuropharmacol, 2002, 25, 230-233.
134. Mantegazza, M., Curia, G., Biagini, G., et al. Voltage-gated sodium channels as therapeutic targets in epilepsy and other neurological disorders. Lancet Neurol, 2010, 9, 413–424.
135. Marini, C., King, M.A, Archer, J.S., Newton, M.R., Berkovic, S.F. Idiopathic generalized epilepsy of adult onset: Clinical syndromes and genetics. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003, 74, 192–6.
136. Maschio, M. Brain tumor-related epilepsy. Curr Neuropharmacol. 2012, 10, 2, 124-133.
137. Mathur, S., Sen, S., Ramesh, L., Kumar, M.S. Utilization pattern of antiepileptic drugs and their adverse effects, in a teaching hospital. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, 2010, 3, 1, 55-59.

138. Mattson, R.H., Cramer, J.A. The choice of antiepileptic drugs in focal epilepsy. In: Wyllie E, editor. The treatment of epilepsy. Principles and practice. 1st ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993, 817-23.
139. McAreavey, M.J., Ballinger, B.R., Fenton, G.W. Epileptic seizures in elderly patients with dementia. Epilepsia, 1992, 33, 657–660.
140. McBride, A.E., Shih T.T., Hirsch L.J. Video-EEG monitoring in the elderly: A review of 94 patients. Epilepsia, 2002, 43, 165–169.
141. McLean, A.J., Le Couteur, D.G. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. Pharmacol Rev, 2004, 56, 163-184.
142. Mendez, M.F., Lim, G.T.H. Seizures in elderly patients with dementia: epidemiology and management. Drugs Aging, 2003, 20, 791-803.
143. Menon, B., Shorvon, S.D. Ischaemic stroke in adults and epilepsy. Epilepsy Res, 2009, 87, 1–11.
144. Messenheimer, J., Mullens, E., Giorgi, L., Young, F. Safety review of adult clinical trial experience with lamotrigine. Drug Safety, 1998, 18, 281-296.
145. Michel, V., Mazzola, L., Lemesle, M., Vercueil, L. Long-term EEG in adults: sleep-deprived EEG (SDE), ambulatory EEG (Amb-EEG) and long-term video-EEG recording (LTVER). Neurophysiol Clin. 2015 Mar, 45, 1, 47-64.
146. Miyaji, Y., Kawabata, Y., Joki, H., Seki, S., Mori, K., Kamide, T., Tamase, A., Shima, H., Nomura, M., Kitamura, Y., Tanaka, F. Late Seizures after Stroke in Clinical Practice: The Prevalence of Non-convulsive seizures. Intern Med, 2017, 56, 6, 627–630.
147. Mohanraj, R., Brodie, M.J. Diagnosing refractory epilepsy: response to sequential treatment schedules. Eur J Neurol, 2006, 3, 277-282.
148. Morillo, L.E. Temporal Lobe Epilepsy in the Elderly. Epilepsy Res Treat, 2012.
149. Morrell, M.J., Leppik, I.E., French, J., Ferrendelli, J., Han, J., Magnus, L. The KEEPER trial: Levetiracetam adjunctive treatment of partial-onset seizures in an open-label community-based study. Epilepsy Res. 2003, 54, 153.
150. Neiman, E, Hanna, P. EEG in dementia and encephalopathy. Emedicine 2009.
151. Noachtar, S., Rémi, J. The role of EEG in epilepsy: A critical review. Epilepsy & Behavior, Vol. 15, Issue1, 2009, Pages 22-33, ISSN 1525-5050.

152. Olafsson, E., Ludvigsson, P., Gudmundsson, G., Hesdorffer, D., Kjartansson, O., Hauser, W.A. Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: a prospective study. Lancet Neurol, 2005, 4, 627–634.
153. Patsalos, P.N., Froscher, W., Pisani, F., Van Rijn, C.M. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. Epilepsia, 2002, 43, 365-385.
154. Patsalos, P.N., Perucca, E. Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. Lancet Neurol, 2003, 2, 347–56.
155. Patsalos, N., Perucca, E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. Lancet Neurol, 2003, 2:473–81.
156. Peltz, C. B, Kim, H. L, Kawas, C.H. Abnormal EEGs in cognitive and physically healthy oldest old: findings from the 90+ study. J Clinical Neurophys 2010, 27, 292–95.
157. Perez-Reyes, E. Molecular physiology of low-voltage-activated T-type calcium channels. Physiol Rev, 2003, 83, 117–161
158. Perucca, E. Clinical pharmacokinetics of new-generation antiepileptic drugs at the extremes of age. Clin Pharmacokinet, 2006, 45, 351–363.
159. Perucca, E. Pharmacokinetics. In: Engel Jr J, Pedley T, editors. Epilepsy – a comprehensive textbook. New York: Raven Press, 1997, 1131–1153.
160. Peters, D.H., Sorkin, E.M. Zonisamide: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in epilepsy. Drugs, 1993, 45, 760–787.
161. Phabphal, K., Geater, A., Limapichat, K., Sathirapanya, P., Setthawatcharawanich, S. Risk factors of recurrent seizure, co-morbidities, and mortality in new onset seizure in elderly. Seizure, 2013, 22, 577–580.
162. Pierre-Louis, S.J., Brannegan, R.T., Evans, A.T. Seizure control and side-effect profile after switching adult epileptic patients from standard to extended-release divalproex sodium. Clin Neurol Neurosurg. 2009, 111, 5, 437-441.
163. Plosker, G.L., Scott, L.J. "Retigabine: in partial seizures". CNS Drugs, 2006, 20, 7, 601–608, discussion 609–10.
164. Porter, R.J., Partiot, A., Sachdeo, R., Nohria, V., Alves, W.M. "Randomized, multicenter, doseranging trial of retigabine for partial-onset seizures". Neurology, 2007, 68, 15, 1197–204.

165.Potschka, H. Pharmacological treatment strategies: Mechanisms of antiepileptic drugs. Epileptology, 2013, 1, 1, 31-37.

166.Poza, J.J. Management of epilepsy in the elderly. Neuropsychiatric Disease and Treatment, 2007, 3, 723.

167. Poza-Aldea, J.J. Epilepsy in the elderly. Rev Neurol 2006, 42, 01, 42-46.

168. Privitera, M. Current challenges in the management of epilepsy. Am J Manag Care. 2011, 17 Suppl 7, S195-S203.

169. Privitera, M., Hoffman, M., Moore, J.L., et al.EEG detection of nontonic–clonic status epilepticus in patients with altered consciousness. Epilepsy Res, 18, 1994, pp. 155-166.

170. Pugh, M.J., Knoefel, J.E., Mortensen, E.M., et al. New-onset epilepsy risk factors in older veterans. J Am Geriatr Soc, 2009, 57, 237–242.

171. Ramsay, R.E., Macias, F.M., Rowan, A.J. Diagnosing epilepsy in the elderly. In: Ramsay ER, Cloyd JC, Kelly KM, Leppik IE, Perucca E, editors. The neurobiology of epilepsy and aging. San Diego: Academic Press, 2007, pp. 130–51.

172. Ramsay, R.E., Pryor, F. Epilepsy in the elderly. Neurology, 2000, 55, 9–14.

173. Ramsay, R.E., Rowan, A.J., Pryor F.M. Special considerations in treating the elderly patient with epilepsy. Neurology, 2004, 62, 5, 24–29.

174. Rebecca, M., Verellen, E. Pathophysiological Considerations of Seizures, Epilepsy, and Status Epilepticus in the Elderly. Aging Dis, 2011, 2, 4, 278–285.

175. Rhoney, D.H, Tipps, L.B, Murray, K.T, Basham, M. C, Michael, D.B, Coplin, W.M. Anticonvulsant prophylaxis and timing of seizure after subarachnoid hemorrhage. Neurology. 2000, 55, 258–65.

176. Rogawski, M.A. "Diverse Mechanisms of Antiepileptic Drugs in the Development Pipeline". Epilepsy Research, 2006, 69, 3, 273–94.

177. Rogawski, M.A., Bazil, C.W. New Molecular Targets for Antiepileptic Drugs: α2δ, SV2A, and Kv7/KCNQ/M Potassium Channels". Current Neurology and Neuroscience Reports, 2008, 8, 4, 345–52.

178. Rogawski, M.A. *"A new SV2A ligand for epilepsy"*. Cell. 167, 2016.

179.Romigi, A., Eti, A. F., Fattore, C., Vitrani, G., Di Gennaro, G., Franco, V. Zonisamide in the management of epilepsy in the elderly. 2015, 10, 931–937.

180. Rossetti, A., Bromfield E. Levetiracetam in the treatment of status epilepticus in adults: a study of 13 episodes. Eur Neurol, 2005, 54, 1, 34-38.
181. Rossetti, A., Hurwitz, S., Logroscino, G., et al. Prognosis of status epilepticus: role of aetiology, age, and consciousness impairment at presentation. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 77, 2006, pp. 611-615.
182. Rowan, A.J., Ramsay, R.E., Collins, J.F., Pryor, F., Boardman, K.D., Uthman, B.M., et al. VA Cooperative Study 428 Group. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. Neurology. 2005, 64, 11, 1868-1873.
183. Rowan, A.J., Ramsay, R.E., Collins, J.F., Pryor, F., Boardman, K.D., Uthman, B.M., et al. Pregabalin: latest safety evidence and clinical implications for the management of neuropathic pain. Ther Adv Drug Saf., 2014, 5, 1, 38–56.
184. Rudzinski, L.A, Meador, K.J. Five New Things. Epilepsy, 2011, 76, 2, 20-25.
185. Sadler, R. M., Goodwin J. Multiple electrodes for detecting spikes in partial complex seizures. Canadian Journal of Neurological Sciences, 1989, 16, 3, 326–329.
186. Salinsky, M.C., Oken, B.S., Storzbach, D., Dodrill, C.B. Assessment of CNS effects of antiepileptic drugs by using quantitative EEG measures. Epilepsia, 2003, 44, 1042–1050.
187. Salokangas, R.K., Joukamaa, M. Physical and mental health changes in retirement age. Psychotherapy and psychosomatics, 1991, 55, 100–107.
188. Sami, F., Al-Rawas, R.P., Poothrikovil, K.M., Delamont, R.S. The Correlation between Electroencephalography Amplitude and Interictal Abnormalities. Sultan Qaboos Univ Med J, 2014, 14, 4, 473–477.
189. Schmidt, D., Schachter, S. C. Drug treatment of epilepsy in adults. BMJ. 2014 Feb 28, 348, g 254.
190. Schmidt, D. Efficacy of New Antiepileptic Drugs. Epilepsy Curr., 2011, 11, 1, 9–11.
191. Schmitz, B. Effects of antiepileptic drugs on mood and behavior. Epilepsia 2006, 47, 2, 28–33.
192. Sen, A., Jette, N., Husain, M., Sander, J. W. Epilepsy in older people. The Lancet, 2020, Vol. 395, Issue 10225, Pages 735-748.
193. Shiozaki, K., Kajihara, S. Anti-epileptic drugs improved serial 7s scores on the Mini-Mental State Examination in elderly with cognitive impairment and epileptiform discharge on electroencephalography. Psychogeriatrics. 2019, 19, 1, 38-45.
194. Shorvon, S.D. Safety of topiramate: adverse events and relationships to dosing. Epilepsia, 1996, 37, 18–22.

195. Sigel, E., Luscher, B.P. A closer look at the high affinity benzodiazepine binding site on GABAA receptors. Current Topics in Medicinal Chemistry, 2011, 11, 241–246.
196. Sinha, S., Satishchandra, P., Kalband, B.R., Bharath, R.D., Thennarasu, K. Neuroimaging observations in a cohort of elderly manifesting with new onset seizures: Experience from a university hospital. Ann Indian Acad Neurol. 2012, 15, 4, 273-280.
197. Smith, D., Chadwick, D., The management of epilepsy, J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001 Jun, 70, Suppl 2, 15–21.
198. Smith, N., Tiwar, D. Epilepsy in older people. Rev Clin Gerontol, 2015, 25, 53–59.
199. Smith, S.J.M. Eeg in the diagnosis, classification, and management of patients with epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005, 76, 2, 2–7.
200. Spencer, D. Seizures and epileptiform activity in early Alzheimer disease: how hard should we be looking. Epilepsy Curr, 2014, 14, 73–75.
201. Sperfeld, A.D., Collatz, M.B., Baier, H., Palmbach, M., Storch, A., Scharz, J., et al. FTDP-17: An early-onset phenotype with parkinsonism and epileptic seizures caused by a novel mutation. Ann Neurol, 1999, 46, 708–715.
202. Spina, E., Perucca, E., Levy, R.H. Predictability of metabolic antiepileptic drug interactions, in Antiepileptic Drugs: Combination Therapy and Interactions, 1st edn (eds. J. Majkowski, B. Bourgeois, P.N. Patsalos, Mattson, R. Cambridge University Press, New York, NY, 2005, 57–92.
203. Stahl, S.M. Psychopharmacology of anticonvulsants: levetiracetam as a synaptic vesicle protein modulator. J Clin Psychiatry, 2004, 65, 1162–1163.
204. Stefan, H., Hubertz, L., Peglau, I., et al. Epilepsy outcomes in elderly treated with topiramate. Acta Neurol Scand. 2008, 118, 3, 164-174.
205. Stefan, H., May, T.W, Pfäfflin, M., Brandt, C., Füratsch, N., Schmitz B., Wandschneider B., Kretz, R., Runge U., Geithner, J., Karakizlis, C., Rosenow, F., Kerling, F. Epilepsy in the elderly: comparing clinical characteristics with younger patients. Acta Neurol Scand 2014,129, 283– 293.
206. Stefan, H. Epilepsy in the elderly: Facts and challenges. Acta Neurol Scand, 2011, 124,223–237.
207. Stephen, L.S., Brodie, M.J. Epilepsy in elderly people. Lancet, 2000, 355, 1441-1446.
208. Sundaram, M.B. Aetiology and patterns of seizures in the elderly. Neuroepidemiology, 1989, 8, 234–238.

209. Tanaka, A., Akamatsu, N., Shouzaki, T., Toyota, T., Yamano, M., Nakagawa, M., Tsuji, S. Clinical characteristics and treatment responses in new-onset epilepsy in the elderly. November 2013, 22, 9, 772–775.
210. Taylor, C.P., Angelotti, T., Fauman, E. Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: the calcium channel alpha2-delta (alpha2-delta) subunit as a target for antiepileptic drug discovery. Epilepsy Res, 2007, 73, 137–150.
211. Thane, P. History and the sociology of ageing. Social History of Medicine, 1989, 2, 93-96.
212. Towne, A., Waterhouse, E., Boggs, J., et al. Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. Neurology, 54, 2000, pp. 340-345.
213. Treiman, D.M. Electroclinical features of status epilepticus. J. Clin. Neurophysiol, 1995, 12, 343–362.
214. Tsai, J.D., Lin, C.L., Lin, C.C., Sung, F.C., Lue, K.H. Risk of epilepsy in patients with systemic lupus erythematosus - a retrospective cohort study. Neuropsychiatr Dis Treat. 2014,10, 1635-1643.
215. Van Cott, A.C. Epilepsy and EEG in the elderly. Epilepsia, 2002, 43, 3, 94-102.
216. Velioglu, K., Boz, C., Ozmenoglu, M. The impact of migraine on epilepsy: a prospective prognosis study. Cephalalgia, 2005, 25, 528–535
217. Velioglu, K., Ozmenoglu, M., Boz, C., et al. Status epilepticus after stroke. Stroke, 32, 2001, pp. 1169-1172.
218. Veluri, N. A Case of Cognitive Decline Resulting from Aging, Temporal Lobe Epilepsy, and Environmental Factors. Case Rep Psychiatry, Hindawi Case Reports in Psychiatry Volume 2019, Article ID 9385031.
219. Vendrame, M., Khurana, D.S., Cruz, M., et al. Aggravation of Seizures and/or EEG features in children treated with oxcarbazepine monotherapy. Epilepsia, 2007, 48, 2116–2120.
220. Vercueil, L. Parkinsonism and Epilepsy: Case Report and Reappraisal of an Old Question. Epilepsy Behav, 2000, 1, 128–130.
221. Verellen, R.M., Cavazos, J.E. Pathophysiological Considerations of Seizures, Epilepsy, and Status Epilepticus in the Elderly. Aging Dis., 2011, 2, 4, 278–285.
222. Verrotti, A., Greco, R., Giannuzzi, R. et al. Old and new antiepileptic drugs for the treatment of idiopathic generalized epilepsies. Curr Clin Pharmacol, 2007, 2, 249–259.

223. Verrotti, A., Tambucci, R., Di Francesco, L., Pavone, P., Iapadre, G., Altobelli, E., Matricardi, S., Farello G. & Belcastro V. The role of polytherapy in the management of epilepsy: suggestions for rational antiepileptic drug selection. Expert Review of Neurotherapeutic, 2019.
224. Waterhouse, E. J., DeLorenzo, R. J. Status epilepticus in older patients: epidemiology and treatment options. Drugs Aging, 18, 2001, pp. 133-142.
225. Wechsler, R.T., Li, G., French, J., O'Brien, T.J., D'Cruz, O., Williams, P., Goodson, R., Brock, M. ALEX-MT Study Group. Conversion to lacosamide monotherapy in the treatment of focal epilepsy: results from a historical-controlled, multicenter, double-blind study. Epilepsia, 2014, 55, 7, 1088-1098.
226. Weintraub, D., Buchsbaum, R., Resor, S.R., Hirsch, L.J. Psychiatric and behavioral side effects of the newer antiepileptic drugs in adults with epilepsy. Epilepsy Behav, 2007, 10, 105–110.
227. Werhahn, K.J. Epilepsy in the elderly. Dtsch Arztebl Int. 2009, 106, 9, 135-14.
228. White, H.S., Brown, S.D., Woodhead, J.H. et al. Topiramate enhances GABA mediated chloride flux and GABA-evoked chloride currents in murine brain neurons and increases seizure threshold. Epilepsy Res, 1997, 28, 167–179.
229. WHO. WHO Definition of an older or elderly person. Who.int., 2016-04-04.
230. Wieshmann, U.C., Baker, G.A. Self-reported feelings of anger and aggression towards others in patients on levetiracetam: data from the UK antiepileptic drug register. 2013, 19, 3.
231. Wild, J.M., Chiron, C., Ahn, H., et al. Visual field loss in patients with refractory partial epilepsy treated with vigabatrin: final results from an open-label, observational, multicentre study. CNS Drugs, 2009, 23, 965–982.
232. Willmore, L.J., Abelson, M.B., Ben-Menachem, E., et al. Vigabatrin: 2008 update. Epilepsia, 2009; 50:163–173.
233. Wilson, S.J., Baxendale S., Barr W., et al. Indications and expectations for neuropsychological assessment in routine epilepsy care: Report of the ILAE Neuropsychology Task Force, Diagnostic Methods Commission, 2013-2017. Epilepsia. 2015, 56, 5, 674-681.
234. Witt, J.A., Helmstaedter, C. Monitoring the cognitive effects on antiepileptic pharmacotherapy. Epilepsy and Behavior, 2013, 26, 450-456.
235. Zaccara, G., Balestrieri, F., Ragazzoni, A. Management of side-effects of antiepileptic drugs. In: Shorvon S, Perucca E, Engel J Jr, eds. The treatment of epilepsy, 3rd edn. Oxford: WileyBlackwell, 2009, 289-300.

236. Mattson, R.H., Cramer, J.A., Collins, J.F., et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. N Engl J Med. 1985, 313, 145–151.

СПИСЪК НА ПУБЛИКАЦИИТЕ И НАУЧНИТЕ СЪОБЩЕНИЯ,

СВЪРЗАНИ С ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Публикации:

1. Д. Бецинска, П. Колев. Р. Кузманова. Епилепсия при пациенти в напреднала възраст- особености в клиничната картина, диференциална диагноза и методи за диагностика. Списание „Българска неврология“, том 19/брой3, декември, 2018.

2. Д. Бецинска, П. Колев. Р. Кузманова. Принципи на лечение на епилепсията при пациенти в напреднала възраст. Списание „Българска неврология“, том 20/брой 1, юни, 2019г.

3. D. Betsinska, P. Kolev, S. Shopova , V. Bozukov and R. Kuzmanova. Cognitive disorders in elderly with epilepsy- significance of clinical factors in bulgarian patients. JCBPS, Section B; August 2020 – October 2020, Vol. 10, No. 4, 570-579.

4. D. Betsinska, P. Kolev, R. Kuzmanova. Neurophysiological methods for diagnostics ant treatment monitoring in patients of advanced age with epilepsy. Comptes Rendus de L’Academie Bulgares des Sciences- 2021, in press.

Участия и научни съобщения:

1. Р. Кузманова, И. Стефанова, Д. Бецинска, И. Велчева. „Нежелани лекарствени ефекти при прием на антиепилептични медикаменти и съдействие на пациента при провеждане на антиепилептичното лечение”, постер. Национална конференция по неврология с международно участие, Златни Пясъци, 12-15 Юни, 2014. 2.

Д. Бецинска, П. Колев, А. Шопова, И. Стефанова, С. Шопова, Н. Василев, И. Райчев, Р. Кузманова. „Епилепсия при пациенти в напреднала възраст- някои особености на когнитивните нарушения“, постер. Национална конференция по неврология с международно участие, Златни Пясъци, 16-19 май, 2019.

Приложение №1

ИНФОРМАЦИЯ ЗА УЧАСТНИЦИ В ИЗСЛЕДВАНЕТО

Тази информация има за цел да Ви информира за причините и хода на провеждане на това изследване. Трябва внимателно да прочетете информацията за пациента, преди да решите дали да участвате в предложеното Ви изследване. По време на целия период на изследването може да задавате своите въпроси. Можете да откажете участието си в изследването по всяко време.

Цел на настоящето изследване е да се установят особеностите на Е при пациенти в напреднала възраст.

Ход на изследването. Ще бъдат изследвани общо 297 пациента с доказана епилепсия в на възраст ≥ 65години, с различен вид на изява и степен на повлияване на заболяването, провеждащи системно антиепилептично лечение, без промяна в терапията през последните 6 месеца. Всеки пациент ще трябва да предостави информация от предишни параклинични изследвания, ЕЕГ- изследвания, образни изследвания, предишна терапия, вредни навици и др. Изследването не крие опасност за пациента.

Правни въпроси. Участието Ви в това изследване не е задължително. Ако решите да не участвате, от това няма да възникнат никакви неблагоприятни последици за Вас. Ако решите да участвате, трябва да подкрепите Вашето съгласие с подписа си. По всяко време на изследването може да прекратите участието си без да давате допълнителни обяснения. В хода на това изследване получената информация и резултати ще бъдат събирани и записвани. Информацията ще бъде съхранявана на хартиен или електронен носител, като достъп до нея ще имат само членовете на изследователския екип. При публикуване на резултатите ще бъдат представени в анонимна форма, така че Вашата самоличност да не може да бъде идентифицирана. Ще получите едно копие от тази информация за пациента.

ИНФОРМИРАНО СЪГЛАСИЕ ЗА УЧАСТНИЦИ В ИЗСЛЕДВАНЕТО

Аз: Получих от д-р..... предложение да участвам в изследване, имащо за цел да се установят особеностите на Е при пациенти в напреднала възраст.

Беше ми дадено копие от Информацията за пациента и имах достатъчно време да прочета подробно изложената информация. Информиран съм за естеството на изследването. Известно ми е, че участието ми е доброволно и имам право да се откажа по всяко време на изследването.

Разрешавам, да бъде използвана информацията, която произлиза от това изследване. Аз,……....., роден на……. Съм съгласен/а да участвам в описаното погореизследване.

Дата……..Подпис:……

Приложение №2
Клиничен фиш за участници в проучването Дата:

Демографски данни: Име на пациента:…….

№ на пациента…… Пол: Възраст:……. Дата на раждане:……. Семеен статус:……. Професионална заетост:…….. Образование……

Данни за епилептичното заболяване: Начало на заболяването:……. Давност:…… Етиология:…… Вид пристъпи:……. Честота на епилептичните пристъпи:……..

Наличие на огнищна неврологична симптоматика…….

Невропсихологично изследване: дата....., резултат.....

ЕЕГ/дата, антиепилепично лечение/…….

Невроизобразяващи методи /КТ, МРТ на главен мозък, с /без контраст/:дата....., резултат.....

Антиепилептично лечение: Настоящо лечение: - вид и брой на АЕМ:……

Приемани в миналото АЕМ: - вид, брой:…….. ……. …….. …… - причина за промяна на лечението: неповлияване на пристъпите, странични ефекти, други……

Придружаващи заболявания..... Приемани медикаменти.....