МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
КАТЕДРА ПО НЕВРОЛОГИЯ
Ръководител Катедра: чл. кор. проф. Д-р Лъчезар Трайков, д.м.н.

Д-р РУМЯНА НИКОЛОВА КУЗМАНОВА

Нежелани лекарствени ефекти при лечение с антиепилептични медикаменти – значение за терапевтичния подход и влияние върху качеството на живот при пациенти с епилепсия

Научна специалност
030119 Неврология

ДИСЕРТАЦИЯ

За присъждане на научна степен
„Доктор по медицина”

Научни ръководители
проф. д-р Венета Сашова Божинова - Чамова, д.м.
доц. д-р Ирена Василева Велчева, д.м.

СЪДЪРЖАНИЕ:

Използвани съкращения и символи 5
Въведение 7
Глава 1. Литературен обзор 8
I.Увод 8
II. Антиепилептично лечение 8
II.1. Основни принципи на АЕЛ 8
II.2. Основни механизми на действие на АЕМ 10
II.2.1. Действие на АЕМ върху възбудните механизми 11
II.2.1.1. Натриеви потоци/канали 11
II.2.1.2. Калциеви канали 12
II.2.1.3. Глутаматни рецептори 13
II.2.2. Действие на АЕМ върху инхибиторните механизми 14
II.2.2.1. GABA (γ -aminobutyric acid) – ГАМК (гама аминомаслена киселина) 14
II.2.2.2. Инхибиция на карбоанхидразата 16
II.2.3. Действие на АЕМ върху други механизми 16
II.2.3.1. Синаптичен везикуларен глюкопротеин 2A (SV2A) глюкопротеин 16
II.2.3.2. KCNQ/Kv7 калиеви канали 17
II.2.3.3. Йонни канали, регулирани от хиперполяризационно активиращ се цикличен нуклеотид /hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated HCN ion channels……..... 17
II.3. Фармакокинетични и фармакодинамични свойства и лекарствени взаимодействия на АЕМ 18
II.4. НЛЕ при прием на АЕМ 20
II.4.1. Определение и терминология 20
II.4.2. Класификация на НЛЕ при прием на АЕМ 20
II.4.2.1. Модифицирана версия на класификацията на СЗО 21
II.4.2.2. Други класификации 27
II.4.3. Връзка между МД на АЕМ и механизма на възникването на НЛЕ 28
III. Видове АЕМ: механизъм на действие, фармакокинетични и фармакодинамични свойства, потенциални междулекарствени взаимодействия, НЛЕ 30
III.1.Класически АЕМ 30
III.2. Нови АЕМ 34
III.3. АЕМ, нерегистрирани в България 39

IV. Профилактика и поведение при настъпване на НЛЕ от прием на АЕМ..... 41
V. Оценка на съобщените от пациента НЛЕ при прием на АЕМ 53
V.1.Фактори за различията в съобщените от пациента НЛЕ при прием на АЕМ..... 53
V.2. Инструменти за оценка - скали за определяне на НЛЕ при прием на АЕМ.....55
VI. Влияние на НЛЕ при прием на АЕМ върху КЖ при пациенти с епилепсия..... 63
VI.1. Същност на понятието КЖ при пациенти с епилепсия 63
VI.2. Фактори, влияещи върху оценката на пациента за качество на живот.....63
VI.3. Въпросник QOLIE-89.....66
VII. Заключение и изводи от литературния обзор..... 67
Глава 2. Цел и задачи на изследването.....69
Глава 3. Клиничен контингент и методи..... 70
Глава 4. Резултати 75
I. Социодемографска характеристика на пациентите 75
II. Клинична характеристика на пациентите..... 77
III. Адаптация и валидизация на използваните въпросници за установяване на НЛЕ.....89
III.1. Надеждност и валидност на LAEP..... 90
III.2. Надеждност и валидност на SIDAED 94
IV. Резултати от въпросниците за установяване на вида, честота и тежестта на НЛЕ 100
IV.1. Разпределение на отговорите на въпросите от скалите LAEP–BG и SIDAED–BG... 100
IV.2. Влияние на социодемографските фактори върху самооценката на пациентите за вида, честотата и тежестта на НЛЕ..... 104
IV.3. Влияние на клиничните фактори върху самооценката на пациентите за вида, честотата и тежестта на НЛЕ..... 112
IV.4. Влияние на коморбидната депресия и тревожност върху самооценката на пациентите за вида, честотата и тежестта на НЛЕ 162
V. Влияние на НЛЕ върху хода на АЕЛ.....170
VI.Качество на живот на пациентите с епилепсия и фактори които го повлияват.....176
VI.1. Резултати от оценката на QOLIE – 89 176
VI.2. Фактори повлияващи КЖ на пациентите с Е 180
VI.2.1. Влияние на социодемографските фактори върху КЖ на пациентите с Е.....180
VI.2.2. Влияние на клиничните фактори върху КЖ на пациентите с Е 184
VI.2.3. Влияние на коморбидната трвожност и депресивност върху КЖ на пациентите с Е..193
VI.2.4. Зависимост между вид, честота и тежест на НЛЕ и КЖ на пациентите с Е 197
Глава 5. Обсъждане 199
I. Обсъждане на резултатите от валидацията на въпросниците LAEP и SIDAED..... 200

II. Обсъждане на резултатите от изследването на социодемографските и клинични характеристики 202
III. Обсъждане на резултатите от изследването на вида, честотата и тежестта на НЛЕ, установени с въпросниците LAEP–BG и SIDAED–BG 204
III.1. Обсъждане на зависимостта на оценката на НЛЕ от социодемографските фактори..206
III.2. Обсъждане на зависимостта на оценката на НЛЕ от клиничните фактори 207
III.3. Обсъждане на влиянието на коморбидната тревожност и депресивност върху честотата и тежестта на НЛЕ 214
IV. Обсъждане на влиянието на честотата и тежестта на НЛЕ върху хода на АЕЛ 216
V. Обсъждане на резултатите от изследването на КЖ на пациентите с епилепсия и зависимостта между оценката на QOLIE-89 и честотата и тежестта на НЛЕ 219
Изводи 230
Приноси 232
Литература 233
Списък с публикации и участия свързани с темата на дисертационния труд 266
Приложения 268

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АбП - абсансни пристъпи АЕЛ - антиепилептично лечение

АЕМ - антиепилептичен медикамент БСОТД - Болнична скала за оценка на тревожност и депресия

ВГТКП - вторично генерализиран тонично-клоничен пристъп ГАМК - гама аминомаслена киселина ГАМК –Т - ГАМК-трансаминаза ГР - глутаматен рецептор

ГТКП - генерализиран тонично-клоничен пристъп

ДП - дифузни промени Е - епилепсия

ЕЕГ - електроенцефалография

ЕП - епилептичен пристъп ИЕ - идиопатична епилепсия

КАТ - компютърна томография

КЕ - криптогенна епилепсия

КЖ - качество на живот

КПП - комплексен парциален пристъп МД - механизъм на действие

МП - миоклонични пристъпи

МРТ - магнитно-резонансна томография НК - натриеви канали НЛЕ - нежелани лекарствени ефекти

ОНС - огнищна неврологична симптоматика ОП - огнищни промени ПА - пароксизмална активност ПП - парциален пристъп

ППП - прост парциален пристъп

СЕ - симптоматична епилепсия

СаК - калциеви канали

СЗО - Световната здравна организация

ФРЕ - фармакорезистентна епилепсия

ЦНС - централна нервна система
AEP - Adverse Event Profile

BZD - benzodiazepine

CBZ - carbamazepine

DDD - Defined Daily Dose

ESM - ethosuximide

FBM - felbamate

GABA - γ -aminobutyricacid

GABA-T - GABA-transaminase

GAD - glutamicaciddecarboxylase

GBP - gabapentin

HADS - Hospital Anxiety and Depression Scale

ILAE - International League Against Epilepsy

LCM - lacosamide

LEV - levetiracetam

LTG - lamotrigine

OxCBZ - oxcarbazepine

PGB - pregabalin

PB - phenobarbital

PHT - phenytoin

PRM - primidone

RGT - retigabine

SD - стандартно отклонение

SIDAED - Assesing SIDe effects in AED treatment

SNR - substancia nigra reticularis

SV2A - синаптичен везикуларен глюкопротеин 2А

TGB - tiagabine

TPM - topiramate

VGB - vigabatrine

VPA - valproate

QOLIE - Quality of life in epilepsy

ZNZ - zonizamide

ВЪВЕДЕНИЕ:

Епилепсията е едно от най-разпространените и социално значими неврологични заболявания, което засяга 1-2% от населението в света. Епилепсията (Е) представлява хетерогенна група по отношение на етиологията и клиничната си изява, и оказва различен и комплексен ефект върху цялостното здравословно състояние на пациентите. Лечение на първи избор при Е е дългосрочното и системно приложение на антиепилептични медикаменти (АЕМ) за подтискане на периодично повтарящи се епилептични пристъпи (ЕП). Въвеждането на много нови противоепилептични средства през последните две десетилетия, които атакуват специфични звена от епилептогенезата, предоставя повече възможности при провеждане на лечението.

Целта на антиепилептичното лечение (АЕЛ) е ефикасно овладяване на симптоматиката при липса на значими нежелани лекарствени ефекти.

Нежеланите лекарствени ефекти (НЛЕ) при прием на АЕМ са честа причина за неуспех и промяна на антиконвулсивната терапия. Те имат негативен ефект върху физическото и психическо здраве на пациентите. Профилът на НЛЕ на антиконвулсантите често е определящ фактор при избора на индивидуална терапевтична стратегия. По-доброто познаване на НЛЕ, механизмите на възникването им, тяхното регистриране и оценка са предпоставка за успешно и ефективно АЕЛ, за създаване на по-благоприятни психо-социални перспективи и възстановяване на нормалното качество на живот (КЖ) на пациентите с епилепсия. Свързаното със здравето КЖ е всеобщо признато като важен критерий за ефекта от лечението, тъй като се определя от функционалното състояние на пациента и положителното усещане за благополучие.

Актуалността на настоящото изследване се определя от липсата на проучване в България за взаимовръзката между НЛЕ при прием на АЕМ и влошеното КЖ при пациенти с различна клинична изява и степен на повлияване на епилептичното заболяване. Това определя необходимостта от количествена и качествена оценка на възприятието на пациентите за НЛЕ при прием на АЕМ, както и проучване на връзката между тях и клиничния ход и тежест на епилептичното заболяване.

Целта на изследването е да се насочи вниманието към НЛЕ при системно провежданото АЕЛ и тяхното отражение върху цялостното здравословно състояние на пациентите.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

I.Увод

Епилепсията (Е) е хронично заболяване на главния мозък, което е свързано с периодично повтарящи се пристъпи (Национален консенсус, 2014). Епилептичните пристъпи (ЕП) са епизоди от внезапно настъпващо количествено и/или качествено разстройсто на съзнанието, на сензорната, двигателната и вегетативната функция и са резултат от абнормна, ексцесивна, синхронна мозъчна активност (Захариев и с., 1999, Захариев, 2004, Национален консенсус, 2014, Цеков, 2003, Чавдаров, 2004). Е се диагностицира при наличие най-малко на два спонтанни епилептични припадъка. При единствен ЕП диагноза "епилепсия" е възможна при данни за кортикална увреда или епилептиформна абнормност в електроенцефалографията (ЕЕГ) (Божинова, 2011, Колев, 2007).

Основна цел на АЕЛ е възстановяване на нормалното КЖ на пациентите с Е, което преди всичко е свързано с достигане на продължителен контрол на пристъпите без клинично значими НЛЕ (Canevini и с., 2010). Добрата поносимост към използваните медикаменти е съществена част от успешното АЕЛ (Cramer, 2012). НЛЕ са съществена причина за неуспех на АЕЛ. Те са причина за ранно прекъсване на лечението при 25 % от пациентите, често са причина за невъзможност да се достигне ефективната доза на медикаментите и имат негативно влияние върху съдействието на пациента при провеждане на лечението (Perucca P. и с. , 2009, Perucca P. и с., 2012). Нежеланите ефекти на АЕМ са честа причина за инвалидизация, заболеваемост и смъртност, и значително увеличават разходите в здравеопазването (Gilliam, 2004). Неблагоприятните ефекти при прием на АЕМ могат да се появят в началото или дълги години след започване на лечението и да засегнат различни органи и системи.

II. Антиепилептично лечение

II.1. Основни принципи на антиепилептичното лечение

Целите на АЕЛ са пълен контрол на ЕП или редукция на пристъпната честота и/или тежест, при добра поносимост, безопасност и съобразяване с лекарствените взаимодействия; подтискане на субклиничната епилептична активност; подтискане на епилептогенезата; подобряването на КЖ (Национален консенсус, 2014). В момента са налични редица АЕМ. Съществуването на различни алтернативи за лечение е благоприятно поради хетерогенността на епилептичните пристъпи и синдроми, и индивидуалните характеристики на пациентите (Potschka, 2013). **Ефикасността** на един АЕМ се дефинира като редукция на пристъпната честота и/или тежестта на пристъпите, която се свързва с лечението. **Поносимостта** към медикамента се оценява чрез честотата на изява на НЛЕ, тежестта и влиянието им. Най-важният показател за поносимост е преустановяване на приема на медикамента поради тежки или

животозастрашаващи НЛЕ. **Ефективността** на АЕМ е мярка за ефикасността (контрола на пристъпите) и поносимостта (НЛЕ) (ILAE Commission on Antiepileptic Drugs, 1998).

Медикаментозното лечение на ЕП започва от 1857 г. с въвеждане на бромидите. Преди 1990 г. е имало значително по-малък избор на антиконвулсанти, някои от тях със субоптимални фармакокинетични качества и поносимост. Тези медикаменти, наричани "традиционни", „класически" или "първа генерация" АЕМ са с доказана ефикасност и се използват и днес широко в клиничната практика: Benzodiazepine (BZD), Carbamazepine (CBZ), Clonazepame, Ethosuximide (ESM), Phenobarbital (PB), Phenytoin (PHT), Valproate (VPA). През осемдестте и деветдесетте години години на миналия век са разработени и одобрени нови антиконвулсанти за лечение на Е, обичайно наричани "втора генерация" АЕМ: Gabapentine (GBP), Lamotrigine (LTG), Levetirazetam (LEV), Oxcarbazepine (OxCBZ), Pregabaline (PGB), Tiagabine (TGB), Topiramate (TPM), Retigabine (RTG), Zonisamide (ZNZ), Clobazam, Nitrazepam, Rufinamide, Sulthiam, Stiripentol, Vigabatrin (VGB) (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, Rufinamide, Sulthiam, ZNZ, VGB, ACTH). Stiripentol е разрешен в България по централизирана процедура за синдром на Dravet (Национален консенсус, 2014).

Първата генерация антиконвулсанти остават медикаменти на първи избор при лечението на Е. Клинични проучвания, изследващи ефикасността на АЕМ при новодиагностицирана Е показват малки разлики 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 определени клинични ситуации (Heinemann, 1994).

Точното диагностициране на епилептичното заболяване, класифицирането на епилептичния синдром и вида пристъпи е първата стъпка в процеса на избор на АЕМ. Основните типове Е, епилептичнни синдроми и видове ЕП са класифицирани от Международната лига за борба с епилепсията (ILAE) (Commission on classification and terminology of the ILAE,1981, Commission on Classification and Terminology of the ILAE, 1989, Рашева, 2006). През 2010 г. ILAE предлага корекции 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, 2014, Berg, 2010).

Лечението се започва с монотерапия с АЕМ от първи ред. Предимствата на монотерапията са: по-добра поносимост, по-малко лекарствени взаимодействия, по-лесно клинично мониториране, при някои пациенти – дори по-добра ефикасност (Genton, 1997). Преминаването от първоначалната към втора монотерапия може да се наложи от недобър контрол на ЕП или от възникване на НЛЕ при титрирането на АЕМ (Kwan и с., 2000, Kwan, и с.,

2001). Монотерапията с най-ниска ефективна доза е препоръчана, когато това е възможно. Политерапията е приемлива при неповлияване с 1 АЕМ и при пациенти с фармакорезистентна епилепсия (ФРЕ), но с възможно най-ниско лекарствено натоварване (drug load), т.е. възможно най-нисък брой и дози на АЕМ (Baulac, 2003, Louis, 2009, Louis и с., 2009). При една трета от пациентите не може да бъде достигнат контрол на ЕП с един АЕМ при максимално толерирана дневна доза (Mattson, 1993). Целта за използване на два или повече АЕМ, вместо един е достигането на по-голяма ефикасност със същите или по-малко НЛЕ, или достигане на същата ефикасност с по-малко нежелани ефекти от АЕМ (Ferrendelli, 1995). Причините за нарасналия интерес към политерапията през последното десетилетие на миналия век са: 1. Клинична необходимост при недостатъчна ефикасност на монотерапията. 2. По-добро познаване на подлежащите механизми на Е и механизмите на действие (МД) на АЕМ. 3. Въвеждането на нови АЕМ, които са скъпи, но често са с по-благоприятен фармакокинетичен профил и по-малко НЛЕ. (Bourgeois, 1995)

Доколкото не съществуват строги специфични лекарствени комбинации, повечето автори препоръчват включването към монотерапията на АЕМ с различен или допълващ МД, концепция, която е позната като рационална политерапия (Louis, 2009). Критериите за избор на АЕМ при комбинираното лечение са обсъждани с различни аргументации (Ferrendelli, 1995, Lothman, 1996). При медикаментозно-резистентни ЕП не се препоръчва комбинирането на CBZ и PHT с LTG, OxCBZ, TPM поради възможност от поява на невротоксични странични реакции; препоръчва се комбинирането им с LEV (Национален консенсус, 2014). Синергичен ефект има при комбинация на LTG и OxCBZ с GBP, PGB, TPM и LEV. Много добър синергичен ефект се постига от комбинирането на VPA с LEV. 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, 2014).

II.2. Основни механизми на действие на антиепилептичните медикаменти

МД на наличните антиепилептични средства не са напълно изяснени. АЕМ взаимодействат с различни молекулни рецептори. Продължаващите изследвания допълнително характеризират начина на действие на редица АЕМ, използвани от дълго време в клиничната практика. Повечето от АЕМ имат множествен МД. Това важи не само за новите АЕМ, но и за някои от старите, напр. валпроат. Възможно е комбинацията от МД на медикамента в определени съотношения да определя изразеността на антиепилептичната му активност (Britton и с., 2011). Все още непълното разбиране за относителното значение на определен механизъм при медикаментите с комплексен МД и за точния механизъм на повлияване на рецепторите, често водят до прекалено опростяване при характеризирането на медикаментите. Недостатъчното познаване на индивидуалните генетични различия и свързаните със

заболяването увреди на рецепторите и съответните пътища, в много случаи не позволява да се определи конкретният ефект на медикаментите (Potschka, 2013).

Предклинични и клинични данни потвърждават факта, че специфични МД са насочени към ефикасността при определен вид пристъпи (Potschka, 2013). За да осъществят антиконвулсивния си ефект АЕМ имат две големи прицелни категории: 1. увредени специфични свойства на мембраната: обичайно това включва абнормна йонна пропускливост (калциева, натриева, калиева). 2. увредени синаптични функции: те се изразяват в увеличена възбудна трансмисия или недостатъчна задръжна трансмисия.

Общото звено между различните предполагаеми МД за много от АЕМ включва възможността за модулиране на ексцитаторната и инхибиторна невротрансмисия чрез ефекти върху йонните канали, рецепторите и метаболизма на невротронсимтерите, с краен резултат засилване на инхибицията или намаляване на възбудимостта (Macdonald и с., 1995).

II.2.1. Действие на АЕМ върху възбудните механизми

II.2.1.1. Натриеви потоци/канали

Волтажно зависимите натриеви канали (НК) са въвлечени в генерирането и разпространението на натрий- зависимите акционни потенциали. Забавяйки тяхната реактивация, АЕМ значително понижават честотата на продължителните репетитивни разряди като не засягат нормалните физиологични процеси (Ferrendelli и с, 1993). НК позволяват навлизането на екстрацелуларен натрий в клетката, което води до невронална деполаризация и възбуда. Идентифицирани са много субтипове на НК. Инактивацията или затварянето на НК може да стане бързо, познато като "бърза инактивация" или по-постепенно, продължително, познато като "бавна инактивация" (Benarroch, 2007). Бавната инактавиция е важен механизъм при регулирането и модулирането на пароксизмалните разряди в невроните и аксоните (Macdonald, 1995, Macdonald, 1996, Ulbrich, 2005).

Редица АЕМ, вкл. CBZ и неговите деривати OxCBZ и eslicarbazepine acetate, PHT, LTG и ZNZ действат като блокери на волтажно-зависимите НК по механизма на бързата инактивация, като увеличават броя на каналите в неактивно състояние (Belliotti и с., 2005, Beyreuther и с., 2007, Custer и с., 2006). Характеризирането на изброените медикаменти като субстанции, осигуряващи бързата инактивация на НК, всъщност е свръхопростяване на действието им. Съществуват разлики по отношение на афинитета им към функционалните места за свързване на каналите и по отношение на селективността им към определените рецепторни субтипове (Meldrum и с., 2007). Модулацията на волтажно-зависимите НК е в основата на действието и на rufinamide (Bialer и с., 2010). МД на LCM е различен. Електрофизиологични анализи доказват влиянието на LCM върху засилването на бавната инактивация на волтажнозависимите НК (Beyreuther и с., 2007). Повлияването на бавната инактивация от LCM осигурява незасягането на нормалните механизми на инактивация като действа селективно върху патологично променените

продължителни и повтарящи се невронални разряди (Errington, 2008). Модулацията на допълнителното действие върху постоянните натриеви потоци за PHT, VPA, TPM и LTG (Fink и с., 2002, Fisher, 2011, French и с., 2009, 148-Gee и с., 1996, Gunthorpe и с., 2012) забавя реполаризацията и времето за достигане на прагов потенциал, необходим за възникване на нов акционен потенциал (Meldrum, 2007).

II.2.1.2. Калциеви канали

Много от наличните АЕМ упражняват ефект върху волтажнозависимите калциеви канали (СаК). Деполаризацията на невроните причинява навлизане на Ca2+ в клетките през пресинаптичните СаК (Britton и с., 2011), което е свързано с освобождаване на ексцитаторни невротрансмитери, предизвикващо по-нататъшен Ca2+ инфлукс през постсинаптичните волтажнозависими канали и последваща разрядна активност. Волтажно-зависимите СаК са с комплексна структура, съставени от различни субединици, с α1 субединици оформящи йонно пропускливата пора с волтажна чувствителност и няколко спомагателни субединици $\alpha_2\delta$, β, и γ, които модулират пропускливостта. Установено е за $\alpha_2\delta$, че тези допълнителни субединици са таргет с важна модулираща функция (Marais и с., 2001).

СаК се различават по волтаж и степен на активация и инактивация. Волтажнозависимите СаК се класифицират като високо- и нисковолтажни субтипове според техния праг на деполаризация (Catterall и с., 2008, Hendrich и с., 2008, Macdonald и с., 1995). Високоволтажните СаК по-нататък се класифицират като: L - налични са в дендритите на невроните и клетъчните тела (чрез масивен инфлукс на калций те активират ензима protein kinase, която осъществява генна транскрипция, необходима за дългосрочната синаптична пластичност в хипокампа и кората на главния мозък); N - налични са в пресинаптичните окончания, където са въвлечени в тригерните механизми на освобождаването на невротрансмитерните моноамини от терминалите на GABAергичните симпатикотонни норадренергични влакна; P/Q - те са свързани с освобождаването на глутамат в ЦНС; и R- тип СаК – те са свързани с екзоцитозата в много области, вкл. хипокамапа, където играят важна роля в дългосрочното пресинаптично активиране (Meldrum, 1996). Някои АЕМ с комплексен и множествен МД (LTG, TPM, LEV, PH и felbamate) влияят върху високоволтажните активирани СаК (Rogawski и с., 2004). T- каналите са тип първично ниско- волтажни СаК с широко разпространение в ЦНС, вкл. neocortex, hippocampus, thalamus, cerebellum, и nucleus olivarius inferior (Belliotti и с., 2005, Beyreuther и с., 2007). T-тип калциевите потоци се активират от хиперполаризацията и играят роля в осъществяването на патерните на ритмичната възбудна активност в таламичните неврони и таламокортикалните кръгове, която се появява както по време на REM стадия на съня, така и при патологични състояния като АбП (Catterall и с., 2008, Khosravani и с., 2006, Macdonald и с., 1995, Perez-Reyes, 2003, Stefani и с., 1997, White, 1999). Селективното взаимодействие с T-тип калциевите потоци определя ефикасността на ESM и ZNZ (Jin и с., 2010Kaminski и с., 2012); липсата на значим ефект на ESM

върху други таргети детерминира неговата неефективност при парциални и тонично-клонични пристъпи. Установено е взаимодействие на GBP с $\alpha_2\delta$ спомагателните субединици на волтажнозависимите CaK, както и функционалните ефекти от това свързване. Изследвания показват, че свързването на медикамента с $\alpha_2\delta$ намалява калциевия инфлукс в клетката и освобождаването на невротрансмитери (Gilliam и с., 2004, Lynch и с., 2004).

II.2.1.3. Глутаматни рецептори

Възбудните процеси в нервната система се осъществяват основно чрез glutamate (глутамат), възможно и чрез aspartate (аспартат) (Greenamyre и с., 1994). Глутаматът, който е основният възбуден невротрансмитер в ЦНС, се свързва към много рецепторни места, които се различават по продължителността на активация и дезактивация, кинетиката на десензитация, проводимостта и йонната пропускливост. Глутаматните рецептори (ГР) се класифицират като йонотропни и метаботропни типове. Йонотропните ГР са неселективни катионни канали, които инициират бързата деполаризация (Tang и с., 2009). Спрямо афинитета им към определени лиганди йонотропните ГР допълнително се класифицират като: *N*-methyl-D-aspartate (NMDA)-рецептори и non-NMDA рецептори (alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid (AMPA)- и kainic acid- рецептори) (Tang и с., 2009, Greenamyre и с., 1994). NMDA- рецепторът е волтажнозависим канал, който е високо пропусклив за калций. Той съдържа една задължителна NR1 субединица, комбинирана с различни NR2 и NR3 субединици. При мембранен потенциал на покой, в резултат на волтажнозависимата магнезиева блокада на пората на канала, NMDA не са активирани. Мембранната деполаризация е свързана с елиминирането на блокадата на йонния канал от магнезий и е предпоставка за активация на NMDA рецептора. За активацията на NMDA рецепторния канал са необходими свързване на глутамат към NR2 субединицата и свързване на глицин като коагонист към алостерично място върху NR1 субединицата на рецепторния комплекс (Britton и с., 2011). Ако деполаризацията е с достатъчна амплитуда и продължителност (както в началото на пристъп), се активират NMDA рецепторите (Lothman, 1996). Това активира продължаващото обхващане на мембраната от деполяризация, което е в основата на тонично-клоничния пристъп. Така глутамат- медиираната синаптична трансмисия осигурява синхронизацията на епилептичната активност (Bialer и с., 2007). NMDA е представен в хипокампа, където епилептичните разряди могат да доведат до продължителна хипервъзбудимост. Активирането на тези пластични промени се дължи на активацията на NMDA рецептора, което впоследствие активира NMDA и non-NMDA рецепторни механизми (White и с., 1999). Гъстотата и активността на NMDA рецепторите е увеличена при Е на темпоралния дял (Bradford, 1995, White и с., 1999).

При лечението на Е не са установени селективни антагонисти на рецепторите на глутамат. Взаимодействие с ГР е обсъждано като един от МД за много АЕМ с множествени молекулни таргети и комплексно действие (Beyreuther и с., 2007, Custer и с., 2006). Напр. по типа на

селективното действие върху субединиците на NMDA рецепторите felbamate може да има инхибиращо действие в терапевтични лекарствени концентрации (Rogawski и с., 2008). TPM е AEM с подчертано комплексно действие и вероятно комбиниран фармакодинамичен ефект върху множество молекулни таргети, вкл. non-NMDA рецепторите (Beyreuther и с., 2007, Custer и с., 2006). Селективното взаимодействие на TPM с GluK1- (предишно наименование GluR5) съдържащите kainate рецептори определя в значителна степен антиконвулсивната ефикасност на медикамента (Braga и с., 2009). Активацията на AMPA рецепторите медиира в голяма степен нормалната ексцитаторна невротрансмисия в ЦНС (Greenamyre, 1994). За PH е обсъждано взаимодействие с AMPA рецепторите (Rogawski и с., 2008, Rogawski и с., 2004, Rundfeldt, 1997). В процес на проучване са антагонисти на AMPA рецепторите с по-селективно действие (Perampanel) (Custer и с., 2006).

II.2.2.Действие на AEM върху инхибиторните механизми

II.2.2.1. GABA (γ -aminobutyric acid) – ГАМК (гама аминомаслена киселина)

Повлияването на GABA-ергичната невротрансмисия е един от най-старите МД във фармакотерапията на Е. Десетилетия след първата употреба на бромидите при пациенти с Е е установено, че техният МД е повишаването на инхибицията, медиирана от $GABA_A$ рецепторите (Rogawski и с., 2004). ГАМК (GABA) е основният инхибиторен невротрансмитер в ЦНС. Тя отваря невронните канали за навлизане на калиеви и хлорни йони и така води до хиперполяризация на невроналната мембрана, т.е. до намалена невронална възбудимост. Синтезира се в GABA ергичните нервни окончания чрез декарбоксилиране на глутамата от ензима glutamic acid decarboxylase (GAD), за чиято активност е необходим pyridoxal phosphate и се съхранява посредством везикуларен GABA транспортер (VGAT). След освобождаването в синаптичната цепка, GABA подлежи на разграждане от ензима GABA-transaminase (GABA-T) до succinic semialdehyde (SSA), който се метаболизира в митохондриите до α-ketoglutarate (α-KG), основният субстрат за синтезата на L glutamate. Междинни метаболити в метаболизма на GABA са хомокарнозин и 2- пиролидинон, които също са с антиепилептичен ефект (Rosche и с., 2003). В главния мозък GABA действа на два различни вида постсинаптични $GABA_A$ рецептори, както и на пре- и пост- синаптични $GABA_B$ рецептори. GABA ограничава пристъпната активност в амигдалата, област за която се смята, че е критична за разпространението на фокалната пристъпна активност (Löscher и с., 1996). Друг регион, където стимулацията на GABA рецепторите и увеличаването на GABA е с антиконвулсивно действие срещу широк спектър пристъпи, е substancia nigra reticularis (SNR) (Gale, 1992). SNR упражнява индиректен контрол върху голям брой отделни епилептогенни кръгови през colliculus superior, вкл. кръгове, отговорни за генерирането на пристъпите в лимбичната, таламокортикалната система и тоничните гърчове, генерирани в мозъчния ствол (Deransart и с., 1998).

$GABA_A$ рецептори/канали

Увредената $GABA_A$ рецепторно медиирана инхибиция е важен патофизиологичен механизъм на повишената невронална възбудимост, която може да доведе до Е. Генетична или придобита дисфункция на $GABA_A$ рецепторите е описана при пациенти с идиопатична генерализирана Е, катамениална Е и епилептичен статус (Benarroch, 2007). Бързият инхибиторен ефект на GABA се медиира от $GABA_A$ рецепторите, които са лиганд- свързани постсинаптични хлорни канали, активиращи се при свързването на поне две молекули GABA. Трансмембранният хлорен градиент може да е увреден при променена експресия на калиево/хлорния ко- транспортер KCC2 (Miles, 2012). Невроналните $GABA_A$ представляват пентамерни протеини, които се състоят от пет субединици (класифицирани като α, β, γ, и δ субединици) намиращи се около централната пора. Съществуват няколко $GABA_A$ рецепторни субтипове, чиято функция варира на базата на комбинации от α-, β-, γ-, и δ- субединиците в дадения рецептор. Гените кодиращи тези различни субединици са представени различно в отделните региони на главния мозък, което подсказва, че рецепторите могат да варират в различните региони и да предизвикват функционални различия в синаптичната инхибиция и действието на медикаментите (Benarroch, 2007). Съществуват две форми на $GABA_A$ рецепторно-медиирана инхибиция - фазова и тонична. Фазовата инхибиция се медиира от $GABA_A$ рецептори, които съдържат γ субединици, които са разположени на постсинаптичните окончания и алостерично се активират от BZD. Тоничната инхибиция е медиирана от $GABA_A$ рецептори, които представляват δ субединици и са разпределени на екстрасинаптични места; тези рецептори не се модулират от BZD, но са таргети на общи анестетици, алкохол и невростероиди (Benarroch, 2007). АЕМ могат да модулират GABA-ергичната активност по множество механизими: инхбиция на обратния захват на GABA от пресинаптичните нервни окончания (Macdonald и с.,1995), подтискане разграждането на GABA чрез инхибиция на GABA-Т рецепторите и подтискане на ензима GABA-Т в нервните терминали, увеличаване синтеза на GABA чрез активиране на ензима GAD (Gale, 1992, Löscher, 1999), повишаване концентрациите на GABA – междинните метаболити хомокарнозин и алфа- пиролидинон (Löscher, 1999, Whitlow, 2003), повишаване на продължителността и възможността за отваряне на хлорните канали (Bourgeois, 1995, DeLorey, 1992, Granger и с., 1995, Meldrum, 1996). Съществуват доказателства, че $GABA_A$ е свързана с генерализираната абсансна Е (Hosford и с., 1999).

$GABA_B$ рецептори/канали

$GABA_B$ рецепторите често се намират пресинаптично в аксоналните окончания и представлява рецептор, свързан с G protein, който повишава проводимостта на насочените към вътрешността на неврона калиеви канали и понижава проводимостта на пресинаптичните N- и P/Q- калциеви канали. Важна функция на тези рецептори е инхибицията на нервнотрансмитерното освобождаване. $GABA_B$ рецепторните антагонисти повлияват освобождаването на GABA и глутамат (Ueda, 2007), някои от тях могат да подтиснат поотделно

освобождаването им, т.е. GABAв рецепторите медииращи освобождаването на GABA и glutamate са фармакологично различни (Bonanno и с., 1997). GABAв антагонистите значително редуцират или блокират разрядите спайк–бавна вълна в ЕЕГ.

Във високи концентрации PH може директно да активира GABAA рецепторите. Това обяснява по-високия риск на барбитуратите от фатално свръхдозиране в сравнение с другите $GABA_A$ рецепторни агонисти (Potschka, 2013). BZD, които остават медикамент на пръв избор в спешни ситуации, се свързва на различно място на $GABA_A$ рецептора, при определени рецептори, които съдържат α_1, α_2, α_3 или α_5 субединици в комбинация с γ субединица (Sigel и с., 2011). Освен директната рецепторна модулация съществуват възможности и за индиректно невротрансмитерно повлияване (Beyreuther и с., 2007, Löscher и с., 2011): повлияване метаболизма на GABA или GABA транспортерите, които модулират обратния захват от пресинаптичните неврони или поемането на GABA от съседните глиални клетки. VGB е необратим инхибитор на ензима GABA - T, разграждащ GABA в пресинаптичните неврони и глиалните клетки (De Biase и с., 1991). Подтискането на този ензим от VGB значително повишава концентрацията на GABA в главния мозък. При това VGB потенцира по-скоро тоничната инхибиция, отколокото медиирания от $GABA_A$- рецептора синаптичен отговор (Beyreuther и с., 2007, Niespodziany и с., 2004, Overstreet и с., 2001, Patsalos и с., 2008). TGB инхибира обратния захват в пресинаптичните неврони и съседните глиални клетки чрез транспортера на GABA - GAT-1 (Perez-Reyes, 2003, 352-Poolos и с., 2002, Poolos и с., 2010), в резултат на което TGB потенцира постсинаптичните GABAергични потенциали (Meldrum и с., 1999). Това действие има потенциални предимства и респективно по-малко НЛЕ в сравнение с директния рецепторен агонизъм, тъй като засилва ефекта само на ендогенната GABA, запазвайки нейната физиологична специфичност. За много от АЕМ повлияването на GABA ергичната активност е един от многото МД. Това може да се отбележи за felbamate, TPM и ZNZ, които алостерично модулират GABAA-рецептора чрез хлорните потоци (Belliotti и с., 2005, Beyreuther и с., 2007, Custer и с., 2006).

II.2.2.2. Инхибиция на карбоанхидразата

Инхибицията на ензима карбоанхидраза повишава концентрацията на вътреклетъчните хидрогенни йони. Това води до преместване на калиеви йони към екстрацелуларното пространство и хиперполаризация (Potschka, 2013). Този МД е допълнителен за антиепилептичната активност на TPM и ZNZ (Leppik, 2002).

II.2.3. Действие на АЕМ върху други механизми

II.2.3.1. Синаптичен везикуларен глюкопротеин 2A (SV2A) глюкопротеин

Установено е взаимодействие на LEV със SV2A (Lynch и с., 2004). Функционалната значимост на това взаимодействие е демонстрирана чрез корелация между афинитета на структурни деривати на LEV и техния антиконвулсивен ефект при модели на аудиогенно предизвикани гърчове при мишки (Lynch и с., 2004). Данните сочат, че свързването със SV2A

значително корелира с терапевтичния ефект на LEV. В невроните SV2A е свързан с мембраната на синаптичните везикули. Съществуват различни хипотези за ролята и функциите на SV2A (Rogawski и с., 2008): свързване с невротрансмитерни молекули, намаляване на интравезикуларното осмотично налягане, промяна на везикулната екзоцитоза в синапса и регулация на везикулната подвижност. Въпреки че съществуват много въпроси относно точния механизъм (Kaminski, 2012), експерименталните данни сочат, че взаимодействието с SV2A представлява основният механизъм на действие на LEV. Фактите за генетични вариации на SV2A насочват към връзка с различния терапевтичен отоговор към LEV. В проведено генетично проучване не се доказва влиянието на този полиморфизъм върху ефикасността на LEV (Lynch и с., 2009). Brivaracetam (фаза 3 клинични проучвания), подобно на LEV, се свързва със SV глюкопротеин 2A (Juszczki, 2009).

II.2.3.2. KCNQ/Kv7 калиеви канали

KCNQ гените кодират пет субединици на калиевите канали (Kv7.1-Kv7.5). Четири от тях (Kv7.2-Kv7.5) се намират в нервната система. Kv7.2 и Kv7.3 са основните молекулярни компоненти на нисковолтажно зависимите М-канали, които регулират невроналната възбудимост, въпреки че някои от другите субединици също могат да имат значение (Potschka, 2013). Тези калиеви канали (КК) са важни детерминанти на клетъчната възбудимост и имат роля при някои епилепсии с генетично унаследяване като синдрома на доброкачествени фамилни неонатални конвулсии свързани с мутации на KCNQ2 и KCNQ3 (Gunthorpe и с., 2012). Потоците, които се повлияват от тези канали се означават като ‘М-потоци’ което означава, че инхибицията им се осъществява от холинергичния агонист muscarine (Tatulian и с., 2001). М-потокът повлиява акционния потенциал, възникващ след хиперполаризацията и стабилизирайки мембранния потенциал предотвратява повтарящата се невронална разрядна активност. Засилването на М-потоците може значително да намали невроналната възбудимост при Е. М-каналите се регулират от М1 и М3 мускариновите рецептори, които са в основата на някои форми на холинергичната възбуда. По-късно тази хипотеза се потвърждава от развитието на нови субстанции, взаимодействащи с KCNQ2–5 (Kv7.2–7.5) йонни канали, с отчасти ясно взаимодействие с хетеромерния канален субтип KCNQ2/3 (Van Hooft и с., 2002, Wu и с., 2003, Wuttke и с., 2006). Научни проучвания върху действията на КК датират от 1980 г. (Gunthorpe и с., 2012). Първите данни за RTG (retigabine, ezogabine) като модулатор на КК са от 1997 г. (Ruble и с., 1999). Относно поносимостта на медикамента е от значение, че RTG не взаимодейства със сърдечната изоформа на KCNQ (Kv7), т.е. KCNQ1 (Kv7.1) (Wu и с., 2003).

II.2.3.3. Йонни канали, регулирани от хиперполяризационно активиращ се цикличен нуклеотид (hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated HCN ion channels)

Йонните канали, регулирани от хиперполяризационно активиращия се, цикличен нуклеотид (HCN канали) са катионни канали, които са волтажнозависими и се активират от

хиперполяризацията при отрицателно напрежение ~ -50 mV (Poolos, 2012). Въпреки че структурно наподобяват КК, те са по-малко селективни за калиевите йони, а улесняват навлизането на натриеви йони (Poolos, 2012). Специфичен белег на HCN каналите, че активността им нараства по време на хиперполяризацията, а деполяризацията инактивира HCN каналите (Poolos, 2012). Цикличните нуклеотиди цАМФ и цГМФ директно активират HCN каналите. Активацията на HCN каналите е допълнителен МД за LTG освен основното му взаимодействие с волтажнозависимите НК и СаК (Potschka, 2013).

За много от АЕМ не е ясно действието им върху други видове рецептори (моноаминови, ацетилхолинови, аденозинови, серотонинови, хистаминови Н2 и Н3, опиатни, глицинови и др). Механизмите на антиепилептичното действие за немалка част от АЕМ не са напълно уточнени. МД често е комплексен, с множество места на повлияване за отделния медикамент. Тази комплексност на действието на определени АЕМ създава условия за оптимален избор при провеждане на терапията. Продължаващи изследвания за влиянието на генетичните и патофизиологични механизми на индивидуалните различия в действието на определени таргети на АЕМ, включват стратегии за развитие на изобразителни техники за определяне на чувствителността на молекулните рецептори и биомаркери за ефекта на АЕМ (Potschka, 2013).

II.3. Фармакокинетични и фармакодинамични свойства и лекарствени взаимодействия на АЕМ

Фармакокинетичните характеристики на АЕМ включват времето на абсорбция, зависимостта между дозата и плазмените концентрации и лекарствените взаимодействия на медикамента. 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. 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).

Фармакокинетичните лекарствени взаимодействия включват промени в основните фармакокинетични параметри, което е свързано с потенциране или намаляване на ефикасността на антиепилептичните или други медикаменти (Perucca, 1997). АЕМ обичайно се приемат продължително време и съществува голяма вероятност в определен период от живота на пациентите с Е да е налице взаимодействие с други АЕМ, както и с медикаменти, приемани по повод интеркурентни или придружаващи заболявания. Повечето антиконвулсанти от първа и някои от втора генерация се метаболизират от или влияят върху активността на чернодробните ензимни системи, което води до междулекарствени взаимодействия, когато се приемат заедно или с други медикаменти, които се метаболизират по същите пътища.

Чернодробните ензимни системи, които са свързани с междулекарствените взаимодействия на АЕМ са системата на cytochrome P450 и нейните изоензими, системата на uridine glucuronyl transferase (UGT) и epoxide hydrolase (Perucca E, 2006, Patsalos и с., 2002). Групата АЕМ, които повлияват или основно се разграждат от системата на cytochrome p450 включва CBZ, PHT, PH, primidone (PRM), ESM, OxCBZ, TGB, ZNZ, felbamate и VPA (Spina, 2005). От тях, CBZ, PHT, PH, 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. Ензимът epoxide hydrolase играе роля в елиминирането на активния карбамазепинов метаболит carbamazepine-9,10-epoxide, който има едновременно както антиконвулсивно, така и действие, свързано с НЛЕ на медикамента. VPA и felbamate подтискат ензима expoxide hydrolase и увеличават количеството на carbamazepine-9,10-epoxide, което може да причини токсични ефекти (Michalets, 1998). GBP и LEV са с първично бъбречна екскреция и не се повлияват, както и не оказват влияние върху наличността на другите АЕМ (Perucca E. и с., 1996). Друго фармакологично свойство на някои АЕМ, което има връзка с междулекарствените взаимодействия е свързването със серумните протеини, т.е. промяна в свободната (биологично активна) фракция на медикаментите. АЕМ, чието действие най-често се влияе от такъв вид взаимодействия, са PHT и VPA, които имат свързване с плазмените протеини над 90% и при изместването им от местата за свързване с протеините се намалява и общата им плазмена концентрация (Perucca E, 2006).

Фармакодинамичните свойства на АЕМ включват биохимичните и физиологични ефекти върху организма, както и взаимовръзката между лекарствената концентрация на антиконвулсантите и ефекта. НЛЕ в резултат на фармакодинамични взаимодействия имат важно значение при лечението на Е. Фармакологичните ефекти на един АЕМ може да имат адитивно, синергично или антагонистично действие с тези на друг медикамент, като резултат от непосредствено въздействие в областта на рецепторите, без да засягат неговата фармакокинетика. На биохимично ниво действието може да е пряко (посредством волтаж-зависимите натриеви, хлорни или калциеви канали) или посредством междинни молекулни механизми (напр. при свързване на лекарството с ГАМК- рецептори) (Perucca E, 2006). Обективните параметри, които могат да се използват за количествено измерване на общия фармакодинамичен ефект на определен антиконвулсант при отделния пациент, са честотата на ЕП и профилът на НЛЕ. Когато заедно са назначени АЕМ с еднакъв МД е налице значително потенциране на съответните НЛЕ. 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 (Guerrini и с., 1998), както и за остро настъпващи усложнения с енцефалопатия (De Lacerda, 2008) и чернодробна увреда с метаболитен дисбаланс (Löscher, 1999, Dreifuss, 1995).

II. 4. Нежелани ефекти при прием на антиепилептични медикаменти

II.4.1. Определение и терминология:

По определение на Световната здравна организация (СЗО) нежеланите ефекти на лекарствените средства представляват „нежелана и вредна реакция на организма към медикамент, използван в дози, обичайно прилагани за профилактика, диагностика и лечение на определени заболявания или за промяна на физиологични функции“ (Perucca P и с., 2012).

Няколко термина се използват за описание на здравословни проблеми, съобщени от пациентите приемащи АЕМ, например „нежелано събитие“ (adverse event), „нежелан ефект“ (adverse effect), „страничен ефект“ (side effect), „нежелана лекарствена реакция“ (adverse drug reaction). Тези термини често се използват като взаимозаменяеми, което е погрешно (Theodor, 2013). Терминът „нежелано събитие” е дефиниран като неблагоприятно и нежелано явление (вкл. абнормна лабораторна находка), симптом или заболяване, свързано по време с използването на определен медицински продукт, и не е непременно причинено от него. Ако се приеме причинна връзка между медицинския продукт и нежеланото събитие, то се класифицира като „нежелана лекарствена реакция“. Понякога термините „нежелан ефект“ от медикаментите и „нежелана лекарствена реакция“ се използват като синоними. Старият термин „страничен ефект”, обичайно използван за описание на негативни (нежелани) ефекти, но също така и за позитивни (благоприятни) ефекти, не би трябвало повече да се употребява и в частност не трябва да бъде използван като синоним на „нежелан ефект“ от медикаментите и „нежелана лекарствена реакция“ (Theodor, 2013, Edwards и с., 2000). Въпреки това този термин се използва често при съобщаване на нежелани ефекти от пациентите или когато те са запитани за такива. В този контекст, при използване на скринингови въпросници понастоящем терминът „съобщени от пациента нежелани ефекти“ е предпочитан като придаващ особено значение на факта, че оценката за състоянието е по критерии на пациента и че тези ефекти са преценени като вероятно причинени от АЕМ (Theodor, 2013).

II.4.2. Класификация на НЛЕ при прием на АЕМ

Съществуват множество класификации на нежеланите ефекти при прием на АЕМ. Те могат да бъдат класифицирани според честотата, тежестта, наличните симптоми, времето на появата им, патофизиологичните механизми и засегнатите органи и системи. Различните класификации имат своите ограничения поради факта, че определени неблагоприятни ефекти

могат да бъдат разглеждани многостранно и е трудно до бъдат строго ограничени в специфичен клас (Perucca E. и с., 2005).

II.4.2.1. Модифицирана версия на класификацията на СЗО (Perucca E. и с., 2005)

Тази класификация разделя НЛЕ при прием на АЕМ в 5 типа: остро настъпващи, свързани с фармакологичните свойства на лекарствата (тип А); идиосинкратични (тип В); хронични (тип С); забавени (тип D); свързани с междулекарствените взаимодействия (тип Е).

А. Нежелани ефекти, свързани с МД на АЕМ.

Този вид НЛЕ се появява най-често в началото на лечението или при покачване на дозата, обичайно намаляват с времето или след редукция на дневната доза на медикамента. Те са предвидими и обратими, т.е. свързани с дозировката или серумната концентрация на АЕМ (Cramer и с., 2010, Hirsch и с., 2006). В повечето случаи се наблюдава адаптация и ефектите намаляват след началото на лечението, въпреки покачване на серумните концентрации на АЕМ след достигане на прицелната доза (Mattson и с., 1992). Типичната изява на НЛЕ от този тип са симптоми от страна на ЦНС – замаяност, уморяемост, световъртеж, нестабилност, неясно или двойно виждане, затруднения в концентрацията, нарушения на паметта, раздразнителност, депресия. Въпреки че изразеността на тези неблагоприятни ефекти е различна при отделните антиконвулсанти, те са характерни за повечето от тях, в най-голяма степен по отношение на седацията и координационните нарушения (Levy и с., 2002).

Седативният ефект, като следствие от засягането на активиращата ретикуларна формация, по изразеност може да варира от лека сънливост и отпадналост до тежки количествени нарушения на съзнанието. Той е по-характерен за старите АЕМ като РВ, PRM и BZD (Kennedy и с., 2008). *Кордиационните нарушения* са резултат от засягане на вестибуло-церебеларните структури и включват замаяност, нестабилност, световъртеж, липса на равновесие, атаксия, нарушения на походката, нистагъм, двойно виждане и тремор. Всички медикаменти от I генерация АЕМ, особено CBZ, PHT, PRM, BZD, са свързани със съществен риск от развитие на координационни нарушения (Cramer, 2012, Kennedy и с., 2008). Този вид НЛЕ са широко застъпени и при II генерация АЕМ – LTG, OxCBZ, PGB, TGB, TPM, ZNZ, в по-лека степен при LEV, GBP. Дозо-зависими координационни нарушения се отчитат и при други антиконвулсанти от II генерация: eslicarbazepine acetate, LCM и RTG (Fattore и с., 2011). *Неблагоприятни психиатрични ефекти* са отчетени при 15-20% от пациентите с Е, приемащи АЕМ (Weintraub и с., 2007). Те включват поведенчески и личностови промени (раздразнителност, хиперактивност, напрегнатост и агресивно поведение), депресия и психози (Gates, 2000, Schmitz, 2006). През 2008 г. FDA включи предупреждение за повишен риск от суицидни намерения и поведение при лечение с АЕМ (Perucca P и с.,2012). Това предупреждение се базира на резултати от мета-анализи от 199 клинични проучвания с 11 АЕМ с различни индикации, вкл. Е и психиатрични заболявания. Рискът от развитие на нежелани психиатрични ефекти варира

значително, като с по-висок риск в сравнение с останалите антиконвулсанти са PRM, PB, VGB, TGB, TPM, LEV, ZNZ и FBM (Gates, 2000). Наличието на анамнеза за психиатрични заболявания е важен рисков фактор за развитието на нежелани психиатрични ефекти при АЕЛ (Mula и с., 2003, White и с., 2010). Все повече данни сочат, че индивидуалната предразположеност има значителна роля. Например, лична и фамилна психиатрична анамнеза, фамилност при Е, фебрилни гърчове, наличие на тонично-атонични пристъпи са предразполагащи фактори за развитие на психиатрични проблеми при лечение с TPM (Mula и с., 2003). *Когнитивни лекарствени ефекти*, напр. паметови нарушения и затруднения в концентрацията, се срещат до 48% от пациентите с Е, които са със стабилно лечение с 1 АЕМ (Baker и с., 1997). При появата им трябва да се отчитат и фактори, несвързани с провежданото лечение: етиология и продължителност на Е; тип, честота и тежест на ЕП, постиктални състояния, коморбидност или психосоциални последици (Kwan и с., 2001). Тези НЛЕ са най-характерни за I генерация антиконвулсанти (PRM, PB и BZD) и обичайно се засилват при преминаване към комбинирано лечение (Rahmann и с., 2002). От новите АЕМ при TPM съществува по-висок риск от нарушения в концентрацията и специфични ефекти от страна на вербалните и езикови функции (Mula и с., 2003). Когнитивните дисфункции са характерни за повечето АЕМ, по-чести са при политерапията, нарастват с продължителността на лечението, като невропсихологичните тестове обичайно показват нарушения на вниманието, концентрацията, екзекутивните функции и паметта (Meador, 2002, Rahmann и с., 2002, Louis и с., 2006; Louis и с., 2005). При краткосрочен прием на BZD от доброволци се установяват психомоторна забавеност, антероградна амнезия и нарушения в обучението (Meador, 2002). При дългосрочен прием са наблюдавани психомоторна забавеност, намалена скорост на преработка на информацията, нарушения в обучението и концентрацията (Meador, 2002). Видът на невропсихологичните нарушения зависят в голяма степен от мястото на мозъчната увреда или дисфункция. Установена е зависимост между наличието на паметови нарушения и Е на темпоралния дял, но също така и между нарушения на вниманието и честите тонично-клонични припадъци, и между забавянето на психичните функции и приема на високи дози АЕМ или политерапията (Aldenkamp и с., 1990; Aldenkamp и с., 1994). GABAергичните АЕМ могат да причинят когнитивни нарушения както директно, така и индиректно, причинявайки депресия (Schmitz, 2006). Когнитивните нарушения са обект на повишено внимание при пациентите с АЕЛ и в рутинната практика е уместно използването на скринингови самооценъчни скали и въпросници за НЛЕ (Baker и с., 1998, Baker и с.,1997, 154-Gilliam и с., 2004, Louis, 2009, Smith и с., 2009). Други нарушения от тип А са *гастроинтестинални симптоми* (гадене, повръщане, болки в корема, диария или запек), *хипонатремия*, *парестезии* (Perucca P и с. 2012).

В. Идиосинкратичните нежелани ефекти са дефинирани като „нежелани реакции, които не могат да бъдат обяснени с познатите МД на АЕМ; те се появяват непредвидимо при

чувствителни към субстанцията пациенти и не зависят от дозата“ (Zaccara и с., 2007). Подлежащите механизми включват директна клетъчна увреда от лекарството или неговите метаболити, имуно-медиирана реакция на свръхчувствителност и по-рядко взаимодействие на АЕМ или неговите метаболити с атипични таргети в организма (Zaccara и с., 2007). Този вид НЛЕ са по-редки, обикновено се явяват през първите седмици след започване на лечението и могат да бъдат преустановени при спиране на АЕМ. Забавеното разпознаване и ненамеса при възникването на идиосинкратичните ефекти може да доведат до сериозни усложнения, вкл. и смъртен изход. Най-често срещаните НЛЕ от този вид включват кожни, хематологични, чернодробни или панкреасни реакции. *Кожно-лигавични лекарствени ефекти*. При 5-17% от пациентите, започващи лечение с CBZ, PHT, PB и LTG се появява макулопапулозен обрив. Тежки кожнолигавични реакции като DRESS- синдром (drug rush with eosinophilia and systemic symptoms) , синдром на Stevens- Johnson и токсичната епидермална некролиза засягат 1-10 от 10 000 пациенти, започващи АЕЛ (Mockenhaupt и с., 2005). Рискови фактори за кожни реакции са генетичната предиспозиция, детска или старческа възраст, предишна анамнеза за кожни реакции към други медикаменти, висока стартова доза или бързо титриране, съпътстващи имунни заболявания и специфични съпътстващи лекарства (Zaccara и с., 2007). Възможно е също така тези ефекти да се изявят като усложнение на дадено инфекциозно заболяване, както в случай на DRESS- синдром, при който се предполага, че съществена патогенетична роля има реактивацията на човешкия херпес вирус (HHV) 6 (Zaccara и с., 2007). Като генетична предиспозиция, наличието на човешкия левкоцитен антиген *HLA-B*1502* корелира в значителна степен с индуцирания от CBZ синдром на Stevens- Johnson и токсичната епидермална некролиза при пациенти, произхождащи от широки области в Азия (Chung и с., 2004). Съществуват данни, че този риск до голяма степен се отнася за LTG, PHT и OxCBZ (Man и с., 2007). Относно други HLA генотипове, които представляват предиспозиция за проява на индуцирани от АЕМ реакции, има данни, че *HLA-A*3101** антигенът се асоциира с провокирани от CBZ кожни реакции при популации от Китай, Япония и Европа (297-McComack). *Хематологични НЛЕ* - левкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоза, апластична анемия и др. Употребата на някои АЕМ е свързана с животозастрашащи хематологични неблагоприятни реакции. Напр. за апластичната анемия най-големият риск е свързан с felbamate, с изява на 127 случая годишно на 1000000 пациенти приемащи felbamate, сравнени с 2 случая годишно за общата популация. Предиктори на felbamate индуцираната апластична анемия са анамнеза за цитопения, предишни автоимунни заболявания и положителен титър на автоимуни антитела (Kaufman и с., 1997). Апластична анемия може да настъпи и при прием на други АЕМ. В сравнително контролирано проучване, в което не са включвани пациенти с felbamate, приемът на АЕМ е бил свързан с деветкратно нарастване на риска от апластична анемия. Повечето пациенти са приемали CBZ, VPA или PHT (Handoko и с., 2006). CBZ е

потенциално най-рисковият АЕМ за развитие на агранулоцитоза. По-редки случаи са съобщени при прием на PHT, VPA и ESM (Cramer и с., 2011). *Хепатотоксични ефекти* при прием на АЕМ могат да се явят самостоятелно или като част от DRESS- синдром (Bjornsson, 2008). В епидемиологично проучване проведено в САЩ, АЕМ са били на четвърто място по честота като причинители на остра лекарствена чернодробна некролиза. Най-висок риск от развитие на тежки хепатотоксични лекарствени ефекти съществува при прием на felbamate и VPA. За felbamate рискът от летална чернодробна недостатъчност възлиза на 1 случай за 26000-34000; за VPA леталният изход е 1 случай на 10000-49000 от приемащите VPA, като при високорисковите педиатрични пациенти (възраст по-малка от 2 години, вродени метаболитни заболявания и политерапия) той е 1 на 500 случая. По-редки случаи на летален изход са съобщавани при прием на CBZ, PHT и LTG (Bjornsson, 2008). Друго сериозно усложнение при прием на VPA е *острият панкреатит*; рискови фактори в тези случаи са детската възраст, политерапията, хроничната енцефалопатия и хемодиализа (Zaccara и с., 2007). По-редки неблагоприятни лекарствени реакции от тази група са *глаукомата* (Cramer и с., 2011), *асептичният менингит* (Simms и с., 2012).

С. Нежелани ефекти свързани с кумулативен ефект при дълготраен прием на АЕМ. Този тип реакции са хронични, често настъпват незабелязано поради бавната им прогресия (Cramer и с., 2010). Някои от тях са възвратими след спирането на медикамента, друга част персистират и след това. *Покачването на телесното тегло* е типичен пример на тази група ефекти, понякога свързано с поява на сериозни здравословни проблеми, намалено самочувствие, често водещо до нередовен прием на медикаментите и преустановяване на лечението (Biton, 2003). Покачването на телесното тегло най-често е свързано с прием на VPA, GBP, PGB, VGB, RTG, в по-лека степен – при прием на CBZ и води до повишен риск от артериална хипертония, захарен диабет II тип, дислипидемия и сърдечносъдови заболявания (Biton, 2003). АЕМ, действащи като ензимни индуктори могат да повишат риска от сърдечносъдови заболявания, независимо от покачване на телесното тегло (Mintzer, 2010). *Намаление на телесното тегло* може да бъде причинено от TPM, ZNZ, felbamate, stiripentol и rufinamide (Perucca P. и с., 2012). Въпреки че това може да е благоприятно при индивиди с наднормено тегло или затлъстяване, загубата на телесно тегло е проблематично при пациенти, предразположени към нарушение на храненето. *Ендокринни лекарствени ефекти*. Дългогодишен прием на АЕМ може да доведе до нарушения на калциевата обмяна, щитовидните хормони, хипергликемия, електролитен дисбаланс, сексуални дисфункции и репродуктивни заболявания (Perucca P. и с., 2012). Намалена костна минерална плътност в резултат на вторичен хипопаратиреоидизъм, се свързва в частност с PHT, PL, PRM, по-малко данни има за CBZ, OxCBZ, по-високи дози TPM и VPA (Pack, 2011), и води до повишен риск от фрактури (Souverein и с., 2006). Особено рискови групи са пациентите в напреднала възраст и

жените (Sheth, 2004). *Засягането на кожата и съединителната тъкан* включва хипертрофия на гингивите, алопеция, акне, хирзутизъм, огрубяване чертите на лицето, контрактура на Dupuytren (Perucca P. и с., 2012). *Други:* Сериозен НЛЕ от този тип е двустранното засягане на зрителните полета при прием на VGB, което е необратимо и може да се задълбочи при продължаване на лечението (Maguire и с., 2010). Честотата е от 14% до 92%, като рискови фактори за този страничен ефект се посочват мъжкият пол, старческата възраст, кумулацията на дозата и средната дневна доза на вигабатрин, и продължителността на приема (Wild и с., 2007). Към тази група принадлежат хиповитаминози (дефицит на витамин К, фолиева киселина), автоимунни реакции (дефицит на IgA, лимфаденопатия по типа на лимфома), аксоналната полиневропатия и атаксия от малкомозъчен произход при прием на PHT (Perucca P. и с., 2012).

D. Тератогенните и канцерогенни нежелани ефекти при прием на антиконвулсанти. Приемът на АЕМ по време на бременността, особено през първия триместер, е свързан с дву- до трикратно повишение на честотата на големите конгенитални малформации (Tomson и с., 2009). Рискът е по-висок при политерапия и по степен варира между АЕМ (PB и VPA са с по-висок риск от CBZ, PB и LTG) (Harden и с., 2009). Счита се, че рискът е дозозависим, особено при прием на VPA, докато за CBZ, PB и LTG зависимостта от дозата е установена от EURAP-регистрите (Tomson и с., 2011), но не е потвърдена във всички проучвания (Hernandez-Diaz и с., 2012). Тератогенният потенциал на по-новите АЕМ, освен LTG, не е напълно изяснен, въпреки че някои данни посочват по-висок риск на TPM в сравнение с LTG (Hernandez-Diaz и с., 2012). Употребата на VPA по време на бременността повишава послеродово риска от нарушено когнитивно развитие на детето (Bromley и с., 2010, Meador и с., 2012). Понастоящем няма сигурни доказателства за постнатално повлияване на когнитивното развитие от другите АЕМ (Bromley и с., 2010). Канцерогенни ефекти на някои АЕМ, най-вече на PB и PHT, са описвани в проучвания с опитни животни, но няма сигурни доказателства за клиничното значение на тези данни при хора (Singh и с., 2005). Дългогодишен прием на PHT, по-малко случаи са докладвани и при прием на други АЕМ, може да причини т.нар. псевдолимфома – рядко заболяване, което наподобява клинично и хистологично малигнен лимфом и отзвучава след прекратяването на приема на медикамента. Погрешната диагноза на това състояние е нерядка и води до безсмислена химиотерапия (Jeng и с., 1996).

E. Нежелани ефекти, свързани с лекарствени взаимодействия на АЕМ помежду им и с други медикаменти

Този тип ефекти са наблюдавани често при провеждане на комбинирано АЕЛ и са резултат на фармакокинетични и фармакодинамични механизми (Patsalos и с., 2002). Най-важният проблем при политерапията е повишеният риск от токсични ефекти. Сумирането на НЛЕ, които не са дозозависими, може да е с неблагоприятен ефект при комбинираното лечение на Е (Bourgeois, 1995).

Фармакокинетичните междулекарствени взаимодействия са клинично актуални по няколко причини. Първо, повечето АЕМ имат точни терапевтични показания и малки промени във фармакокинетиката им води до намаление на ефикасността или до засилване на токсичните ефекти. Второ, много от АЕМ повлияват активността на ензимите, свързани с лекарствения метаболизъм. Трето, повечето АЕМ са субстрати на същите ензими (Patsalos и с, 2003; Patsalos и с., 2003). Нежеланите лекарствени взаимодействия могат да нарастнат, ако са назначени два или повече АЕМ, което е често при пациентите с ФРЕ (Luoni и с., 2011). Водещият фармакокинетичен фактор в повечето от случаите е компетитивното взаимодействие между Cytochrome P450 и свързването със серумните протеини (Kwan и с., 2010). Едновременното назначаване на АЕМ, които са ензимни индуктори (PB, PHT, CBZ, както и TPM в дневна доза >200 mg) с медикаменти, които подлежат на ензимна индукция (напр. LTG, OxCBZ, TPM или TGB) повишава и ускорява метаболизма и вторично намалява серумното ниво на тези медикаменти (Johannessen и с., 2010). При комплексната политерапия намалението на индуциращия АЕМ може да оптимизира фармакокинетиката, респективно да повиши серумната концентрация и ефективността на втория АЕМ (“de-induction”) (Anderson и с., 2002, Johannessen и с., 2010). Обратно, ако инхибитор на глюкоронидацията, напр. VPA се добави към LTG, съществува повишен риск от тежък кожен обрив (Messenheimer и с., 1998). Ензимните индуктори, напр. CBZ, PB, PHT, PRM намаляват серумната концентрация и ефикасността на широк спектър медикаменти, вкл. антимикробни, имуносупресанти, орални контрептиви, медикаменти приемани при кардиоваскуларни заболявания, психотропни и антинеопластични лекарства (Patsalos и с., 2003) и на други АЕМ (Patsalos и с., 2003). Едновременното назначаване на антиконвулсанти, които са ензимни индуктори, напр. PHT, CBZ или PB с хормонални контрацептивни средства, медикаменти, повлияващи липидната обмяна, антихипертензивни средства, антикоагуланти, намалява ефективността им и потенциално води до повишен риск от развитие на атеросклероза, миокарден или мозъчен инфаркт (Sheth, 2004, Mintzer, 2010, Mintzer и с., 2011). Ензимната инхибиция, най-типична за VPA, води до покачване на серумната концентрация на други АЕМ, напр. на PB и LTG (Patsalos и с., 2003). Серумната концентрация на PB нараства с 57-81% след добавяне на VPA (Johannessen и с., 2010). Инхибицията на метаболизма на LTG е максимална при дозировка на VPA около 500 мг дневно, което съответства на двукратно до трикратно нарастване на серумната концентрация на LTG, ако дневната доза не е адаптирана (Kanner и с., 2000). Новите АЕМ, макар и в значително по-лека степен, подобно на антиконвулсантите от I генерация в определени случаи клинично взаимодействат с други лекарства. Например, OxCBZ, LTG, eslicarbazepine acetate, rufinamide, felbamate и TPM в дневна доза по-висока от 200 мг, могат да понижат серумната концентрация на някои контрацептивни стероиди (Crawford, 2002). OxCBZ понижава серумната концентрация на felodipine, макар и в по-лека степен от CBZ. Felbamate, stiripentol подтискат метаболизма на

някои от съпътстващите АЕМ (Patsalos и с., 2003). Подобно на по-старите антиконвулсанти, повечето от втора генерация АЕМ са субстрати на ензимите, свързани с лекарствения метаболизъм и следователно се повлияват от ензимната индукция или инхибиция. От наличните антиепилептични средства, изглежда само GBP и PGB не причиняват такива ефекти и серумните им концентрации не се променят в резултат на лекарствени взаимодействия (Johannessen и с., 2010).

Фармакодинамичните взаимодействия между АЕМ в редица случаи могат да доведат до НЛЕ. В ниски дози ефектите на медикаментите нарастват пропорционално, при повишаване на дозите инкрементът на отговор намалява, което може да бъде обяснено с рецепторното свързване: когато броят на незаетите рецептори намалява, необходимата лекарствена концентрация за заемане на "свободните" рецептори се увеличава (Patsalos и с., 2003). При комбиниране на медикаменти, които действат върху различни рецептори, но на една и съща молекула, може да се повиши афинитетът на рецептора към лекарството, напр. барбитуратите повишават афинитета на бензодиазепиновите рецептори по алостеричен механизъм, или да се повиши пострецепторния ефект на медикамента (Perucca E, 2006).

Водещият аргумент за наличие на повече НЛЕ при комбинираното АЕЛ (Reynolds, 1981) не се споделя от всички автори. Lammers и съавтори установяват, че лекарственото натоварване може да има по-голямо значение за възникване на НЛЕ от броя на приеманите АЕМ (Lammers и с., 1995). Лекарственото натоварване, т.е. количеството на всички приемани медикаменти за определена индикация, може да бъде изразено за дневната доза и серумните концентрации на медикаментите чрез съотношенията: приемана дневна доза/ дефинирана дневна доза (Prescribed Daily Dose/ Defined Daily Dose (PDD/DDD) ratio) и респективно установената серумна концентрация/ средна терапевтична концентрация (Observed Serum Level/ Average Therapeutic Level (OSL/ATL) ratio) (Meijer, 1991). DDD представлява средната дневна доза на приеманото лекарство за основната му индикация при възрастни. За всеки медикамент е определена DDD от Център за колаборация при СЗО за методология на лекарствената статистика (WHO, 1993; WHO, 1996). Ако се сравни лекарственото натоварване на групите пациенти с моно- и политерапия, се установява, че пациентите с политерапия средно получават по-голямо лекарствено натоварване (Deckers, 1997). Ако последователно се сравнят групи пациенти с еднакво лекарствено натоварване с моно- и политерапия, се установява, че при тези обстоятелства политерапията не е свързана с повече НЛЕ (Canevini и с., 2010, Lammers и с., 1995, Lammers и с., 1995).

II.4.2.2. Други класификации на нежеланите ефекти при прием на АЕМ

Обща класификация: нежеланите ефекти от АЕМ могат да бъдат разделени в три голем групи: 1. Дозозависими невротоксични ефекти (напр. сомнолентност, когнитивни нарушения, координационни); 2. Дозозависими системни ефекти (напр. гастроинтестинални оплаквания,

промени в телесното тегло); 3. Идиосинкратични ефекти (напр. синдром на хиперсензитивност, чернодробна недостатъчност, намаление на костната плътност) (Greenwood, 2000).

Класификацията, базирана на модела за едновременна поява на определени НЛЕ, е теоретично приемлива и потенциално полезна за изясняване на подлежащите механизми. При прилагане на факторен анализ на 19-те точки от скалата за Профил на неблагоприятните събития, Perucca P и Gilliam F установяват, че НЛЕ се разделят в 5 обособени биологично достоверни класа: когниция и координация; настроение и емоция; сън; кожа и лигавици; тегло и главоболие. Авторите подкрепят уместността на тази класификация с факта, че повишаването на неблагоприятните ефекти във всеки от тези класове е било свързано с по-лошо КЖ при пациентите (Perucca P, и с., 2012).

II.4.3. Връзка между МД на АЕМ и механизма на възникването на НЛЕ.

В последните години е постигнат значителен напредък в разбирането на механизмите на ЕП и антиконвулсивното действие на АЕМ. При пациенти с различни видове терапевтично резистентни ЕП са установени антитела към йонни канали, модулиращи невроналните възбудни и задръжни механизми. Не е напълно изяснено доколко МД на АЕМ, който е отговорен за неговата ефикасност, е въвлечен в патофизиологията на възникването на НЛЕ. Профилът на НЛЕ на отделните АЕМ може да се различава в зависимост от вида и тежестта на Е (Porter и с., 2010). Все пак съществуват примери, които илюстрират взаимовръзката между МД на АЕМ и механизмите на възникване на НЛЕ: GABA- ергичните медикаменти като BZD и барбитурати имат седативен ефект. АЕМ, които намаляват продължителната повтаряща се разрядна активност, влияейки на НК, не са ефикасни при всички видове ЕП и често предизвикват различни НЛЕ. Блокерите на НК като PHT и CBZ във високи дози причиняват атаксия (Troupin, 1996). Въпреки че основният МД на PHT и CBZ е сходен (т.е. забавяне възстановяването на НК от неактивно състояние), определени пациенти не се повлияват от CBZ, но могат да имат ефект от PHT и обратно (Troupin, 1996). В тези случаи е възможно селективното действие върху определени типове субединици на НК да причинява значителна разлика относно ефектите по отношение на ЕП, както и спецфични НЛЕ (Meldrum, 1996, Macdonald, 1996). Основният механизъм на CBZ е блокирането на НК, но той има и GABA-ергични и антиглутаматергични ефекти. За VPA, не е ясно кой е основният МД - GABA ефектите или блокирането на НК (Albus, 1998, Liljequist, 1984, Löscher, 1999, Meldrum, 1996). МД на CBZ и VPA са различни, но има и известно препокриване. Комбинацията от двата медикамента е с повишена ефикасност и с инфраадитивна токсичност. VPA подтиска ензима epoxide hydrolase, което умерено повишава съотношението epoxide/CBZ и като цяло не повишава съществено токсичните ефекти, но може да повиши риска от реакции на хиперсензитивност. Комбинираната терапия с ниски дози понижава риска от възникване на идиосинкратични реакции (Tomson и с., 1990). Повишаването на телесното тегло е добре известен нежелан ефект

при прием на VPA, който е свързан с нарушена оксидация на мастните киселини (Dreifuss, 1995). По отношение на психиатричните ефекти на АЕМ, тези с предимно GABA-ергични свойства (PB, VPA, GBP, TGB, VGB) са със седативен, анксиолитичен и антиманиен ефект; друга категория АЕМ с глутаматергични свойства (felbamate и LTG), са с активиращ и антидепресивен ефект (Schmitz, 2005).

Цел на комбинираната терапия е повишаване на ефективността, т.е., подобрен баланс мужду ефикасност и поносимост. Bourgeois е изследвал адитивното действие по отношение на ефикасността и инфраадитивното действие по отношение на токсичността на някои лекарствени комбинации, с които показва, че често повишената ефективност е резултат на повишена поносимост (Bourgeois, 1995). В тази връзка препоръчителни комбинации, базирани на МД са: 1. комбинация от блокер на НК с медикамент, повишаващ GABA- ергичната инхибиция; 2. комбинация на два АЕМ, които повишават GABA- ергичната инхибиция; 3. комбинация на антагонист на AMPA- и NMDA- рецепторите (Spina и с., 2005). Комбинацията на два блокера на НК не е обещаваща, напр. CBZ и PHT нямат синергичен клиничен ефект, а LTG взаимодейства по-ефикасно с VPA отколкото с CBZ или PHT (Johannessen и с., 2010). Комбинацията между медикаменти, които повишават GABA- ергичната инхибиция, може да е с повишена ефикасност, но може да доведе до супраадитивен хипнотичен ефект (Hoffman и с., 1994). Ако се комбинират два АЕМ, които повлияват един механизъм, но действат на различни молекулни таргети, напр. "пресинаптичен" VGB и "постсинаптичен" PB, това може да доведе до повишаване на GABA- ергичната инхибиция и възможността за назначаване на всяко лекарство в нетоксични дози, поради различните механизми на възникване на евентуалните НЛЕ (Macdonald, 1996). И накрая ако се комбинират два АЕМ с различен МД и те действат на два различни молекулни таргета, би могъл да се очаква супраадитивен ефект (Spina и с., 2005). Теоретично GABA- медиираната мембранна хиперполаризация може да намали действието на блокерите на НК, тъй като действието им е волтажнозависимо (Macdonald, 1996). Предвид баланса между повлияването на ЕП и възникването на потенциални НЛЕ съществуват противоречия относно критерия за „рационалната политерапия" дали да се комбинират АЕМ с действие върху една и съща невротрансмитерна система или йонни канали, или антиконвулсантите трябва да имат различни "таргети" (Ferrendelli, 1995, Goldsmith и с., 1995, Klitgaard и с., 1993). В литературата могат да бъдат намерени примери, подкрепящи и двата варианта (Löscher и с., 1996). Например комбинацията на инхибитор на обратния захват на GABA с diazepam (алостеричен модулатор на $GABA_A$ рецепторите) показва синергизъм на действието, докато комбинацията на същия GABA-ергичен медикамент с антагонист на глутаматните рецептори не води до допълнителна ефикасност (Klitgaard и с., 1993). Специфичното място на свързване на LEV е синаптичният SV2A глюкопротеин и медикаментът няма афинитет към

$GABA_A$ рецепторите, въпреки че може при определени обстоятелства да засили GABA-ергичната невротрансмисия, предимно на синаптично действащите GABA-ергични АЕМ (Stahl, 2004) и да има синергично действие с BZD, барбитурати и невростероиди (Kaminski и с., 2012, Löscher и с., 1996). Ако НЛЕ на два АЕМ не са адитивни, те могат да се комбинират във високи, но не в токсични дози. Тази стратегия води до повишена ефективност на някои комбинации без засилване на токсичните ефекти (Löscher и с., 1996). Ефектите на ензимна индукция или инхибиция могат да бъдат благоприятни, ако се метаболизират токсични метаболити или ако респективно е подтиснато тяхното образуване. Ако stiripentol се добави към CBZ, той подтиска трансформацията на CBZ в неговите метаболити и тези пациенти толерират по-високи нива на CBZ (Mather и с., 1996). Новите АЕМ имат множествен МД, в различни комбинации по отношение на намаляването на невроналната възбудимост, генериране на разряди и абнормната синхронизация (Perucca и с., 1996). Разбирането на МД на наличните противоепилептични средства би повишило разбирането на патофизиологичните механизми на ЕП, както и развитието на нови терапевтични стратегии.

III. Видове АЕМ: МД, фармакокинетични и фармакодинамични свойства, потенциални междулекарствени взаимодействия, НЛЕ

Съвременното лечение на Е се осъществява със следните АЕМ (подредени по азбучен ред) като монотерапия или рационална политерапия: CBZ, Clobazam, Clonazepam, ESM, GBP, LCM, LMT, LEV, OxCBZ, PB, PHT, PGB, RTG, Rufinamide, TGB, TPM, VPA, Vigabatrin, Methylprednisolon, Piracetam, ZNZ (Национален консенсус, 2014).

III.1.Класически антиепилептични медикаменти:

III.1.1. Carbamazepine (CBZ)

CBZ е одобрен за лечение на ПП и ГТКП. CBZ може да засилва АбП и МП, така че не трябва да бъде използван при тях (Perucca и с., 1998). Допълнително може да оказва добър ефект на настроението (Gates, 2000, Schmitz, 2006). В терапевтични концентрации CBZ предотвратява продължителните репетитивни невронални разряди чрез блокада на волтажнозависимите НК (Czapinski и с., 2005, Ferrendelli и с., 1993, Macdonald, 1995, Mantegazza и с., 2010). CBZ притежава и GABA-ергични (стимулира глутамат декарбоксилазата, като повишава синтеза на GABA и действа на $GABA_A$ рецепторите, подобрявайки навлизането на хлорни йони), както и антиглутаматергични ефекти (блокира NMDA- рецепторите), модулира моноаминовите и ацетилхолинови рецептори (Granger и с., 1995). Междулекарствените взаимодействия са свойствени за CBZ (Patsalos и с., 2002). CBZ индуцира чернодробните ензимни системи на cytochrome P450 и UDP-glucuronyl transferase, с което се активира разграждането на медикаментите, метаболизиращи се по тези механизми (LTG, TGB, TPM), някои хемотерапевтици, warfarin, орални контрацептиви, amlodipine, cyclosporine, voriconazole, aripiprazole, quetiapine, olanzapine, methadone. По подобен начин елиминирането на CBZ може

да бъде засилено от медикаменти, които са ензимни индуктори, напр PHT и rifampin. Обратно, концентрациите на CBZ или неговите метаболити, вкл. carbamazepine-9,10-epoxide, може да се повишат при прием на медикаменти, инхибиращи системите на чернодробните ензими като VPA, felbamate, erythromycin, clarithromycin, propoxyphene, isoniazid, fluoxetine, cimetidine, quetiapine, risperidone, verapamil. През първите месеци от лечението може да настъпи автоиндукция на метаболизма, вследствие на което първоначалната серумна концентрация може да се намали след първите 2 месеца на лечението. НЛЕ включват замаяност, уморяемост, неясно виждане, когнитивни нарушения, както и такива, дължащи се на междулекарствени взаимодействия. Подобно на PHT, при дълга употреба CBZ може да предизвика периферна невропатия, атаксия и остеопения. Може да настъпят реакции на сръхчувствителност, напр. кожен обрив, както и хепатотоксичност. При около 10% от пациентите се наблюдава левкопения и вторична хипонатремия. Те обикновено са леки и не се налага преустановяване приема на медикамента, но изискват периодично мониториране. Потенциални по-тежки реакции са: синдром на Stevens-Johnson и токсичната епидермална некролиза, хепатотоксичност, апластична анемия, мултиорганна хиперсензитивност. В малко случаи са описани депресия или мания, интерпретирани като парадоксален ефект на медикамента, предвид структурната близост с трицикличните антидепресанти (Schmitz, 2005).

III.1.2. Phenytoin (PHT)

PHT е одобрен за лечение на ГТКП и ПП. Подобно на CBZ, терапевтични концентрации на PHT предотвратяват продължителните репетитивни невронални разряди чрез блокада на волтажнозависимите НК (Czapinski и с., 2005, Mantegazza и с., 2010). PHT потенцира GABA-медиацията и взаимодейства с $GABA_A$ рецепторите, но потенцирането е по-слабо от това на барбитуратите и BZD (Perucca, 2006). Във връзка с тесния терапевтичен прозорец на PHT и различията в индивидуалното съотношение серумна концентрация – доза, е препоръчително мониториране на нивото на медикамента няколко семици след включването му. Фармакокинетичните свойства на PHT включват неблагоприятна кинетика, което се дължи на високото свързване със серумните протеини и с местата за свързване на чернодробните ензими (Perucca, 2006). Това свойство води до диспропорционално нарастване или намаляване на серумните концентрации дори и при малки промени в дозите, когато изходните серумни нива са във високата част на терапевтичните стойности. PHT също има относително висок потенциал за междулекарствени взаимодействия. Той намалява действието на: CBZ, TGB, TPM, LTG, някои химиотерапевтични средства, warfarin, орални контрацептиви, darunavir, aripiprazole, quetiapine. PHT повишава действието на CBZ-epoxide. Активността му се повишава от: FBM, VPA (свободен PHT), OxCBZ, както и от amiodarone, isoniazid, fluconazole, fluoxetine, chloramphenicol, omeprazole, diltiazem. PB и PRM могат да повишат или да намалят действието му. НЛЕ включват морфологични промени като хирзутизъм, загрубяване на лицето

и хипертрофия на гингивите (Mathur и с., 2010). Други чести лекарствени ефекти са когнитивни нарушения, атаксия и уморяемост, анемия. При дълга употреба се наблюдават периферна невропатия и остеопения. Възможни НЛЕ включват синдром на Stevens-Johnson и токсичната епидермална некролиза, кръвна дискразия, хепатотоксичност, мултиорганна хиперсензитивност, енцефалопатия при хронична употреба, вкл. и симптоми на деменция. При високи серумни концентрации на медикамента са описани шизофреноподобни психотични състояния (Schmitz, 2006).

III.1.3. Ethosuximide (ESM)

ESM е одобрен изключително за лечение на АбП; не е одобрен за лечение на ГТКП, МП или ПП. При пациенти с друг тип пристъпи освен абсансите, е необходимо включване на допълнителен АЕМ или вместо това лечение с друг широкоспектърен АЕМ (Wallace, 1998). МД на ESM се изразява в редукция на нископраговите Т- тип калциеви потоци в таламичните неврони. Волтажнозависимото подтискане на Т- тип поток е наблюдавано при терапевтични концентрации на ESM, което показва, че този МД може да бъде основният за антиепилептичната му активност при АбП (Czapinski и с., 2005). Предполага се, че ESM подтиска синхронизираната ритмична активност на невроните, респ. ритмичните разряди острие-бавна вълна в ЕЕГ, чрез предотвратяване на калциевозависимата деполаризация на на таламокортикалните неврони (Khosravani и с., 2006, Perez-Reyes; 2003). Възможно е в МД на ESM да е въвлечена и блокадата на НК. Потенциалът на ESM за междулекарствени взаимодействия е нисък. В много случаи ESM предизвиква гастроинтестинални симптоми като гадене и стомашен дискомфорт, ефекти от ЦНС - сънливост, замаяност, поведенчески промени и главоболие. Възможни са и реакции на свръхчувствителност, lupus- подобен синдром, апластична анемия (Britton и с., 2011, Hirsch и с., 2008, Levy и с., 2002).

III.1.4. Valproate (VPA)

Дивалпроевата натриева и валпроевата киселина, обозначавани колективно като „валпроати“ са широкоспектърни АЕМ с ефикасност при редица пристъпи, вкл. АбП, МП, ПП, първично и вторично ГТКП. VPA е по-слабо ефективен при лечение на КПП (Mattson и с., 1992). VPA е ефективен при биполярно разстройство и импулсивно-агресивно поведение при пациенти с личностово разстройство (Schmitz, 2006), както и при профилактика на мигренозно главоболие (Миланов и с., 1999). Предполагат се три различни МД. Първо, проучвания in vitro подкрепят инхибиторния ефект върху волтажнозависимите НК (Taverna и с., 1998, Löscher, 1999, Albus; Macdonald, 1996, Meldrum, 1996). Второ, доказано е подтискане на Т- тип калциеви потоци в първично аферентни неврони (Löscher, 1999). VPA вероятно влияе върху таламокортикалните кръгове, като блокират Т- тип СаК, което обяснява ефикасността му при АбП (Perez-Reyes; 2003). Накрая, VPA се свързва с повишаването на общите нива на GABA в главния мозък и потенцирането на GABA ергичната активност при високи концентрации на медикамента

(Whitlow и с., 2003, Löscher, 1999). Нивата на GABA са по-високи в SNR, която е с критична роля за разпространението на ЕП. Появата на ефекти на VPA върху пресинаптичните нива на GABA в някои райони на мозъка (особено в SNR) е много бърза и продължителността на антиконвулсивния и антиноцицептивен ефект корелира с нивата на GABA в нервните терминали (Löscher, 1999.). VPA подтиска ензима GABA-T в нервните терминали и увеличава синтеза на GABA чрез активиране на ензима GAD, особено в SNR (Löscher, 1999). Това води до повишена концентрация на GABA в синаптичната цепка. Този специален ефект на VPA в SNR се обяснява с неравномерното разпределение и регионалната хетерогенност на GABA синтезиращите и разграждащи ензими (Löscher и с., 1996). VPA не упражнява ефект върху постсинаптичния $GABA_A$ рецепторен комплекс. VPA повишава свързването на BZD чрез повишаване нивата на GABA. Високото свързване със серумните протеини на VPA и инхибиторният ефект върху чернодробната ензимна активност може да предизвикат клинично значими междулекарствени взаимодействия (Perucca E, 2006). Такива са повишеното действие на LTG, PB и CBZ, както и на warfarin (свободните нива) и трициклични антидепресанти. Конкурирането за местата за свързване със серумните протеини с други AEM с високо белтъчно свързване, напр. PHT, може да доведе до токсичност. В такива случаи общата серумна концентрация на PHT може да е нормална поради измерването на свободната серумна концентрация на медикамента. Действието на VPA се повишава от FBM и от други медикаменти като sertraline, isoniazid, cimetidine. Действието му се намалява от някои антибиотици, напр. carbapenem. Често наблюдавани НЛЕ са увеличаване на телесното тегло, гадене, косопад, когнитивни нарушения и тремор. VPA също така предизвиква синдрома на овариална поликистоза, хирзутизъм и е с най-високия тератогенен риск между AEM (Tomson и с., 2004). Може да се наблюдава лека тромбоцитопения, но това рядко има клинична значимост. 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 дефицит и клинично изявяваща се с объркаост, която може да прогресира до кома) (Gates, 2000), мултиорганна хиперсензитивност, хипотермия (Britton и с., 2011, Levy и с., 2002).

III.1.5. Бензодиазепини и барбитурати

BZD се свързват към алостерични места на съдържащите γ-субединица GABA рецептори, като това взаимодействие засилва честотата на отваряне на хлорните канали без да засяга продължителността на състоянието на отворена врата на канала (Twyman и с., 1989). Барбитуратите се свързват към различно алостерично място и повишават средната продължителност на състоянието на отворени хлорни канали без да влияят на честотата на отваряне. Барбитурататите могат директно да засилят хлорните потоци при отсъствие на GABA, докато активността на BZD е зависима от наличието на GABA. Тази разлика може да обясни защо BZD подтискат пристъпите, характеризиращи се със spike-wave абнормноти,

докато барбитуратите могат да засилят spike-wave разрядите при същите случаи (Twyman и с., 1989). BZD и барбитуратите ограничават генерирането на високочестотни репетитивни акционни потенциали, но само при високи лекарствени концентрации (DeLorey и с., 1992).

Clonazepam се използва като допълнителна терапия при лечението на синдрома на Lennox-Gastaut, МП и понякога при АбП. Clonazepam се метаболизира чрез чернодробните ензими, но не е значителен ензимен индуктор; притежава минимален риск за фармакокинетични междулекарствени взаимодействия. При едновременен прием с други GABA ергични медикаменти могат да настъпят фармакодинамични взаимодействия: PHT, CBZ, PB, PRM, ESM намаляват действието на Clonazepam; isoniazid го намалява; VPA може да доведе до повишено или намалено действие на медикамента. Clonazepam повишава действието на PHT. Психотропни медикаменти, предизвикващи седация и опиати също така трябва да се използват внимателно при комбинация с clonazepam (Gates, 2000). Основните НЛЕ на clonazepam са седацията и когнитивните нарушения. Потенциална тежка реакция е неконвулсивен status epilepticus (Sigel и с., 2011).

Phenobarbital (PB) е одобрен за лечение на първично и вторично ГТКП и ПП, но не за АбП и МП. PB се метаболизира изключително от чернодробните ензими и може да активира метаболизма на АЕМ, метаболизиращи се по същите механизми, напр. CBZ, TGB, PHT, както и на оралните контрацептивни средства, warfarin, quetiapine и някои химиотерапевтични средства (Salinsky и с., 2003). Медикаменти, които инхибират чернодробните ензими, напр. VPA, FBM, PHT, amiodarone, fluconazole, fluoxetine, chloramphenicol, propoxyphene и isoniazid, може да намалят елиминирането на PB и да причинят токсичност. PB повишава действието на CBZ-epoxide. PB има дълъг период на полуживот с продължителност няколко дни. Най-честите НЛЕ са седацията и когнитивните нарушения (Gates, 2000). Дългата употреба може да предизвика остеопения, контрактура на Dupuytren, макроцитна анемия, депресия, поведенчески нарушения като хиперактивност, повишена възбудимост или агресия (по-чести при деца) (Gates, 2000). В редки случаи може да предизвика мултиорганна хиперсензитивност. В условията на спешност бързото интравенозно приложение може да предизвика хипотензия и подтискане на дишането и по тази причина трябва да се прилага само при условия с възможност за хемодинамично мониториране и включване на апаратна вентилция (Salinsky и с., 2003).

III.2. Нови антиепилептични медикаменти:

III.2.1. Gabapentin (GBP) и Pregabalin (PGB)

GBP и PGB са одобрени като добавъчна терапия при ПП с или без вторична генерализация (LaRoche и с., 2004). 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 и с., 2010, Taylor и с., 2007).

GBP се екскретира непроменен с урината, няма чернодробен метаболизъм и има слаби междулекарствени взаимодействия. Въпреки това GBP намалява бионаличността на hydrocodone, а morphine увеличава серумните нива на GBP (Britton и с., 2011). Тъй като не се включва в чернодробните ензимни системи, GBP е подходящ при пациенти с чернодробни заболявания. Предвид бъбречната елиминация на медикамента, при пациенти с умерена до тежка бъбречна недостатъчност дневната доза трябва значително да бъде намалена (Lacerda и с., 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, по-рядко напрегнатост и агресивно поведение (Baulac и с., 1998, Gates, 2000).

PGB се абсорбира бързо, има ≥90% бионаличност, с линеарна и предвидима фармакокинеика при обичайните терапевтични дози (150–600 mg/day), и не се свързва със серумните протеини. Екскретира се непроменен с урината. Не са известни фармакокинетични междулекарствени взаимодействия на PGB. Не повлиява плазмената концентрация на другите АЕМ, и не се влияе от тях. Не въздейства върху фармакокинетичните свойства на оралните контрацептивни средства (Britton и с., 2011). На базата на данни от клинични проучвания PGB предизвиква следните НЛЕ: сънливост - в 11% (0.07–0.15), замаяност - 22% (0.16–0.28), атаксия - 10% (0.06–0.14) и уморяемост - 4% (0.01–0.08) (Zaccara и с., 2006). Описано е и покачване на телесното тегло, отоци (Bialer и с., 2007). НЛЕ са дозозависими и повечето пациенти не толерират добре по-високи дози.

III.2.2. Lamotrigine (LTG)

LTG е одобрен за добавъчна и монотерапия при ПП, вкл. е ефикасен и при идиопатичните детски фокални епилепсии с атипично протичане и детската окципитална епилепсия с ранно начало (Димова и с., 2005), ГТКП при генерализирани Е и синдром на Lennox-Gastaut, ефикасен е и при АбП (Божинова и с., 2002, Verrotti и с., 2007). В някои случаи LTG може да активира МП (169). LTG се използва като стабилизатор на настроението (Gates, 2000, Schmitz, 2006). LTG е блокер на НК, което води до пресинаптичното освобождаване на glutamate (Liow и с., 2007, Garnett и с., 2009). Това обяснява допълнителната му ефикасност при някои видове генерализирани пристъпи (Coulter, 1997). LTG се метаболизира чрез конюгация в черния дроб от ензимната система UGT 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 и с., 2009). По-високи дози обичайно са необходими при комбинации с медикаменти, които са индуктори на UGT, напр. оралните контрацептивни средства и някои антиконвулсанти като PHT, PB, PRM, CBZ и OxCBZ. Дневните дози на медикамента трябва да се намалят при започване на комбинирано лечение с

АЕМ, които са ензимни инхибитори, напр. VPA, който удвоява времето на полуживот на LTG (French и с., 2004). LTG притежава висок рисков потенциал за системни реакции на хиперсензитивност, като синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза. Кожните реакции на хиперсензитивност възникват в до 13% от пациентите, лекувани с LTG, повечето са леки и изчезват при прекратяването на медикамента (Garnett и с., 2009). Честотата на синдрома на Stevens-Johnson е 0.8% при децата и респективно 0.3% при възрастните. Съществуват данни за по-висока честота на реакциите на хиперсензитивност при комбинирано лечение с VPA, който може да бъде намален при започване и титриране на лечението с по-ниски дози LTG (Faught и с., 1999). Други НЛЕ са сънливост, замаяност, атаксия, неясно виждане, гадене и удължаване на P-R интервала; по-рядко са наблюдавани агресивно поведение и раздразнителност при пациенти с когнитивни нарушения (Levy и с., 2002).

III.2.3. Oxcarbazepine (OxCBZ)

OxCBZ е одобрен като моно- и политерапия при деца и възрастни с парциална епилепсия (LaRoche и с., 2004). Съществуват данни за активация на пристъпи и поява на нов тип пристъпи при пациенти с генерализирана епилептиформена активност в ЕЕГ (Божинова, 2005, Vendrame и с., 2007). OxCBZ е структурно свързан с CBZ. Oxcarbazepine се абсорбира напълно и има бързо и пълно разграждане до активния метаболит (10,11-dihydro-10-hydroxycarbamazepine, познат като monohydroxy-derivative или MHD), на когото основно се дължи антиконвулсивния ефект на медикамента. Подобно на CBZ, MHD потенцира блокадата на волтажнозависимите НК, което води до стабилизация на невроналната мембрана, подтискане на репетитивните невронални разряди и намаление пропагацията на синаптичните импулси (LaRoche и с., 2004). CBZ, PHT, PB и VPA понижават плазмената концентрация на MHD. OxCBZ може да повиши плазмените нива на PHT (до 40%) и умерено повишава плазмената концентрация на PB (около 14%). При добавяне на OxCBZ се налага намаляване дневната доза на PHT. OxCBZ може да намали плазмената концентрация на активните съставки на оралните контрацептивни средства и на други неепилептични медикаменти - amlodipine, simvastatin, cyclosporine, clopidogrel. Verapamil намалява действието на OxCBZ (Bialer и с., 2007). Най-честите НЛЕ при прием на OxCBZ са замаяност, атаксия, двойно или неясно виждане, когнитивни нарушения, слабост и гадене. Подобно на CBZ, OxCBZ може да причини хипонатремия и левкопения при 10% от пациентите (Ryan и с., 2001). Въпреки че този ефект обичайно е без клинична значимост, необходимо е периодично мониториране на броя на кръвните клетки и нивото на натрия. Една трета от пациентите с анамнеза са свръхчувствителност към CBZ показват кръстосана свръхчувствителност към OxCBZ (Hirsch LJ, Weintraub и с., 2006). По-редки и тежки реакции са синдром на Stevens-Johnson/ токсична епидермална некролиза, ангиоедема, мултиорганна хиперсензитивност (Leppik, 2002).

III.2.4. Topiramate (TPM)

TPM е одобрен за монотерапия при лечението на ПП, първично и вторично ГТКП, пристъпи, свързани със синдрома на Lennox-Gastaut (Божинова, 2005, Velioglu и с., 2005). 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 и с., 2010). TPM повишава GABA- медиирания хлорен инфлукс и потенцира GABA-предизвиканите вътреклетъчни потоци in vitro (Perucca и с., 1996, White и с., 1997). TPM подтиска kainate-предизвиканата деполаризация, което води до намалена невронална възбудимост. В предклинични изследвания е установено, че TPM подтиска някои изоформи на ензима карбоанхидраза, свойство, което може да допринесе за антиконвулсивния му ефект (White и с., 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. 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. Въпреки това клирънсът на TPM е увеличен при едновременно лечение с AEM, които са ензимни индуктори. Напр. CBZ и PHT намаляват с 40–50% нивото на TPM (Johannessen, 1997). Действието му се намалява и от PB, PRM; засилва се от meformin, thiazides, posaconazole. TPM в общи линии не повлиява чернодробните ензимни системи, но повлиява фармакокинетиката на други медикаменти чрез непознати механизми. Установено е, че TPM повишава клирънса на ethinyl estradiol, което може да намали ефикасността на оралните контрацептивни средства, съдържащи тази съставка; намалява действието и на risperidone, pioglitazone; може да засили действието на metformin (Johannessen, 1997). НЛЕ включват уролитиаза, която е съобщена при 1.5% от пациентите в клинични проучвания. За намаляване на този риск се препоръчва хидратация (Shorvon, 1996). Наблюдават се нарушена вербална флуидност, както и замаяност, атаксия, сънливост, и когнитивни нарушения. Други лекарствени ефекти са анорексията, загуба на телесно тегло и парестезии. По-редки неблагоприятни реакции са метаболитна ацидоза, олигохидроза, хипертермия, остра глаукома, хиперамонемична енцефалопатия (Shorvon, 1996). Въпреки високата ефикасност, поради по-ниската си поносимост, TPM е свързан с най-високите стойности при отпадане на пациенти от клинични проучвания в сравнение с други AEM от втора генерация (French и с., 2004).

III.2.5. Tiagabine (TGB)

TGB е индициран за лечение на парциална E (Захариев и с., 2006, 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 захват на GABA (Perucca E. и с., 1996).

Това повишава синаптичната концентрация на GABA, което най-вероятно е основата на антиепилептичната му активност при ПП (Adkins и с., 1998). Този ефект може да доведе до аграваця на епилептичната активност при пристъпи със spike-wave абнормности в ЕЕГ и неконвулсивен status epilepticus. Това може да е резултат от потенцирането на активираната от GABA хиперполаризация в таламичните неврони, водеща до предизвикани от Т-каналите ритмични пароксизмални разряди в таламокортикалните кръгове (Meldrum и с., 1999, Perucca E, 1997). TGB се метаболизира изключително в черния дроб, но няма индуциращо или инхибиращо действие по отношение на чернодробната ензимна активност. 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. Действието му се намалява от PHT, CBZ, PB, PRM. От фармакодинамична гледна точка едновременното прилагане с други GABA ергични АЕМ като VPA, BZD и vigabatrine налага повишено внимание (French и с., 2004). TGB притежава НЛЕ с потенциално засягане на ЦНС - объркаост, замаяност, умора, както и промени в поведението (Britton и с., 2011, Levy и с., 2002).

III.2.6. Levetiracetam (LEV)

LEV е показан за лечение на ПП (Димова и с., 2009, Leppik, 2002), МП и ГТКП при първично генерализирана Е (Божинова, 2005, LaRoche и с., 2004). Механизмът на антиконвулсивния ефект на LEV не е изяснен докрай. 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 калций-зависими невротрансмитери и модулиране на екзоцитозата на невротрансмитери, съдържащи се във везикулите. При опити с мишки с липса на синаптичния ензим SV2A се установяват гърчове, което подкрепя потенциалната роля на този ензим при Е (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). LEV се екскретира почти непроменен с урината, но около една трета от него подлежи на ензимна хидролиза от механизми, които са независими от системата на cytochrome P450. Доколкото LEV се екскретира предимно с урината, дозата трябва да бъде адаптирна при пациенти с бъбречна недостатъчност. 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. Въпреки това съществуват фармакодинамични взаимодействия при едновременен прием с CBZ с изява на симптоми, характерни за карбамазепинова токсичност (Leppik, 2002). LEV притежава благоприятен фармакокинетичен профил с ниска степен на тежка токсичност. LEV може да предизвика изразена сънливост или възбудимост, напрегнатост, агресия, сънливост и замаяност. Реакции на хиперсензитивност се срещат рядко (Leppik, 2002).

III.2.7. Lacosamide (LCM)

LCM е одобрен за добавъчно лечение при парциална 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), вкл. и по отношение на оралните контрацептивни средства (Bialer и с., 2007). LCM притежава минимален потенциал за междулекарствени взаимодействия и е подходящ при пациенти с друга комедикация. НЛЕ, които се наблюдават при около 10% от пациентите в клинични проучвания включват артралгия, атаксия, неясно виждане, двойно виждане, замаяност, гадене, тремор, повръщане и абнормности в сърдечната проводимост (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).

III.2.8. Retigabine (RTG)

RTG е показан като добавъчна терапия при парциална Е. RTG действа на невроналната активност по различен от другите налични АЕМ начин, като отваря KCNQ/Kv7 калиевите канали (Ben-Menachem, 2007, Brown и с., 2009, Main и с., 2000, Rogawski, 2006, Rogawski и с., 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 и с., 2002). Не са установени съществени лекарствени взаимодействия с най-често използваните АЕМ. RTG може да засили метаболизма на LTG, докато PHT и CBZ увеличават клирънса на retigabine. Основният метаболит на RTG действа като инхибитор на P-glycoprotein и така повишава абсорбцията и намалява елиминирането на digoxin, т.е. retigabine увеличава серумната му концентрация при едновременна употреба (Ben-Menachem, 2007). НЛЕ са основно от засягане на ЦНС и са дозо-зависими (Porter и с., 2007) - най-често се наблюдава сънливост, замаяност и световъртеж, обърканост и неясен говор, по-рядко тремор, паметови нарушения, нарушения на походката и диплопия, възможни са психични нарушения и затруднения в уринирането (Plosker и с., 2006). През 2013 г. FDA предупреждава, че RTG може да причини депигментация на кожата и ретината, все още е неясно доколко тези промени са обратими.

III.3. АЕМ, нерегистрирани в България

III.3.1. Zonisamide (ZNZ)

ZNZ е показан при парциална Е и някои генерализирани Е като МП при идиопатична и прогресираща миоклонична Е (Wallace, 1998), и синдром на Lennox-Gastaut (Peters и с., 1993). ZNZ

блокира продължителната репетитивна възбуда на невроните чрез различни механизми (Leppik и с., 2004): блокада на волтажнозависимите НК, инхибиция на Т- тип СаК, промени в експерсията на glutamate и GABA транспортерите, отслабване инхибицията на карбоанхидразата (Leppik, 2004). ZNZ се метаболизира в черния дроб и АЕМ, действащи като ензимни индуктори повишават елиминацията му. Медикаментът може да увеличи серумните концентрации на PHT и CBZ. ZNZ е свързан с увеличен риск от нефролитиаза. В първоначални клинични проучвания със ZNZ уролитиаза е установена при 3.7% от пациентите (Leppik, 2002). ZNZ предизвиква олигохидроза и хипертермия и може да е свързан с риск при пациенти с глаукома. Най-честите НЛЕ са атаксия, гадене, когнитивни нарушения, сънливост, напрегнатост, възбудимост и анорексия (Leppik и с., 2004). ZNZ представлява sulfonamide и не трябва да бъде използван при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към сулфонамиди. Потенциални по-тежки усложнения включват синдром на Stevens-Johnson/ токсична епидермална некролиза, олигохидроза, хипертермия, остра глаукома, апластична анемия (Macdonald и с., 1995).

III.3.2. Felbamate

Felbamate е АЕМ с широк клиничен спектър, показан е като моно- и политерапия при парциална Е и синдром на Lennox-Gastaut. Той притежава няколко неврофармакологични свойства, свързани с повече от един механизъм на антиепилептично действие. Felbamate подтиска продължителните репетитивни разряди чрез инхибиция на волтажнозависимите НК. В ниски концентрации Felbamate подтиска чувствителните към dihydropyridine, високопрагови волтажнозависими калциеви потоци. Освен това във високи концентрации felbamate засилва предизвиканите от GABA хлорни потоци и подтиска NMDA- глутаматергична активност (Steinhoff и с., 1994). Felbamate подтиска функцията на NMDA рецепторния комплекс чрез взаимодействие с място, разпознаващо глицин и нечувствителното към стрихнин. Felbamate предизвиква инхибиция на активността на cytochrome P450 и бетаоксидацията, като увеличава с 20–50% серумните концентрации на PHT, PB и VPA. Felbamate намалява серумните нива на CBZ, но увеличава carbamazepine-9,10-epoxide чрез инхибиция на ензима epoxide hydrolase (Graves, 1993). Дневните дози на PHT, PB, VPA и CBZ трябва да бъдат намалени с 1/3 преди добавянето на felbamate за избягване на тези лекарствени взаимодействия. Felbamate намалява действието на оралните контрацептиви и засилва действието на warfarin. Kaufman и съавт. определят риска от апластична анемия като 209 на 1 милион, съществува и риск от тежка хепатотоксичност (Kaufman и с., 1997). По-честите НЛЕ включват инсомния, анорексия, гадене, отслабване на тегло и психиатрични усложнения (French и с., 1999).

III.3.3. Vigabatrin (VGB)

VGB е показан при рефрактерни КПП, инфантилни спазми и инфантилни спазми при туберозна склероза (Bialer и с., 2007). Той се свързва необратимо и дезактивира GABA-T, който е

метаболизиращ ензим за GABA. Това води до натрупване на GABA в синаптичната цепка, засилване на GABA- медиираната невронална инхибиция, което обяснява клиничната ефективност на VGB при ПП (Tolman и с., 2009, Willmore и с., 2009). VGB се елиминира чрез урината, подлежи на минимално ензимно разграждане. Дозата трябва да бъде адаптирана в случаи на бъбречна недостатъчност. Въпреки че влиянието му върху чернодробната ензимна активност като цяло е несъществена, VGB може да намали серумната концентрация на PHT и да намали или увеличи серумната концентрация на CBZ в PB, PRM. Най-важният и лимитиращ приложението му НЛЕ е прогресивното двустранно концентрично стеснение на зрителните полета, което се установява при 23% от децата и 43% от възрастните, лекувани с vigabatrin за повече от 6 месеца (Wild и с., 2009). Това нарушение често е безсимптомно, но мониторирането при пациенти, лекувани с този медикамент е задължително. Наблюдавани са и асимптомни MRI абнормности на бялото мозъчно вещество. Други НЛЕ включват хиперсънливост, атаксия, психиатрични, анемия, невропатия, увеличаване на телесното тегло и отоци (Tolman и с., 2009).

III.3.4. Rufinamide

Показан за лечение на синдром на Lennox-Gastaut (Glauser и с., 2008), в клинични проучвания е установена умерена ефикасност при ПП (Brodie и с., 2009). Точният МД не е известен. Изследвания in vitro показват, че rufinamide удължава неактивното състояние на НК (Bialer и с., 2007). Разгражда се чрез ензимна хидролиза, процесът е независим от пътищата на cytochrome p450; крайният метаболит се екскретира чрез урината. Показва ниско свързване със серумните протеини. Rufinamide може да повиши серумните концентрации на PHT (<21%), PB, но няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на други АЕМ; в лека степен може да намали действието на CBZ, LTG, както и на оралните контрацептиви. Едновременният прием с VPA може да доведе до повишени нива на rufinamide; PHT, PB, PRM, CBZ намаляват действието му (Bialer и с., 2007). Най-честите НЛЕ, свързани с прием на rufinamide са сънливост, замаяност, гадене, двойно виждане, и атаксия (Glauser и с., 2008). Медикаментът е контраиндициран при пациенти със синдром на скъсен QT интервал (~34%) (Brodie и с., 2009).

IV. Профилактика и поведение при настъпване на НЛЕ от прием на АЕМ

Минимизирането на нежеланите ефекти от АЕМ е многостепенен процес, който изисква предварителната им оценка, внимателно мониториране и спешна интервенция. За тази цел е необходима връзка между пациента и лекаря, като пациентът трябва да бъде приобщен към всеки момент от лечението, вкл. при избора на медикамент, при ранното установяване на нежеланите ефекти на медикаментите и евентуалната корекция на АЕЛ (Perucca P и с., 2012).

IV.1. Профилактика

Профилактиката на нежеланите ефекти от АЕЛ започва с прецизният избор на медикамент спрямо профила на пациента, респективно преценка на рисковите фактори за настъпването им.

IV.1.1. Избор на АЕМ.

Изборът на АЕМ се определя от няколко фактора: класифициране на епилептичния синдром и вида ЕП, наличието на коморбидност, профил на НЛЕ на отделните антиконвулсанти, съпътстваща терапия, потенциала на междулекарствени взаимодействия, индивидуални особености (пол, възраст, пациенти с интелектуален дефицит), удобство на приложението, клиничната спешност и цена (Berg и с., 2010, Perucca P и с., 2012).

Определени придружаващи заболявания могат да повлияят прогнозата на епилептичното заболяване (Velioglu и с., 2005), както и избора на АЕМ (напр. TPM или VPA могат едновременно да се назначат за Е и мигрена); в други случаи трябва да се избягва медикамент с неблагоприятен профил по отношение на Е (напр. трицикличните антидапресанти понижават гърчовия праг). При наличието на изразена бъбречна недостатъчност по-благоприятно е използването на АЕМ, които се метаболизират в по-голяма степен по чернодробни механизми, и обратно наличието на чернодробно заболяване налага лечение с антиконвулсанти, елиминиращи се предимно през бъбреците. Наличието и тежестта на чернодробната или бъбречна недостатъчност определя и дозирането на АЕМ (Boro и с., 2003). При наличие на определени коморбидни заболявания е важно познаването на потенциалните по-тежки токсични ефекти на отделните АЕМ, като риск от усложнения. Анамнеза за предишни психиатрични заболявания е предупреждение за използване на АЕМ с потенциално негативен психотропен ефект, напр. нарушения на настроението при TPM или PB; раздразнителност и негативизъм при LEV. При Е и психиатрична коморбидност е уместно използване на медикаменти с благоприятен ефект за двете заболявания, напр. LTG, VPA, CBZ (Gates, 2000). Аналогично, при пациенти нуждаещи се от медикаменти за придружаващи заболявания, напр. антикоагуланти, антихипертензивни, медикаменти, повлияващи липидната обмяна, са показани АЕМ с нисък потенциал за лекарствени взаимодействия (Mintzer, 2010, Mintzer и с., 2009, Sheth, 2004).

Профилът на НЛЕ на някои от АЕМ могат да повляят избора при конкретния пациент, ако вече е имал подобни симптоми. Съществува детайлно описание на нежеланите ефекти на всеки АЕМ (Levy и с., 2002). При необходимост от комбинирано лечение, потенциалните лекарствени взаимодействия на антиконвулсантите може да повлияят върху избора на отделния АЕМ, или върху дозата в която той се назначава, както и вида и дозата на медикаменти от други групи (Levy и с., 2002). Високата цена на антиконвулсантите от новата генерация продължава да е лимитиращ фактор за употребата им, но нараства броят на генеричните медикаменти. Клиничната спешност в определени случаи е водеща при избора на АЕМ. Някои антиконвулсанти могат да бъдат назначени в терапевтични дози още при започване на лечението (PHT, PB, VPA), други изискват по-продължителен период на титриране поради потенциална токсичност при бързо покачване на дозата, напр. с достигане на таргетната доза за период от 2-3 седмици (CBZ, OxCBZ, LEV, GBP, ESM, rufinamide, felbamate,

VGB, ZNZ) или достигане на тергетната доза за повече от няколко седмици (LTG, TGB, TPM, PGB, PRM) (Fisher и с., 2001, French и с., 2005, Mauro и с., 2007, Pledger, 2001, Towne и с., 2003). В частност може да да бъде включен парентерален медикамент (напр. LCM, LEV, VPA) като краткотрайна добавъчна терапия или като алтернативен антиконвулсант (Biton и с., 2008, Gilad и с., 2008, Szaflarski и с., 2010). По-старите PB и PHT в по-малка степен са обект на избор за парентерално приложение при пациенти с алергични кожни или други остри идиосинкратични реакции (хемотологични или чернодробни) поради риска от кръстосана реактивност или развитието на синдром на свръхчувствителност (Bohan и с., 2007).

IV.1.1.2. Схема на титриране на АЕМ

Рискът от настъпване на НЛЕ може да бъде намален при започване на терапията с ниски дози и постепенна титрация. Повечето от нежеланите ефекти от страна ЦНС може да бъдат избегнати при бавно титриране, благодарение на възникване на фармакодинамичен толеранс (Zaccara и с., 2009). Заместването на един неуспешен АЕМ с друг преминава през процес на междинна политерапия (transitional polytherapy) като новият антиконвулсант се добавя и титрира при едновременно намаляване и изтегляне на първия, след като е достигната предполагаемата ефективна доза (Garnett и с., 2009). Балансът при застъпването на двата медикамента предотвратява от една страна зачестяването на ЕП, както и появата на дозозависими лекарствени ефекти при бързо покачване на втория АЕМ, най-често сънливост, замаяност и атаксия. При поява на по-тежки токсични ефекти и по-висок риск от пристъпи, изтеглянето на недобре толерирания медикамент може да бъде по-бързо, с временно назначаване на бързо действащи бензодиазепини и по-бързо титриране на заместващия антиконвулсант (Louis и с., 2007). Изборът на АЕМ от новата генерация е подходящ, защото позволява по-бързо покачване на дневната доза и своевремнно достигане на терапевтично ниво (Zaccara и с., 2009). Идиосинкратичните реакции също могат да бъдат намалени чрез започване на лечението с ниски дози и внимателно постепенно титриране. При клинични проучвания върху монотерапия с LTG е установен кожен обрив при 6,1 %, когато дозата през първата седмица от лечението е била по-малка от 31 мг/дневно, но нараства до 20,5% когато стартовата доза е била 62,5-125 мг/дневно. Подобни данни съществуват и за CBZ и PHT (Zaccara и с., 2009). Поради факта, че повечето НЛЕ са дозозависими, трябва да бъде търсена най-ниската ефективна дневна доза. Това е особено важно при пациенти с новодиагностицирана Е, където пристъпи в 50% от случаите се овладяват с ниски дози монотерапия (Kwan и с., 2000). В сравнително контролирано проучване за новодиагностицирана Е пациентите с ниски дози монотерапия са съобщавали много малко оплаквания, суспектни за токсични ефекти от АЕМ, които не са се различавали съществено от оплакванията, съобщавани от пациенти без назначена антиепилептична терапия (Perucca и с., 2011).

IV.1.1.3. Клинично проследяване на пациентите

Следваща стъпка за профилактика на НЛЕ е периодичното клинично проследяване на пациентите: на първо място относно ефекта от провежданото лечение и евентуално настъпилите странични ефекти. Пациентите трябва да бъдат информирани за възможните НЛЕ и начина им на изява, особено при новодиагностицираните случаи (Perucca P. и с., 2012). Използване на скринингови методи за оценка на НЛЕ улеснява клиничното мониториране и установяването на дискретни токсични ефекти (Gilliam и с., 2004). В някои случаи измерването на серумни концентрации на АЕМ може да потвърди токсични ефекти, особено когато е затруднена оценката на субективните оплаквания, напр. при деца и при пациенти с нарушения в обучението (Patsalos и с., 2008). Според други автори референтните стойности на серумните концентрации на АЕМ не са с достатъчно достоверна стойност и диагностицирането на токсичните ефекти е предимно клинично, като нежелани ефекти е възможно да настъпят и при субтоксични стойности (Lammers и с., 1995). Адаптирането на дозите на АЕМ към т.нар. „терапевтични граници“ понякога може да доведе до свръхлечение и токсични ефекти (Louis, 2009, Louis и с., 2007). Значението на лабораторните бихимични и хематологични изследвания също е оспорвано. Наличните данни показват, че рутинният лабораторен скрининг не е ефективен нито икономически, нито има стойност при безсимптомни случаи (Zaccara и с., 2007). Все пак лабораторен скрининг би трябвало да бъда проведен поне при следните случаи: преди започване на лечението; при някаква промяна в клиничния статус; при групи пациенти с висок риск, при употреба на АЕМ с по-голям риск от настъпване на токсични ефекти, при пациентите със затруднена комуникация; при очаквани идиосинкратични реакции, вкл. специализирани тестове в зависимост от вида на реакцията (Zaccara и с., 2007).

IV.1.1.4. Групи пациенти с повишен риск от развитие на НЛЕ

Индивидуалните особености на пациентите и групи пациенти в определи случаи изискват повишено внимание. Честотата, тежестта на изява, профилът и оценката на нежеланите ефекти при прием на АЕМ варират в отделните популации пациенти.

В *детска възраст* честотата на НЛЕ е по-висока и профилът на токсичните реакции от определени антиконвулсанти може да се различава от този при възрастни индивиди (Perucca P. и с., 2012). Поради по-малкия брой клинични проучвания и тяхната насоченост предимно към ефикасността на медикаментите, съществуват значително по-малко данни за поносимостта към АЕМ в детска възраст, (Perucca P. и с., 2012). Наличните данни са събрани след продължително наблюдение за отделните АЕМ, така че познанията за профила на класическите антиконвулсанти са значително повече. Лечението на Е при деца зависи от типа на епилептичния синдром, етиологията и локализацията на мозъчните лезии при симптоматичната парциална Е, отговорът към първият АЕМ, честота и полиморфизъм на ЕП, наличието на умствен и неврологичен дефицит (Божинова, 2006, Божинова, 2010). При децата се

оценява различната фармакокинетика (висок метаболизъм и кратък полуживот) и фармакодинамика (парадоксални ефекти на бензодиазепини и барбитурати) в сравнение с възрастните, възможното "влошаване" на АбП и МП и синдроми от неподходящи АЕМ (Божинова, 2005, Божинова и с., 2006). В частност, поведенческите нарушения, например хиперактивност, инсомния и агресия, се срещат по-често в детска възраст отколкото при възрастни (Kennedy и с., 2008). Съществува по-висок риск за настъпване на идиосинкратични реакции: честотата на предизвикания от LTG Stevens-Johnson syndrome е 1 случай от 100 при децата, в сравнение с 3 случая от 1000 при възрастните пациенти. По-често в сравнение с възрастните пациенти, се среща и кожният обрив при употреба на PB, PHT, CBZ, OxCBZ (Guerrini и с., 1998). Причинените от VPA хепатотоксични ефекти са също така по-типични за педиатричната популация в сравнение с възрастните, особено при деца под 2 години (Zaccara и с., 2007). Както и при възрастните, TPM и ZNZ са свързани с появата на нефролитиаза, олигохидроза, хипертермия и метаболитна ацидоза. По-изразената метаболитна ацидоза може да доведе до ретардация. Хипертрофията на гингивите е по-честа при деца с нарушения в развитието. Оплаквания като замаяност и двойно виждане често не мога да бъдат съобщени. Атаксията, гаденето и повръщането са видни, но понякога трудно се установяват при деца с двигателни и когнитивни нарушения. При децата е необходимо по-внимателно наблюдение от близките, както и лабораторно мониториране (Perucca P. и с., 2012).

В *напреднала възраст*, сравнени с по-млади индивиди, физиологично са променени фармакокинетичните свойства на медикаментите: абсорбцията, обемът на разпределение, метаболизмът и елиминацията на лекарствата. Пациентите в напреднала възраст са по-уязвими за настъпване на НЛЕ не само поради възрастови промени засягащи фармакокинетиката и фармакодинамиката на медикаментите (намалени метаболитни функции на чернодробната ензимна система, често увредени хомеостатични механизми, редукцията на бъбречния клирънс, повишена чувствителност към психотропни вещества), но и поради възможни взаимодействия с множество медикаменти, индицирани за коморбидни състояния (антихипертензивни, антилипидни средства, антикоагуланти, антидепресанти, антинеопластични, стероиди и др.) (Harms и с., 2005, Mamiya и с., 2002). Това налага избор на антиконвулсант с по-нисък потенциал за междулекарствени взаимодействия, като за предпочитане е лечение с един АЕМ (Karceski и с., 2005). Като цяло, при избора на АЕМ, новите антиепилептични средства са с по-добра поносимост от старите класически антиконвулсанти (не са ензимни индуктори), съответно имат по-нисък потенциал за междулекарствени взаимодействия (напр. LTG и LEV) и в голяма степен са предпочитани при пациентите с Е в старческа възраст (Karceski и с., 2005, Messenheimer и с., 1998). Възрастните индивиди имат повишена чувствителност към развитието на дозозависими НЛЕ. Таргетната доза при възрастните пациенти е обичайно от 50% до 75% от тази при по-млади индивиди (Harms и с., 2005).

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. Храненето и белтъчния статус са от значение при антиконвулсантите с високо свързване с плазмените протеини, а чернодробните функции - при АЕМ с елиминиране чрез чернодробните ензимни системи. За постигане на баланс между антиконвулсивния ефект и избягването на НЛЕ е необходимо последващо системно проследяване на лабораторните показатели, вкл. серумни концентрации на АЕМ, натрий при прием на CBZ и OxCBZ (Karceski и с., 2005). 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). В тази популация, АЕМ предизвикващи когнитивни нарушения, (напр. CBZ, VPA, TPM, PB и PRM) могат да засилят предшестващ когнитивен дефицит, а засягането на координацията може да доведе до падания и фрактури (Gidal и с., 2009, Loring и с., 2007). Идиосинкратичните реакции също могат да бъдат чести при възрастни пациенти, особено ако не са съобразени 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). Повишен е и рискът от развитие на симптоми на депресия (Karceski и с., 2005).

Пациентите с интелектуален дефицит са друга високорискова група поради наличие на потенциално предразполагащи фактори за настъпване на токсични ефекти от АЕЛ, като съществуваща мозъчна увреда, вродени метаболитни нарушения, често назначаване на несъотвено високи лекарствени дозировки, в това число и много честа политерапия (Велизарова и с., 2011, Perucca E. и с., 2005). При децата с Е високата честота на терапевтична резистентност, съпътстващият когнитивен дефицит (паметови увреждания, умствено забавяне и дефицит на внимание), поведенческите отклонения и промененото КЖ създават значителен проблем при АЕЛ и социалната им адаптация (Божинова и с., 2002, Димова и с., 2006). Пациентите с интелектуален дефицит понякога не могат да съобщат НЛЕ, напр. седация, когнитивни, координационни или зрителни нарушения (Kerr и с., 2009) и е трудно да бъде преценено доколко съществуващите поведенчески нарушения се дължат на токсичен ефект от провежданото лечение (Kwan и с., 2001, Loring и с., 2007). Ранното и адекватно диагностициране на когнитивните нарушения при Е, наред с доброто познаване на когнитивните невропротективни ефекти на

АЕМ, има голямо значение за правилния подход в лечението на болните и за повишаване КЖ (Велизарова, 2007).

Жените в детеродна възраст се нуждаят от специално внимание при назначаване на АЕЛ (Gidal и с., 2009). Относно тератогенния профил на АЕМ, е установено, че PHT, CBZ, в частност VPA, имат относително по-висок тератогенен риск, сравнени с другите антиконвулсанти (Harden и с., 2009). Когато се обсъжда тератогенният риск и при необходимост от комбинирано лечение, се предпочитат АЕМ от втора генерация (Harden и с., 2009). За жените в детеродна възраст преди планирана бременност е уместно постепенно изтегляне на АЕМ, ако пациентката е без пристъпи и с нисък риск от новата им поява, или уточняване на най-ниска ефективна доза на един АЕМ, по възможност да се избягват PB и VPA. Политерапията е с по-висок риск за тератогенност. Бременните жени, приемащи АЕМ трябва да приемат допълнително folic acid от 1 до 5 mg дневно, както и витамин B6 (Национален консенсус, 2014). По време на бременност трябва да се избягва на спирането или драстични промени в АЕЛ (Perucca P. и с., 2012). Друг проблем при жените с Е е кърменето. Поради високото свързване със серумните протеини, за повечето от АЕМ в майчиното мляко се установяват само следи; за други от тях с ниско свързване със серумните протеини, напр. PRM и LEV, в майчиното мляко могат да бъдат намерени клинично значими концентрации (Harden и с., 2009). АЕМ могат да причинят ендокринни репродуктивни нарушения, напр. по-често овариална поликистоза и хиперандрогенизъм при лечение с VPA (Mintzer, 2010). Необходимо е да се имат предвид лекарствените взаимодействия между антиконвулсантите и контрацептивните средства: АЕМ, които са ензимни индуктори (CBZ, PHT, PB, и високи дози TPM - над 200 mg дневно) намаляват ефективността на пероралните контрацептивни средства (Johannessen и с., 2010, Perucca, 2006), както и пероралните контрацептивни средства повишават клирънса на LTG и VPA, което може да доведе до зачестяване на ЕП. В частност серумната концентрация на LTG може да се понижи с 50% след добавяне на комбиниран перорален стероиден контрацептивен препарат. Тези взаимодействия следват цикличност, с рязко спадане на концентрацията на LTG през 21 дневния период на прием и рязко покачване през 7 дневния интервал без прием на медикамента (Johannessen и с., 2010).

Пациенти с *разстройство на емоциите и настроението.* Депресията и тревожността са най-често срещаните психиатрични коморбидни на Е заболявания (Hecimovic и с., 2008, Jacoby и с., 1996, Kanner, 2006, Kanner, 2003, Kanner и с., 2002, Ottman и с., 2011). В клинично проучване Boylan и съавтори установяват, че 50% от пациентите с Е имат депресивни симптоми и само 17% от тях приемат антидепресанти (Boylan и с., 2002). При двете заболявания са установени общи патогенетични механизми: абнормна активност на метаболизма на серотонин, норадреналин, допамин, глутамат и ГАМК, понижен фолатен метаболизъм (Kanner, 2007, Rosche и с., 2003), абнормно функциониране на хипоталамо-хипофизо-адреналната ос (Kanner, 2006). Посредством

MRI с висока резолюция и волуметрични измервания, позитронна емисионна томография (PET) и еднофотонна емисионна томография (SPECT) при Е и при депресията са установени сходни структурни промени, както и функционални абнормности в темпоралния и фронталния лоб, таламичните ядра, базалните ганглии и др. (Kanner, 2006, Kanner, 2007). При пациентите с ФРЕ наличието на депресивност се среща при 20–55% и 8–10% - при пациенти с добре контролирани ЕП (Kanner, 2006). Jacoby и съавт. в епидемиологично проучване използвайки Hospital Anxiety and Depression Scale установяват, че 21% от 168 пациента с ФРЕ са с депресивна симптоматика (Jacoby и с., 2006). В епидемиологично проучване върху 3278 индивида от общата популация в САЩ Ettinger и съавт. установяват, че депресията е по-честа при лица с Е (31%), в сравнение с тези с бронхиална астма (22%) или лица, които нямат хронични заболявания (7%) (Ettinger и с., 2004). При лицата с Е, тези, които са с депресивно разстройство, са с по-голяма тежест на заболяването и по-ниско КЖ (Ettinger и с., 2004). При пациентите с Е депресията може да протича атипично (Kanner, 2006) или субсиндромно (Kanner и с., 2010). Депресията, както и психозите, може да се развие като следствие на бързо овладяване на ЕП (форма на форсираната нормализация) (Schmitz, 2005). От своя страна тежката депресия може също да е рисков фактор за развитие на Е, като психичните симптоми може предхождат появата на Е в повече от 45% от пациентите (Ekinci и с., 2009, Jones и с., 2007, Kanner, 2006). По-новите антидепресанти, като селективни инхибитори на обратния захват на серотонина (SSRI), също могат да са епилептогенни (Lambert и с., 1999). При епидемиологично проучване в САЩ при пациентите с Е и депресия са съобщени по-голяма тежест на припадъците и повече проблеми при възстановяването след ЕП (в когнитивен, емоционален и физически аспект) в сравнение с пациентите без депресия със същия тип ЕП (Cramer и с., 2003).

Присъствието на тревожност при пациенти с Е се установява в различна степен при различните проучвания, като варира от 15% до 25% (Aina и с., 2006, Wittchen, 2002), в много от случаите – заедно с депресивно разстройство (Kerr и с., 2009). Много често тревожността съществува като коморбидност при пациентите с Е, като се асоциира с КЖ и нараства при зачестяване на ЕП (Asadi-Pooya и с., 2011). Тревожността, както и депресията, може да е свързана с пристъпите или да е интериктална (Kerr и с., 2009). Тревожността е често срещана проява при ПП на темпоралната Е и може да създаде затруднение при различаването на пристъпа от паническа атака (Jackson и с., 2005). Asadi-Pooya и съавт., при изследване на 200 пациента с Е на средна възраст 40,3 години установяват, че депресия има при 19 (9,5%) от тях, а 49 (24,5%) пациенти са с тревожност. Полът е значително свързан с наличието на тревожност, като тя се среща по-често при жените (Asadi-Pooya и с., 2011).

За изследване на депресията при пациенти с Е са разработени специфични скринингови и диагностични тестове. Един от надеждните инструменти за оценка на депресивни симптоми е Скалата на Бек за депресия (Beck Depression Inventory - BDI). Jones и съавт. показват, че тестът

е надежден при установяване на депресия и може да замени по-обширното психиатрично изследване (Jones и с., 2007). Скалата за депресия при неврологични заболявания – за пациенти с Е (Neurological disorders depression inventory for epilepsy - NDDI-E) е въпросник, който се използва като скрининг за голям депресивен епизод при пациенти с Е и има предимството да минимизира влиянието на други фактори като НЛЕ и когнитивни нарушения (Gilliam и с., 2006, Nixon и с., 2013). Други самооценъчни скринингови инструменти за установяване на симптоми на депресия при пациенти с Е са Скалата на Бек за депресия II (Beck Depression Inventory II – BDI II) и Център за Епидемиологични Проучвания – Депресия (Center of Epidemiologic Studies-Depression).

Болничната скала за оценка на тревожност и депресия (БСОТД) (Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)) е самооценъчна скала, която се използва за едновременно установяване на симптоми на депресия и тревожност. Въведена е от Zigmond и Snaith (1983) и още в самото начало е била предназначена за непсихиатрични болници. Двете субскали са с доказана надеждност и валидност при много хронични заболявания, вкл. Е. Обзор от 2002 г. установява 747 реферирани публикации, които са използвали тази скала (Маринов, 2013). Сензитивността ѝ варира от 0.83 до 0.91, а специфичността от 0.83 до 0.91. Сравнителната валидност с BDI е от 0.61 до 0.73, а с други скали за депресия и тревожност варира от добра до много добра (Маринов, 2013). БСОТД има валидизации в различни страни и култури. Главният извод на анализа е, че скалата е уместна за приложение в непсихиатрични здравни служби, общата медицинска практика и при общата популация (Маринов, 2013). При многобройни проучвания скалата е показала добра вътрешна съгласуваност (Hermann и с., 2000, Panelli и с., 2007).

Нарастващ брой доказателства установяват когнитивни нарушения при пациенти с голяма депресия, със засягане на вниманието и екзекутивните функции (Велизарова и с., 2012). Анамнезата за депресивно разстройство е свързана с по-висок риск от когнитивни нарушения или оплаквания, настъпващи по време на АЕЛ, в сравнение с пациенти без депресивни разстройства (Kanner, 2007, Mula и с., 2003). Пациенти с анамнеза за минали психиатрични заболявания са с по-висок риск от изява на нежелани псхиатрични ефекти, при прием на ТРМ (Kanner, 2007). Настроението може да повлияе и когнтивните нарушения, свързани с приема на АЕМ. Субективното усещане за неблагоприятни когнитивни ефекти от прием на АЕМ е свързано в по-голяма степен с настроението, отколкото с обективното им засягане (Marino и с., 2009), което налага оценка с психологични тестове за когниция и депресия. Възрастните пациенти с депресия са със значително по-изразено засягане на когнитивните функции (Mula и с., 2003, Schachter, 2010). По данни на проучване при 661 пациента с оплаквания от паметови нарушения в ежедневието, те корелират в по-голяма степен с налични симптоми на депресивност и тревожност (оценени с HADS), в сравнение с броя и вида на ЕП през последната година (Salas-Puig и с., 2009). При същото проучване е установена е значителна корелация между психиатричните симптоми и когнитивните НЛЕ.

АЕМ, стимулацията n. vagus и хирургични резекции могат да бъдат свързани с разстройства на настроението. Депресията при пациенти с Е е свързана с: терапевтично резистентни пристъпи (Hermann и с., 2000, Hermann и с., 2012, Petrovski и с., 2010, Viteva и с., 2009), чести и скоро настъпили ЕП, продължителността на Е, наличието на КПП, Е на темпоралния дял (TLE) (Lehrner и с., 1999), симптоматична темпоралната Е сравнена с идиопатичната Е (Jackson и с., 2005), прием на АЕМ, потенциращи GABA трансмисията (Schmitz, 2005), политерапия, особено при лечение с барбитурати, PHT и VGB (Ottman и с., 2011). Свързаните с лимбичната система ЕП, напр. хипокампална склероза, определят по-висок риск от развитие на депресия (Hermann и с., 2012). Пациентите може да не осъзнават симптомите на депресия, докато не бъдат попитани. В епидемиологично проучване с 579 пациента с АЕЛ, спонтанно за депресивни усещания съобщават 0%, докато при изследване с въпросници 24% от тях с монотерапия и 39% с политерапия съобщават за такива (Carreno и с., 2008). Повече от 50% от пациентите с депресия съобщават само соматични оплаквания и поне 60% от тези оплаквания са свързани с болка (Gaitatzis и с., 2004). Пациентите с анамнеза за минали афективни разстройства са с по-висок риск за предизвикване на депресия при лечение с АЕМ (Kanner, 2003). Kanner и съавт. (2003) установяват съществуващи депресия и тревожност при 27% от пациенти започващи добавъчно лечение с TPM, а 24% са имали минали когнитивни нарушения (Kanner, 2003). При пациенти приемащи нови АЕМ, анамнезата за минали афективни разстройства е по-голям предиктор за суицидно поведение в сравнение с вида на медикамента (Hermann и с., 2006). Наличието на депресивност и тревожност са свързани с по-висок риск както по отношение на недоброто повлияване на ЕП, така и по отношение на възникването на НЛЕ от АЕМ (Cramer и с., 2003, Panelli и с., 2007).

Друга група пациенти с *генетичен полиморфизъм и риск от тежки идиосинкратични реакции* също се нуждаят от специално обсъждане, напр. лица от азиатски произход, при които е показан CBZ, PHT, LTG, първо трябва да бъдат тествани за HLA-B*1502, и съответно трябва да бъде предписан алтернативен медикамент (Hung и с., 2006, Man и с., 2007, Perucca P. и с., 2012).

IV.2. Поведение

Поведението при вече изявени НЛЕ зависи не само от вида на реакцията, но и от индивидуалните характеристики на пациента. Повечето нежелани ефекти, свързани с МД на медикамента, намаляват и дори изчезват с редукция на дневната доза. Преходни нежелани ефекти със симптоми от страна на ЦНС, свързани със значителна флуктуация в серумните концентрации на АЕМ, могат да бъдат повлияни или с разделяне на дневната доза в по-чести приеми, или чрез използване на форми с удължено освобождаване при определени антиконвулсанти (Zaccara и с., 2009). Обичайно тези действия са достатъчни за възстановяване на оптималната поносимост към медикамента. При пациенти с клинична изява привидно от един орган (напр. обширна кожна реакция, хепатит, панкреатит и т.н.), трябва да бъдат проведени

пълни лабораторни тестове, за да се изключи по-обширно органно засягане. При други пациенти е необходимо преминаване към друг АЕМ с различен профил на поносимост (Louis, 2010).

При избора на нов АЕМ трябва да се имат предвид някои фактори, свързани с пациента, напр. възраст, пол, соматични и психиатрични коморбидности, ко-медикация. Успешната промяна в АЕЛ изисква мониториране на НЛЕ (Perucca P. и с., 2012), внимателна стратегия при замяната на АЕМ с навременно адаптиране на дозите (Naritoku и с., 2005). Пациентите с ФРЕ подлежат на диагностично прецизиране с невроизобразяващи методи и иктална видео-енцефалография (vEEG) за класифициране на епилептичния синдром и възможното му локализиране с цел немедикаментозно лечение (Димова, 2010). При внимателна селекция на пациентите хирургичната резекция на епилептичния фокус и vagus nerve- стимулацията може да доведе до подобрена ефективност от лечението, свързана с намаленото лекарствено натоварване (Labar, 2009, Louis и с., 2007). При ФРЕ се обсъжда и включването на кетогенна диета с внимателна преценка и на потенциалните странични ефекти от нея (Димова, 2008, Hartman и с., 2007). Диагностичното прецизиране на лечимите коморбидни състояния, напр. sleep apnea, също може да подобри състоянието на пациентите (Malow и с., 2000). За лечението на тревожността при коморбидност с Е се предпочитат SSRI, особено ако освен тревожност е налична и депресия (Barry и с., 2008, Jackson и с., 2005). Въпреки това, че за част от пациентите поносимите НЛЕ са цената за достигане на по-продължителен адекватен контрол на ЕП, винаги трябва да бъде съобразен и възможният риск от свръхлечение. Напр. при ФРЕ пациентите може да страдат повече от НЛЕ на АЕМ, отколкото от клиничната изява на заболяването (Perucca и с., 2005).

Тежките идиосинкратични реакции като цяло изискват незабавно преустановяване приема на АЕМ, включване на симптоматично или поддържащо лечение (Perucca P. и с., 2012). При пациенти с монотерапия трябва веднага да бъде включен друг АЕМ за да се избегне рискът от възобновяване на ЕП и епилептичен статус. Заместващият медикамент трябва да е с възможност за бързо покачване на дозата и да носи минимален риск за кръстосана чувствителност с медикамента, предизвикал нежеланата реакция. Кръстосана чувствителност може да има при структурно свързани субстанции, напр. при антиконвулсанти с ароматен пръстен (PB, PRM, CBZ, PHT) (Ruble и с., 1999), но може да съществува и между ароматни АЕМ и LTG (Hirsch и с., 2008). Тежките идиосинкратични реакции изискват болнично лечение, като Stevens-Johnson syndrome и токсичната епидермална некролиза се третират предимно в центрове за изгаряния (Zaccara и с., 2007).

Поведението при НЛЕ, свързани с кумулативен ефект при дълготраен прием на АЕМ е свързано с патофизиологичните механизми и обратимостта на конкретното нарушение и включва симптоматично или субституиращо лечение. При по-тежки състояния следва

преустановяване и замяна на АЕМ (Perucca P. и с., 2012). Намалената минерална костна плътност може да бъде подобрена от добавяне на калций, витамин Д (Souverein и с., 2006). При мегалобластната анемия, свързана с дефицит на фолиева киселина, има ефект заместителното лечение с фолат (Zaccara и с., 2009). При свързаното с дълготраен прием на някои АЕМ покачване на телесното тегло, е уместна замяната с друг АЕМ, особено когато са неуспешни алтернативни мерки, напр. диетичен хранителен режим (Jallon и с., 2001).

При НЛЕ свързани с лекарствени взаимодействия поведението включва адаптиране на дозите и проследяване на серумните концентрации (избягване на екстремно високи дози на медикаментите) (Perucca P. и с., 2012), както и евентуално преминаване към медикаменти с по-нисък потенциал за лекарствени взаимодействия с цел избягване на токсични ефекти посредством фармакодинамични и фармакокинетични фактори (Louis, 2009).

IV.3. Влияние на НЛЕ върху липсата на съдействие на пациента при провеждане на АЕЛ („Noncompliance“)

Е е хронично заболяване, при което липсата на съдействие или сътрудничество на пациента при провеждане на АЕЛ е важен проблем и една от многото причини за неуспех на лечението и персистиране на ЕП. Фактори за недобро съдействие на пациента могат да бъдат проблеми с паметта, възраст, сложност на лекарствения режим (Yeager и с., 2005), субективен дискомфорт от лечението, цена, собствено решение, базирано на оценката за ефективността на лечението, нежелани козметични ефекти от лекарствата, въздействията им върху сексуалния живот, когнитивните функции и др. (Asadi-Pooya, 2005, Buck и с., 1997, Cramer и с., 2002, Jones и с., 2006, Tomson, 1995). Noncompliance, т.е. липсата на съдействие, е по-честа при пациентите, които приемат АЕМ неколкократно дневно. Несъзнателният „Noncompliance“ най-често се дължи на паметови нарушения. Терапевтичен план с единична и или двукратна доза на АЕМ може да подобри съдействието на пациента към лечението. Пример за антиконвулсанти, които могат да бъдат приемани еднократно са PB и формите с удължено освобождаване на LTG, LEV, VPA и PHT. Съдействието на пациента към провежданото лечение може да бъде измервано по различен начин, напр. самооценъчни въпросници, броене на таблетки, по-чести визити при лекаря, преценка на честотата на ЕП, изследване на серумни концентрации на АЕМ (Martins и с., 2009). Липсата на оценъчни скали създава затруднения за определяне влиянието на специфични фактори за незадоволителното съдействие на пациента (Paschal и с., 2008). По-доброто съдействие на пациента показва висока корелация с по-добро КЖ и по-високи стойности на въпросника Quality of life in epilepsy-31 (QOLIE-31) (Martins и с., 2009). Липсата на съдействие при пациентите с Е корелира във висока степен с ниски стойности на скалите за QOLIE и на работоспособността (Hovinga и с., 2008). Наличието на НЛЕ и политерапията повлияват отрицателно съдействието на пациента при неговото лечение (Da Silva и с., 2007). По-високи

стойности на въпросника Профил на Неблагоприятни Събития (Adverse Event Profile (AEP)) корелират с влошено съдействие на пациента и по-ниско КЖ (Martins и с., 2009).

В заключение, познаването на възможните нежелани ефекти при прием на антиепилептични средства е първата стъпка за профилактиката им, тяхното минимизиране води до по-ефективно лечение и подобряване КЖ на пациентите с Е.

V. Оценка на съобщените от пациента НЛЕ при прием на АЕМ

Около 1 от 200 човека страдат от Е. В интерикталните периоди пациентите обичайно са със запазена трудоспособност и нормална ежедневна дейност. В други случаи Е може да има неблагоприятно влияние по отношение на ежедневието, психологичното състояние на пациента и усещането за стигма, както и неблагоприятен ефект върху психичните възможности. В рамките на болестта различията в честотата и тежестта на ЕП, както и поносимостта към приеманите медикаменти водят до разлики в повлияването на живота на пациента от заболяването.

V.1.Фактори за различията в съобщените от пациента НЛЕ при прием на АЕМ

V.1.1. Сравняване на спонтанно съобщените НЛЕ с резултати при използване на скринингови въпросници и скали

Честотата на съобщените от пациента нежелани ефекти от АЕМ в определена група зависи от метода на оценка, като всеки метод има своите ограничения. Използването на резултати от нецеленасочено интервю или от спонтанно съобщаване на НЛЕ може да доведе до недооценка на тежестта на токсичните лекарствени ефекти, докато използването на скринингови инструменти като въпросници или скали може да доведе до тяхното надценяване (Baker и с., 1998). При проучване на Carpay и съавт. (2005) НЛЕ са съобщени спонтанно от една трета от пациентите (33.7%), докато 65.2% съобщават поне един нежелан ефект, когато е използван въпросник (Carpay и с., 2005). В епидемиологично проучване Carreno и съавт. (2008) сравняват спонтанно съобщените от пациента нежелани ефекти при прием на АЕМ с оценката им при използване на въпросници и обобщават, че общият процент на съобщените от пациента НЛЕ е по-висок, когато са използване въпросници или скали (Carreno и с, 2008). Този резултат е в съответствие и с клинично проучване на Canevini и съавт. (2010), при което е използван въпросникът AEP (Canevini и с., 2010). Съществува и мнение, че въпросниците или скалите могат да предотвратят надценяването на НЛЕ. От друга страна, емоционалното състояние на пациента и симптомите, дължащи се на коморбидни заболявания, могат да доведат до установяване на по-висока честота на специфични неблагоприятни ефекти (Theodor, 2013).

В зависимост от изследваната популация при нецеленасочено интервю или като спонтанни оплаквания се установяват нежелани ефекти при 10-40% от пациентите с Е със стабилно АЕЛ, докато при използване на скринингови методи те се установяват при 60-90% от пациентите (Baker и с., 1997, Perucca P. и с., 2009, Wieshmann и с., 2011).

V.1.2. Използване на резултати от клинични проучвания.

НЛЕ от определени АЕМ могат да бъдат изследвани най-добре при клинични проучвания с монотерапия (Luoni и с., 2011). Според авторите на редица проучвания, включващи групи пациенти с различна степен на повлияване на ЕП и различна терапия (Carreno и с, 2009, Chen и с., 2011, Kwon и с., 2011, Martins и с., 2009, Yue и с., 2011), степента на изразеност на субективното възприятие за НЛЕ корелира със степента на повлияване на ЕП: най-ниска е при пациенти с пълен контрол на ЕП, средно изразена при смесени групи от епилептични клиники и е най-тежка при популацията с ФРЕ. Тези резултати поне частично се отдават на факта, че пациентите с терапевтично резистентни пристъпи са с повишен риск от свръхлечение, дефинирано като „излишно или прекомерно лекарствено натоварване, водещо до субоптимален баланс риск-полза“ (Perucca E. и с., 2005). Включването на пациенти с Е и депресия в клинични проучвания може да не е лимитирано от включващите и изключващи критерии. В сравнително проучване за LEV и CBZ при новодиагностицирана Е депресията не е определена като изключващ критерий. При включените в проучването пациенти повечето странични ефекти са били главоболие, уморяемост и сънливост (също симптоми на депресия). При клинично проучване сравняващо когнитивните ефекти на LTG и TPM като добавъчна терапия при пациенти с парциална Е депресията не е била изключващ критерий. Най-честите оплаквания по отношение на когницията са били паметови нарушения, нарушения на вниманието и подтиснатост (също така симптоми на депресия), а най-честите други НЛЕ са били главоболието и умората (Kwon и с., 2011).

V.1.3. Влияние на коморбидните разстройства на настроението и емоциите

Коморбидната депресия и тревожност могат да повлияят съобщените от пациента неблагоприятни ефекти (Theodor, 2013). Пациенти с депресивни разстройства и тревожност по-често съобщават за НЛЕ (Kanner и с., 2012, Mula и с., 2003). Kanner и съавтори изследват 188 нехоспитализирани пациента от 5 центъра в САЩ, включвани последователно в проучването. От тях 21 пациента са с тревожни разстройства, 10 пациента са с преживени големи депресивни епизоди (MDEs), 26 пациента са със субсиндромни депресивни епизоди (SSDEs) и 28 пациента - със смесени тревожно-депресивни разстройства. НЛЕ са изследвани с въпросника AEP. В сравнение с пациентите без тревожни и депресивни разстройства (n=103) оценката от AEP при пациентите с психиатрична коморбидност, е значително по-висока, показвайки по-тежки НЛЕ, дори и при субсиндромния тип психиатрични коморбидности.

V.1.4. Допълнителни фактори

Други рискови фактори за повишена изразеност на субективното възприятие за НЛЕ са политерапията, женският пол, детската и старческа възраст (Canevini и с., 2010, Martins и с., 2009, Perucca P. и с., 2011).

V.2. Инструменти за оценка - скали за определяне на НЛЕ при прием на АЕМ

V.2.1. Значение и предимства на стандартизираните методи за скрининг на НЛЕ

Оценката на пациента за нежеланите ефекти от провежданото АЕЛ е полезна за оптимизиране на терапията и за подобряване на КЖ на пациентите с Е (Cramer, 2012). За тази цел са изразботени някои стандартизирани и валидирани въпросници/скали като стандартизирани методи за скрининг на НЛЕ, вкл. и адаптирани за детска възраст, използвани в зависимост от съответната цел на изследването и различаващи се по обхват, област на търсените ефекти, начин на приложение. Правилно приложени скрининговите методи имат много предимства. Първо, те позволяват по-добро установяване и определяне на токсичните ефекти на АЕМ. Второ, системното скриниране на пациентите с валидирани методи цели намаление на токсичните ефекти от АЕЛ оптимизирайки терапията, което в крайна сметка подобрява качеството им на живот (Gilliam и с., 2004). Трето, скрининговите методи позволяват идентификация на групите пациенти с висок риск за токсични медикаментозни ефекти (Perucca P. и с., 2012). Някои скали са насочени предимно към нарушения на когницията от АЕМ и притежават задоволителна надеждност, валидност и чувствителност на тестовете, други от тях не са оценени психометрично или съответната информация е оскъдна (Perucca P. и с., 2012).

Много проучвания (Baker и с., 1997, Cramer и с., 2007, Fisher и с., 2000, Gilliam, 2002, Loring и с., 2004, Luoni, 2011, May и с., 2001, Taylor и с., 2011), доказват, че КЖ и общата оценка на здравето са свързани с докладваните от пациента НЛЕ и поносимостта към АЕМ. Налични са доказателства, че НЛЕ могат да обяснят повече отклонения в КЖ, от много други клинични показатели при пациенти с ФРЕ (Loring и с., 2004). Проучването на Gilliam и сътрудници (2004) е първото, което доказва, че системното скриниране с бързи самооценъчни скали дава възможност за намаляване на нежеланите ефекти от АЕМ и че намалението на съобщените от пациента НЛЕ е свързано с подобрено КЖ (Gilliam и с., 2004). В друго рандомизирано контролирано проучване е доказано, че КЖ и състоянието на пациентите с Е могат да бъдат подобрени с регулярно използване на въпросници за НЛЕ (Langfitt и с., 2004).

V.2.2. Видове въпросници, използващи оценката на пациента

В областта на Е широко се прилагат многоизмерни оценъчни методи, базирани на оценката на пациента, по отношение на социалните, психологични, физични и когнитивни функции (Fitzpatrick и с., 2006). Съществуват 2 обширни категории инструменти използващи оценката на пациентите: генерични и специфични. *Генеричните* инструменти не са специфични по отношение на възрастта, заболяването или лечението и съдържат множество понятия с насоченост към широк обхват пациенти и общата популация. *Специфичните* инструменти могат да са специфични по отношение на конкретното заболяване (напр. диабет), по отношение на популацията (напр. възрастни хора), по отношение на конкретен проблем (напр. болка), или разглежданите функции (напр. дейности в ежедневието) (Fitzpatrick и с., 2006).

Специфичните за дадено заболяване инструменти са широко приложими поради конкретността на съдържанието им и свързаната с тях информативност по отношение на определени промени в състоянието. Въпросниците, използващи оценката на пациента, се прилагат все повече в редица области, вкл. при рутинните грижи за пациентите, клиничните проучвания, осигуряването на наблюдение и оценка в здравеопазването, епидемиологичните проучвания и планирането на инвестиции (Fitzpatrick и с., 2006). През 2006 г. Fitzpatrick и съавтори от Националния център за развитие на здравеопазването към университета в Оксфорд, въз основа на данни от 398 клинични проучвания и библиография от над 12000 източника, публикуват обзор на инструментите, използващи оценката на пациенти, страдащи от хронични заболявания. Въз основа на определени критерии (надеждност, валидност, чувствителност, точност, приемливост и изпълнимост) те правят характеристика на седем генерични скали, вече използвани при пациенти с Е (SF-36; SF-12; EuroQol -EQ-5D; Health Utilities Index; Q Twist; Nottingham Health Profile и Sickness Impact Profile) и осем въпросника, специфични за пациентите с Е (Epilepsy Surgery Inventory-55; Katz Adjustment Scale; Liverpool Quality of Life (LQOL) Battery an Seizure Severity Scale; Quality of Life in Epilepsy-89 (QOLIE-89); Quality of Life in Epilepsy-31 (QOLIE-31); Quality of Life in Epilepsy-10 (QOLIE-10); Side Effects and Life Satisfaction (SEALS) Inventory и Washington Psychosocial Seizure Inventory). Препоръките им за използване на конкретни въпросници, подходящи за пациенти с Е са: SF-36 като генеричен инструмент и ESI-55 и QOLIE-89 като специфични за Е инструменти (Fitzpatrick и с., 2006).

V.2.3. Специфични методи за оценка на съобщени от пациента НЛЕ от АЕМ

Оценяването на тежестта на НЛЕ чрез специфични въпросници и скали, специализирани лабораторни и невропсихологични тестове е важна, защото АЕМ се различават по тежестта на предизвиканите от тях ефекти (ILAE Commission on Antiepileptic Drugs, 1998). Наличните въпросници и скали за оценка на съобщените от пациента НЛЕ са с различна пълнота и съответни ограничения. При търсене чрез MEDLINE Theodor (2013) преразглежда 8 въпросника и скали, със специална насоченост към оценка на съобщени от пациента НЛЕ от АЕМ и ги представя по реда на тяхното създаване (Theodor, 2013).

V.2.3.1. Профил на Нежелани Събития (The Adverse Events Profile (AEP))

Профилът на нежелани събития, понякога наричан Ливърпулски профил на нежелани събития (Liverpool Adverse Events Profile (LAEP)) е част от Ливърпулската батерия за качество на живот (Liverpool Quality of Life (LQOL) Battery). Създаден е през 1990 г. от Baker за оценка "усещането на пациентите за странични ефекти от техните антиепилептични лекарства" (Baker и с., 1998; Baker и с., 1994, Baker и с., 1995, Baker и с., 1994). AEP е специфичен за Е въпросник с 19 точки (допълнително е създадена версия с 21 точки) (Baker и с., 1997, Luoni и с., 2011), попълван самостоятелно от пациента със скала от 1 (никога не е проблем) до 4 (винаги или често е

проблем). Надеждността на AEP е добра (Cronbach's Alpha=0.89 (Baker и с., 1998), 0.90 (Baker и с.,1995); валидността е доказана в следващи изследвания. Основни психометрични показатели, като съгласуваност и надеждност, са оценени като задоволителни (Da Silva и с., 2007, Gilliam и с., 2004). AEP е преведен и валидиран на различни езици, напр. испански (Carreno и с., 2009), португалско-бразилска версия (Martins и с., 2009) и китайски (Chen и с., 2011) с доказани психометрични качества. AEP е международно широко използван инструмент (Auriel и с., 2009, Canevini и с., 2010, Gilliam и с., 2004, Luoni и с., 2011, Perucca E. и с., 2011). Съществува и вариант с 21 точки. Посредством факторен анализ на AEP от Perucca et al. (2009) се установяват 5 биологично достоверни фактора (класове) на скалата: 1. Когниция/координация; 2. Настроение/емоция; 3. Сън; 4. Тегло/главоболие; 5. Кожа/лигавици (Perucca P. и с., 2009). Факторният анализ на Chen и съавт. (2011) показва само 3 фактора: 1. Свързани с ЦНС неблагоприятни събития; 2. Несвързани с ЦНС неблагоприятни събития; 3. Психиатрични неблагоприятни събития (Chen и с., 2011). Най-често съобщаваните нежелани събития са свързани с ЦНС, като >50% от пациентите съобщават проблеми с вниманието, концентрацията, паметта и умора (Baker и с., 1995). Въпреки това AEP има някои ограничения. Въпросникът не представя с категоричност различията между симптоми, причинени от AEM и симптоми, които не са свързани с лечението. Пациентите се запитват дали през последните 4 седмици са имали някои от изброените във въпросника проблеми или нежелани ефекти. Някои от тези „проблеми или нежелани ефекти", напр. "депресия", "неспокойство", "нервост и/или напрегнатост" може да са симптоми свързани с депресивни епизоди, които са често срещани при пациенти с епилепсия (Theodor, 2013). Panelli и съавт. (2007) прилагат въпросника при пациенти с новодиагностицирана Е и изследват връзката между AEP, тревожността и депресивността (Panelli и с., 2007). В началната позиция, симптомите на тревожност и депресивност (оценени с HADS) показват висока корелация с общия резултат AEP (r=0.72, респективно r=0.59). Освен това с множествен регресионен анализ е посочено, че сравнена с АЕЛ, тревожността е изключително важен фактор за общия резултат от AEP. Авторите заключават, че AEP е по-информативен ако се използва за повторна оценка на определени симптоми (Panelli и с., 2007). Изследването на Canevini и съавт. (2010) при пациенти с ФРЕ, че резултатът от AEP корелира във висока степен с депресивното настроение (оценено с BDI), но не е сигнификантно повлиян от моно- или политерапията, както и от дозировката на AEM (Canevini и с., 2010). Kanner и съавт. (2012) също така съобщават, че резултатът от AEP е значително по-висок при пациенти с тревожни и депресивни симптоми в сравнение с асимптомни пациенти (дори ако се изключат четирите въпроса от AEP свързани с тревожността и депресивността) (Kanner и с., 2012). Заключението им е, че използвайки AEP за оценка на тежестта на неблагоприятните събития при АЕЛ, при наличие на висок резултат на AEP трябва да бъдат изключени нарушения на настроението и тревожност (Kanner и с., 2012). В много проучвания при използването на AEP, се

изчислява общият резултат, като се сумират стойностите на 19-те точки. Panelli и съавт. (2007) критикуват тази техника поради възможността определени неблагоприятни ефекти на АЕЛ да бъдат "маскирани" от други по-изразени оплаквания (Panelli и с., 2007). Те посочват, че липсата на норма затруднява интерпретацията на общия резултат от АЕР (Panelli и с., 2007). Споменятият по-горе факторен анализ на АЕР (Chen и с., 2011, Perucca P. и с., 2009) показва, че АЕР не е с хомогенна концепция, а е съчетание на различни класове неблагоприятни ефекти от АЕЛ и съответно изчислението на общия резултат от АЕР е с несигурна психометрична стойност (Perucca P. и с., 2009).

V.2.3.2. Скала за А-В невропсихологична оценка (A-B Neuropsychological Assessment Schedule (ABNAS))

Базирайки се на литературни данни за потенциалните нежелани ефекти на АЕМ върху висшите корови функции и на резултати от собствени изследвания, Aldenkamp и съавт. (1995) през 1995 г. публикуват „Скала за невротоксичност". Скалата е насочена специално към средните 7 области на когнитивни нарушения: Енергия/умора, Повишена раздразнителност, Забавеност (двигателна и умствена), Засягане на паметта, Нарушения на вниманието, Засягане на двигателната координация и Нарушения на речта. Първоначално са включени 33 въпроса (от 3 до 6 за отделните области). На пациентите е зададен въпроса дали са имали някои от изброените симптоми, които според тях да имат връзка с приеманите АЕМ. Ако такива са налице, пациентът трябва да оцени тежестта на симптомите (Aldenkamp и с., 1995). В ревизираната версия с 24 въпроса, са изключени 9 точки (Aldenkamp и с., 1997). Статистически са избрани 5 фактора, които обясняват 66.5% от вариантите в получените резултати. По-късно 'Скалата за невротоксичност' е преименувана като „Скала за А-В невропсихологична оценка" ('A-B Neuropsychological Assessment Schedule' (ABNAS)) (Brooks и с., 2001). Предположено е, че терминът 'невротоксичност' може да има негативно звучене за пациентите и клиницистите. Проучването на Brooks и съавт. (2001) потвърждава, че ABNAS притежава "отлична надеждност" (Cronbach's alpha=0.96), съгласуваност и конструктивна валидност (Brooks и с., 2001). От друга страна, авторите изтъкват, че ABNAS е оценка само на възприятията на пациентите и тази самооценка не може да бъде точно отражение на вида и тежестта на актуалните НЛЕ от АЕЛ. В следващо проучване, Aldenkamp и съавт. (2002) изследват взаимовръзката между ABNAS, като оценка за възприятието на пациента за ефектите на АЕМ върху когнитивните функции, и невропсихологични тестове (Aldenkamp и с., 2002).

За обективна неврофизиологична оценка е създадена компютъризирана програма, батерия от тестове, наречена FePsy, за установяване на лекарствени ефекти, както и за нуждите на предхирургичното изследване (Alpherts и с., 1990). Батерията покрива широк спектър от неврофизиологични функции, като памет, внимание, способност за справяне с проблеми, възможност за изпълнение на задачи, реч и мозъчна доминантност (Alpherts и с., 1990). FePsy е

програма, която съдържа редица компютъризирани тестове. Три от тях са най-често използвани: тест с почукване с пръсти (оценява скоростта на движенията), тест за избор от два едновременни зрителни стимула (оценява време за реакция и съдържа компонент за вземане на решения) и компютърен тест за търсене на зрителни стимули (оценява възможността за анализ на зрителна информация). Тестовете корелират в значителна степен с резултатите от ABNAS. Все пак корелацията е умерена (от 0.22 до 0.35) (Aldenkamp и с., 2002). Aldenkamp и съавт. (2002), в обобщение на резултатите от споменатите 4 проучвания (Aldenkamp и с., 1995, Aldenkamp и с., 1997, Aldenkamp и с., 2002, Brooks и с., 2001), дават заключение, че ABNAS има валидност като скринингов инструмент, както в клиничната практика, така и при проучвания на АЕМ, притежавайки задоволителна надеждност, чувствителност при промяна и вътрешна съгласуваност (Aldenkamp и с., 2002).

V.2.3.3. Въпросник за странични ефекти и удовлетвореност от живота (Side Effect and Life Satisfaction Inventory (SEALS))

SEALS е с 38 точки, първоначално е създаден от Brown и Tomlinson (1982) като въпросник за самооценка с 50 точки за пациенти с Е за установяване на леки субективни странични ефекти от АЕМ (Brown и с., 1982). SEALS е насочен специално към когнитивните, афективни и поведенчески неблагоприятни ефекти. Gillham и съавт. (1996) изследват SEALS при 923 пациента с Е (Gillham и с., 1996). С експлоративен факторен анализ са установени 5 фактора в резултатите, които обясняват 45.1% от вариантите. Надеждността при повторно тестуване (Test–retest) е потвърдена двукратно с през интервал от 2 седмици при 45 пациента (Spearman-Brown coefficient=0.79) (Gillham и с., 1996). При участници в клинични проучвания е доказано, че въпросникът притежава чувствителност при разлики в лечението, което показва неговата валидност. В следващи проучвания, Gillham и съавт. (2000) потвърждават конструктивната валидност на SEALS при сравняване с психиатрични скали (Profile of Mood States, HADS, Medical Outcomes Study-Cognitive Functioning scale). Cronbach's alpha (internal consistency) е >0.7 за субскалите настроение, когниция, дисфория и уморяемост (Gillham и с., 2000). За субскалата безпокойство, вътрешната съгласуваност варира от 0.65 до 0.70, в зависимост от изследването (Gillham и с., 2000). SEALS е с доказани психометрични качества, преведен и валидиран на испански (Villanueva и с., 2009), френски (El Hasnaoui и с., 2005) и японски език (Matsuura, 2000).

V.2.3.4. Списък на Симптоми на Jarernsiripornkul и съавт. (2002) (Symptom checklist by Jarernsiripornkul et al.) (2002)

Jarernsiripornkul и съавт. (2002) създават обширен списък на симптоми, разделени по системи и области на организма, с квадратчета за отбелязване и места за добавяне на други симптоми. На пациентите са поставяни въпроси за наличие на симптоми през последните 12 месеца, които според тях може да са неблагоприятни ефекти от определени АЕМ. Общо са изброени 86 симптома (Jarernsiripornkul и с., 2002). Психометричните качества на този въпросник

не са изследвани/съобщавани. Jarernsiripornkul и съавт. (2012) използват списъка в наскоро публикувани проучвания за изследване на факторите, които могат да повлияят сведенията на пациентите за евентуални НЛЕ от АЕМ. Според оценката на причинна връзка 71.9% от симптомите са ‘истински’ НЛЕ и 28.1% са ‘неверни’ (Jarernsiripornkul и с., 2012).

V.2.3.5. Списък на страничните ефекти на Carpay и съавт. (2005) (Side-effect checklist by Carpay et al.) (2005)

Carpay и съавт. (2005) в обширно епидемиологично проучване изследват честотата на оплакванията, които пациентите определят като „странични ефекти“ от АЕМ. Пациентите са попълвали “списък на странични ефекти” съдържащ 30 точки/странични ефекти. Списъкът съдържа 8 области (Общо ЦНС, Двигателни проблеми, Гастроинтестинални оплаквания, Когниция, Зрителни проблеми, Проблеми с настроението и поведението, Козметични проблеми и Проблеми със съня) (Carpay и с., 2005). За провеждане на статистически анализ оплакванията са оценявани с 4-точкова скала на Likert (според изразеността от ‘няма’, ‘леки’, ‘умерени/сериозни’ до ‘много сериозни’) като по този начин са разделени на липсващи (‘няма’ или ‘леки’) или налични (‘умерени/сериозни‘ или ‘много сериозни’) (Carpay и с., 2005). Около 58% от пациентите съобщават НЛЕ в поне 3 различни области, най-често оплаквания, свързани с ЦНС (68%), напр. умора и замаяност и оплаквания, свързани с когницията (62%) (Carpay и с., 2005). Според авторите, заключението от техните данни насочва към необходимостта от подобрено мониториране на оплакванията от НЛЕ при прием на АЕМ в клиничната практика (Carpay и с., 2005). Не е провеждан факторен анализ и няма съобщения за психометричните качества на въпросника (Theodor, 2013).

V.2.3.6. Портландска скала за невротоксичност (Portland Neurotoxicity Scale (PNS))

Портландската скала за невротоксичност, създадена и валидирана от Salinsky и Storzbach (2005), представлява лесен за попълване въпросник (15 точки) с невротоксични ефекти, обичайно съобщавани от пациентите, приемащи АЕМ (Salinsky и с., 2003). PNS, също така наричана “Въпросник на пациентите с Е“ (така че да не внушава отговорите), е насочен специално към когнитивни нарушения. Всичките 15 въпроса са включени в общата оценка - субскала за токсични ефекти свързани с когницията (10 въпроса) и субскала за токсични ефекти свързани с двигателната дейност (5 въпроса). На пациентите е зададен въпроса ‘как са се чувствали през последните няколко седмици. Отговорите им се оценяват посредством 9-точкова скала (1=не е пробем, 5=често е проблем, 9=тежък проблем). Проучванията на Salinsky и съавтори (2003,2005), Salinsky и Storzbach (2005) показват, че PNS има задоволителни психометрични качества (надеждност и валидност) и е чувствителна относно приема на АЕМ според test–retest изследванията (Salinsky и с., 2003, Salinsky и с., 2005, Salinsky и с., 2003). Не е провеждан факторен анализ и няма допълнителни съобщения за психометричните качества на въпросника.

V.2.3.7. Скала за оценка на страничните ефекти от антиепилептичното лечение (Assessing SIDe effects in AED treatment (SIDAED))

SIDEAD е създадена от Uijl и съавт. (2006) и съдържа списък от 46 точки с оплаквания, възможно свързани с АЕМ. Изразеността на всяко оплакване е оценено с 4-точковата скала на Likert (няма проблем, лек, умерен и сериозен проблем). Допълнително се оценява продължителността на оплакванията (от няколко седмици, от месеци, от половин година или повече). Въпросите покриват 10 категории, които се сумират като физически и психични оплаквания (Uijl и с., 2006). Няма съобщения за надеждността на скалата и не е провеждан факторен анализ. Въпреки това, чрез линеарен регресионен анализ е показана валидността на SIDAED, напр. висока корелация на общия резултат от скалата с резултатите от други доказани тестове - QOLIE-10 и SCL-90 (Theodor, 2013). В сравнително проучване Uijl и съавт. (2006) проведено при 173 пациента с Е установяват, че 67% от тях съобщават субективни оплаквания, най-вече свързани с когницията, въпреки че са преценени от техните лекари като добре повлияни от АЕМ. Това илюстрира факта, че НЛЕ могат да бъдат игнорирани в ежедневната клинична практика (Uijl и с., 2006, Uijl и с., 2003). В следващо рандомизирано, контролирано проучване, 'добре повлияни' пациенти с Е, с умерени или тежки оплаквания, оценени със SIDAED са разделени на пациенти, с промяна на АЕМ (интервенция) и на пациенти без промяна в терапията (контроли). Резултатите показват, че активната промяна на терапията при пациенти, които съобщават НЛЕ, води до повишаване на качеството им на живот (Uijl и с., 2009).

V.2.3.8. Въпросник за съобщени от пациента нежелани ефекти от АЕМ (Questionnaire on patient-reported adverse effects of AED) (FENAT)

За разлика от други скали и въпросници, въпросникът FENAT (Fragebogen zur Erfassung von Nebenwirkungen unter AED-Therapie) създаден от May и съавт. (2009) прави разлика между 'настоящи' и 'хронични' неблагоприятни ефекти (May и с., 2009). Някои от АЕМ имат кратък полуживот и съответно флуктуациите на серумните концентрации могат да причинят преходни за деня оплаквания (May и с., 2009). FENAT се състои от скала с 'настоящи' (16 точки) и скала за неблагоприятни ефекти през последните 4 седмици (25 точки). Скалите съдържат физични и когнитивни, както и психични неблагоприятни ефекти от АЕМ, които са често срещани в клинични проучвания за скалите 'настоящи нежелани ефекти' и респективно 'нежелани ефекти през последните 4 седмици'. Пациентите оценяват допълнително тежестта на оплакванията, най-тежкият съобщен ефект, общо нарушение вследствие на съобщените неблагоприятни ефекти и други белези на оплакванията (напр. време на поява през деня). FENAT притежава задоволителни психометрични качества (надеждност и валидност) (Kassel, 2007, May и с., 2009).

V.2.3.9. Ограничения при използването на методи за скрининг на НЛЕ

Прегледът на изброените 8 въпросника и скали за оценка на съобщените от пациента нежелани ефекти от прием на АЕМ установява, че те се различават по отношение на тяхната

насоченост, комплексност и психометричните им качества (Theodor, 2013). Инструментите за оценка на съобщените от пациента НЛЕ се различават по отношение на отделните точки (симптоми или въпроси, списъци или въпросници). Някои от тях определят „времевия хоризонт“ на поява на неблагоприятния ефект. FENAT (May и с., 2009) е единствената скала, която различава “настоящи” и “хронични” неблагоприятни ефекти. При повечето от скалите въпросите са насочени определено към нежелани ефекти, причинени от АЕМ, въпреки че са използвани различни термини (странични ефекти, симптоми или проблеми предизвикани от лекарствата (Aldenkamp и с.,1997). Запитването за определен нежелан ефект от лечението, може да доведе до пропускането на НЛЕ, които не са известни или не са очаквани. Неразличаването на нежеланите събития от нежеланите ефекти, може да доведе до съобщаване на симптоми, които не са свързани с АЕМ. Както беше споменато, Panelli и съавт. (2007) показват, че тревожността и депресивността корелират в по-висока степен с общата оценка на АЕР в сравнение с провежданото АЕЛ (Panelli и с., 2007). Frings и съавт. (2008) създават нов метод за мониториране на НЛЕ, използвайки преносим компютър (PDA) (Frings и с., 2008). Взети са 7 точки от скалата ABNAS (30) и 10 точки, избрани между най-честите оплаквания на пациентите по време на титрирането на АЕМ. Този метод позволява оценка на НЛЕ на медикаментите, използвайки точна времева оценка на страничните ефекти, които не са равномерно разпределени през деня. Методът е използван успешно за определяне на ранните НЛЕ на LEV (Theodor, 2013).

Всички изброени инструменти показват висока степен на валидност. Въпреки това някои от тях не са изследвани психометрично или съответната информация е оскъдна. Когато е е налице информация, степента на достоверност и валидност са задоволителни (Theodor, 2013). Налице някои фактори, които могат да повлияят степента на валидност (и надеждност) при самооценката на НЛЕ. Както беше споменато, коморбидната тревожност и депресивност водят до засилване на съобщените от пациента неблагоприятни ефекти (Deckers и с., 1997), показано и в проучванията, при които е използван АЕР (Canevini и с., 2010, Panelli и с., 2007, Kanner и с., 2012), както и недобре контролираната Е и повтарящите се ЕП (Kanner и с., 2012, Wieshmann и с., 2011). В случаи на високи стойности на резултатите при оценка на съобщените от пациента НЛЕ, трябва да бъдат изключени коморбидна депресия или тревожност. От друга страна пациентите може да не съобщят определени НЛЕ, неприемайки ги за свързани с тяхното АЕЛ, т.е. самооценъчните въпросници не могат да заместят физикалния и неврологичен преглед. Някои скали и въпросници, напр. ABNAS, са насочени специално към съобщените от пациента когнитивни нарушения. Самооценката на когнитивните нарушения може да бъде повлияна от разстройства на настроението, особено тревожността и депресивността (Giovagnoli и с., 1997, Liik и с., 2009, Marino и с., 2009, Salas-Puig и с., 2009, Velissaris и с., 2009). Тези проучвания показват, че съобщените от пациента НЛЕ по отношение на когнитивните нарушения не могат да заместят невропсихологичните изследвания (Velissaris и с., 2009). В рандомизирани, контролирани

проучвания Gilliam и съавт. (2004) и Uijl et al. (2009) доказват, че промяната на АЕЛ при пациенти, които посредством стнадартизирани въпросници съобщават за НЛЕ, може да доведе до оптимизиране на терапията и подобряване на качеството им на живот (Gilliam и с., 2004 Uijl и с., 2009). В рандомизирано проучване Alexandre и съавт. (2011) подчертават, че редукцията на НЛЕ не е лесно и не може да се постигне само с използване на структурираната им оценка, а се изискват комплексни мерки за оптимизиране на АЕЛ, като е уместно прилагането на стандартизирани въпросници преди началото на промяна на терапията (Alexandre и с., 2011). Въпреки че никой от методите за оценка на НЛЕ не е перфектен и валидността на съобщените ефекти е лимитирана, тяхното използване в ежедневната клинична работа е препоръчително с цел подобряване на грижите за пациентите с Е (Theodor, 2013).

VI. Влияние на НЛЕ при прием на АЕМ върху КЖ при пациенти с Е

VI.1. Същност на понятието КЖ при пациенти с Е

Свързано със здравето КЖ (Health-related quality of life - HRQOL), означава начинът на функциониране на индивида и неговото усещане за благополучие във физическата, психическа и социална сфери на живота. СЗО дефинира здравето като „състояние на цялостно физическо, психическо и социално благополучие, а не единствено като отсъствие на заболяване или недъг“ (World Health Organization, 1948). Според едно от определенията за КЖ „това е субективно извлечена характеристика на благополучието, резултат от сумарната оценка на личностови или клинично значими домени“ (Bishop и с. 2003). Три основни направления определят КЖ при пациенти с Е: 1. Физическо здраве, което зависи от пристъпната честота и тежест и страничните действия на АЕМ; неговата промяна определя ограничена ежедневна активност, по-висока честота на инвалидизация и риск от фатален изход; 2. Социално здраве – включва влияние на стигмата,семейна и социална подкрепа; нарушаването му се отразява върху семейните отношения, учението, брака, професионалната реализация; 3. Психично здраве – зависи от когнитивните нарушения и влиянието на АЕМ; увреждането му води до депресия, понижено самочувствие, липса на удовлетвореност и щастие, изолация (Витева, 2010).

Основната цел при лечението на Е е възстановяването на нормалното КЖ на пациентите (Luoni и с., 2011), като оценката на КЖ е важен компонент от клиничния процес (Bishop и с., 2003). За достигането на тази цел, необходимо условие е пълен контрол на ЕП без възникване на НЛЕ, както и съблюдаване на други психосоциални фактори (Baker, 2001, Perucca E. и с., 2011, Taylor и с., 2011). В детската възраст постигането на добро КЖ като цел на АЕЛ означава контролиране на ЕП при бенигнените епилептични синдроми или значима редукция при енцефалопатиите и съхраняване на когнитивните функции (Божинова, 2005).

VI.2. Фактори, влияещи върху оценката на пациента за КЖ.

Изследването на КЖ означава оценка на общото благополучие на пациента при определено заболяване, включващо оценяване на физическите, психологичните и социалните

аспекти, повлияни от болестта или провежданото лечение (Louis, 2010). При пациентите с Е, освен влиянието на пристъпите се оценява и интерикталният статус, включващ емоции, когниция, социално функциониране и НЛЕ.

ЕП, както и НЛЕ от АЕМ, повлияват в значителна степен неблагоприятно КЖ на пациентите с Е (Theodor, 2013, Torres и с.,1999). НЛЕ при прием на АЕМ са чести, срещат се при 40-50% от пациентите (Baker и с., 1997) и са един от най-силните предиктори на влошеното КЖ, независимо от повлияването на ЕП (Auriel и с., 2009). В редица случаи не се отчита разлика между класическите и новите АЕМ по отношение на изразеността на НЛЕ и влиянието им върху оценката за КЖ (Marson и с., 2007). В репрезентативно проучване за дългосрочно психосоциално проследяване на пациенти с Е с начало в детска възраст, пациентите в ремисия, приемащи АЕМ са с по-ниски резултати за КЖ, сравнени с пациентите, които вече са без медикаментозно лечение (Sillanpaa и с., 2004). В друго проучване при 195 нехоспитализирани, последователно включени пациента, при което са приложени валидирани въпросници за оценка на КЖ (QOLIE-89), за токсични ефекти на АЕМ (AEP) и за депресия (BDI), токсичните ефекти на АЕМ са били най-силният предиктор за КЖ, дори след корелация с възрастта, пола, наличието на депресия и честотата на ЕП. Депресивната симптоматика също е корелирала с КЖ, докато честотата на ЕП – в по-малка степен (Gilliam, 2002). Поносимостта към провежданото АЕЛ и съобщените от пациентите НЛЕ, са свързани с КЖ, особено при пациенти с ФРЕ (Beghi и с., 2005, Picot и с., 2004). Elsharkawy et al. показват, че влиянието на поносимостта към медикаментите върху общия резултат от QOLIE-31 и неговите субскали, специално при пациенти с ФРЕ, е значително по-висока в сравнение с влиянието на ефикасността от терапията, за разлика от показаното в други изследвания (Elsharkawy и с., 2012).

Пациентите с неуспешно лечение само с един АЕМ, в сравнение с пациентите с анамнеза за неуспешно лечение с повече антиконвулсанти, са с по-лек лекарствен режим, по-малко тежки форми на Е, вероятно по-малко коморбидни състояния, и вероятно по-добър отговор при последваща промяна в терапията; те са с по-добра прогноза и с повече очаквания за достигане на пълен контрол на пристъпите, което може да повлияе усещането им за по-добро КЖ (Schiller и с., 2008). При пациенти с ФРЕ, АЕМ се назначават във високи дози и като комбинирано лечение, и степента на токсичност е важен фактор при оценката на КЖ (Gilliam и с., 2004, Perucca P. и с., 2009, Szaflarski и с., 2006). Въпреки че е известно, че възрастта при пациенти с Е влошава оценката за КЖ (McLaughlin и с., 2008), при друго проучване, включващо 99 пациента с ФРЕ не е установено негативно повлияване на оценката на КЖ от възрастта (Szaflarski и с., 2006). Налични данни показват важността на разликата в характеристиката на изследваната популация. Не всички симптоми, квалифицирани в AEP, са причинно свързани с АЕМ (Panelli и с., 2007), както е демонстрирано в клинично проучване, при което резултатите от AEP при пациенти с новодиагностицирана Е и ниски дози на АЕМ, не се различават съществено от тези при

нелекувани пациенти (Perucca P. и с., 2011). При клинично проучване върху 103 пациента с монотерапия и добре повлияни ЕП (без пристъпи през последната година) Auriel и съавтори установяват, че НЛЕ повлияват в най-голяма степен КЖ. НЛЕ и професионалната незаетост ($p < 0.0001$ и респективно $p = 0.037$) са водещите фактори за по-ниската оценка на КЖ, докато възрастта, полът, образованието, видът ЕП, възрастта на поява на Е и продължителността на заболяването не са повлияли съществено общата оценка на КЖ. В същото проучване 92 % от пациентите са съобщили поне един страничен ефект от провежданото АЕЛ, най-често свързани с оплаквания от ЦНС, като не е намерена съществена разлика между пациентите приемащи класически и нови АЕМ (Auriel и с., 2009). Предишни проучвания при смесени популации пациенти (както с ФРЕ, така и с добре повлияна Е) показват, че свободата от ЕП е най-важната детерминанта на КЖ (Jacoby и с., 2008, Perucca P. и с., 2009). Пациентите с добре контролирани ЕП често достигат оценка на КЖ подобна на индивидите от общата популация (Leidy и с., 1999, Stavem и с., 2000), като при някои пациенти с добре повлияни пристъпи субективното усещане за здраве е повлияно от коморбидни състояния, особено депресията (Gilliam и с., 2003, Kwon и с., 2011, Park и с., 2010, Taylor и с., 2011). Някои автори (Boylan и с., 2004, Jacoby и с., 2008, Szaflarski и с., 2006), базирайки се на данните от популации пациенти съдържащи групи с добре повлияна Е, повлияването на КЖ от несвързаните с пристъпите фактори е по-важна от честотата и тежестта на пристъпите или от продължителността на заболяването, не са приложими при субгрупи от пациенти с ФРЕ. Въпреки че в много проучвания се изтъква значението на честотата и тежестта на ЕП за оценката на КЖ (Baker и с., 1997, Gilliam, 2002, Johnson и с., 2004, Leidy и с., 1999, Senol и с., 2007), влиянието на психиатричната коморбидност, в частност депресията често са изтъквани като по-важни фактори от тези свързани с ЕП (Gilliam, 2002 ,Gilliam и с., 2004, Lehrner и с., 1999, Park и с., 2010, Suurmeijer и с., 2001, Tracy и с., 2007). Навременното разпознаване и лечение на депресията е от изключителна важност за пациентите с Е, тъй като персистирането и е независим фактор за лошо КЖ, повишен суициден риск, повишени нужди от здравни грижи и повишени разходи (Kanner, 2006). За разлика от психиатричната коморбидност, НЛЕ от АЕЛ като детерминанти на КЖ са изследвани по-малко при пациентите с Е (Jacoby и с., 2008). Ако токсичността на АЕМ е ниска, както е при много пациенти с пълно повлияване на пристъпите от монотерапия, влиянието на НЛЕ върху оценката за КЖ е неколкократно по-ниска от влиянието на психиатричната коморбидност (Kwon и с., 2011). Депресията не само е важен фактор за оценката на КЖ при пациенти с Е (Тодорова-Ненова, 2011), но и често остава недиагностицирана (Gilliam и с., 2004). Сравнението на относителното влияние на НЛЕ и депресията при оценката на КЖ, трябва да се интерпретират внимателно. Въпреки че и двата фактора са интерпретирани като самостоятелни, те не могат да се разглеждат като напълно независими. Първо, депресивните симптоми са добре познати НЛЕ на АЕМ (Boylan и с., 2002). Второ, пациентите с депресия по-често съобщават за НЛЕ от лечението (Kwon и с., 2011). В по-

широк аспект важната роля на депресията при оценката на КЖ не се стеснява само за пациентите с Е, но и при индивидите само с депресивна симптоматика, както и при други неврологични и соматични заболявания, като Паркинсонова болест (Soh и с., 2011), множествена склероза (Paparrigopoulos и с., 2010), онкологични (Rosenstein, 2011) и сърдечни заболявания (Celano и с., 2011), захарен диабет (Roy и с., 2012), заболявания на дихателната система (Tsiligianni и с., 2011).

Използването на стандартизираните инструменти за НЛЕ и връзката им с влошеното КЖ е полезно при тяхното проследяване и подпомага пациента и лекаря при оптимизиране на АЕЛ (Cramer и с., 2011). В някои проучвания се използва крайния резултат от въпросници и скали за оценка на общото влияние на съобщените от пациента НЛЕ върху КЖ на пациентите с Е или върху други показатели за оценка на състоянието им (Silva и с., 2007). Алтернативно пациентът може да оцени общата поносимост и общата ефикасност от провежданото АЕЛ (May и с., 2009). Оценката на пациента, както за общата поносимост, така и за общата ефикасност от АЕЛ, повлияват в значителна степен оценката за КЖ (May и с., 2009). Установяването и редукцията на токсичните ефекти на АЕМ повлиява положително свързаното със здравето КЖ (Gilliam и с., 2004, Uijl и с., 2009). В рандомизирано проучване в САЩ (Gilliam и с., 2004) 62 пациента с висока степен на токсични ефекти от провежданото АЕЛ (резултат от АЕР >45) са разделени произволно на 2 групи: при първата лекарите са имали пълен достъп до попълвания на всяка визита въпросник АЕР, при втората лекарите не са били запознати с резултатите. При следваща визита след 4 месеца, при първата група пациенти е отбелязано значително намаление на НЛЕ в сравнение с втората група, и този ефект е корелирал с подобрено КЖ. Още повече, че резултатите от АЕР са били свързани с 2,8 пъти повече промени в лечението, без влошаване контрола на ЕП (Gilliam и с., 2004). Системното скриниране на НЛЕ с помощта на стандартизирани въпросници спомага за установяването им, насочва при промяната в лечението за тяхното минимизиране и в крайна сметка води до подобряване КЖ на пациентите (Cramer, 2012, Theodor, 2013).

VI.3. Въпросници за оценка на КЖ на пациенти с Е (QOLIE-89)

Въпросникът за КЖ е важен инструмент за оценка при пациенти с хронични заболявания, изискващи дългосрочна терапия. Въпросникът QOLIE-89 е специфичен количествен метод за оценка на свързаното със здравето КЖ на общата популация пациенти с Е (Fitzpatrick и с., 2006). Скалата съдържа 89 въпроса (36 пункта от генеричната скала за оценка качеството на живот SF-36 като общ въпросник, създаден през 1992 г. от JE Ware и CD Sherbourne и 1993 г. от RD Hays, CD Sherbourne и C. Mazel; допълнени са 53 въпроса, специфични за пациенти с Е. Включени са 13 въпроса от т. нар. изследване върху медицински резултати (Medical Outcomes Study), като 5 въпроса първоначално са предназначени за въпросника за хирургично лечение на епилепсията (Epilepsy Surgery Inventory - 55) от 1992 г. Единственият въпрос за цялостна оценка на здравето е адаптиран от съществуваща визуална аналогова скала (1993 г. – J. Brazier,

J. Jones и P. Kind) (Витева, 2010). Останалите 32 въпроса са създадени специално от групата QOLIE и се базират на богат клиничен опит и литературен обзор върху мнения на пациенти за високо КЖ. Съдържа седем субскали от въпросника SF-36 като генерично ядро, свързани с общото функциониране и благосъстояние, което позволява сравнение с пациенти с други заболявания и с общата популация. Допълнителните специфични въпроси позволяват по-детайлно и чувствително сравнение между отделните пациенти с Е. При изследване на 304 пациента с Е и техни близки/приятели от 25 центъра за Е в САЩ (130 мъже и 174 жени), със средна възраст 36 (17-63) години е доказана надеждността и конструктивната валидност на скалата (Baker и с, 1998). Валидността на въпросника е потвърдена от значителна корелациия между групите пациенти, корелации на скалата с честотата на ЕП през последната година, с невропсихологични тестове, с емоционални и когнитивни функции. В следващите години скалата е ревизирана неколкократно (Barbosa и с., 2008, Jacoby и с., 1996, Leidy и с., 1999). При изследване на пациенти с ФРЕ е валидиран български превод на скалата за КЖ QOLIE – 89 от Е. Витева и съавт (Витева, 2010). От оригиналната скала са създадени 2 съкратени въпросника (QOLIE-31 и QOLIE-10). Съществува валидиран български превод на QOLIE-31 от Тодорова-Ненова К. в процеса на изследване на КЖ и депресивни разстройства при Е (Тодорова-Ненова, 2011). QOLIE-10 е извлечение на QOLIE-89, целта е да служи като бърз скринигов метод за ежедневната практика.

VII. Заключение и изводи от литературния обзор

През последните десетилетия, в резултат на напредъка в методологията на клиничните проучвания, системата за контрол на лекарствените средства, познаването на патофизиологичните механизми, стана възможно по-доброто характеризиране профила на нежеланите ефекти на отделните АЕМ. Паралелно бяха открити нови доказателства за рискови фактори при някои специфични НЛЕ и разработени стратегии не само за минимизиране на токсичните ефекти, но и за подобряване на ранното им установяване и лечение. Изяснено е важното значение на НЛЕ като фактор за КЖ на пациентите с Е (Louis, 2009). Поносимостта и безопасността на АЕМ се обсъждат като първостепенни фактори за избора на АЕЛ при отделния пациент (Perucca P. и с., 2012). Въвеждането на 15 нови антиепилептични средства през последните 20 години разшири възможностите при избора на лечение, а подобреният профил на поносимост на някои от тези АЕМ е с положителен ефект при цялостната оценка на терапията (Fattore и с., 2011). Въпреки големия напредък в лечението на Е, все още има много неразрешени области във връзка с НЛЕ. За повечето от АЕМ от II генерация няма достатъчно данни за важни аспекти по отношение на безопасността, напр. за тератогенния риск. За медикаментите въведени през последните години, наличните данни за поносимост са резултат от рандомизирани клинични проучвания, където не са включени пациенти с потенциално висок риск, т.е. те не са достатъчно репрезентативни за рутинната клинична практика (Perucca P.

и с., 2012). Сериозни НЛЕ са открити дълго време след одобрението на АЕМ, напр. причинените от VGB дефекти на зрителното поле са съобщени след 9 годишна постмаркетингова употреба (Wild и с., 2007), а връзката между LTG и асептичния менингит, което предизвика спешно предупреждение от FDA, е съобщена едва в последните години (Simms и с., 2012). Въпреки тези обсъждания, все по-често се използват фармакоепидемиологични проучвания за идентификация на пациенти с висок риск за възникване на специфични НЛЕ. Успешни фармакогенетични изследвания са насочени към установяване на биомаркери за различни аспекти на токсичните ефекти на АЕМ. Този напредък, заедно с последни стратегии за откриване на нови антиепилептични средства, безспорно ще доведе до по-добро лечение на пациентите с Е (Perucca P. и с., 2012).

От прегледа и анализа на литературата можем да направим следните изводи:

Въпреки безспорния напредък в лечението на Е съществуват много неразрешени области по отношение на НЛЕ – механизма на възникването им, връзката на специфичната им изява с конкретния МД на АЕМ, влиянието им върху клиничния ход на заболяването.

В България не съществуват валидирани специфични за Е въпросници и скали за определяне на профила и оценка на тежестта на НЛЕ при прием на АЕМ. Не са изследвани изявата и степента на тежест на НЛЕ спрямо индивидуалната клинична характеристика на пациентите с Е и тяхното лечение, липсва комплексна сравнителна оценка на различията и значимостта им при пациенти с различна степен на повлияване на ЕП.

В литературата липсват достатъчно данни за корелацията между честотата и тежестта на НЛЕ при пациенти с Е и данните от електрофизиологични и невроизобразяващи изследвания (ЕЕГ, КАТ или МРТ на главен мозък).

Не е проучвано детайлно влиянието на НЛЕ при прием на АЕМ върху провежданата терапия: промяна на АЕЛ, възможността за достигане на ефективна дневна доза на АЕМ, съдействие на пациента при провеждане на лечението.

Коморбидните разстройства на настроението, като фактор за субективната оценка на пациентите за изявата и тежестта на НЛЕ от АЕМ, са подложени на анализ в множество чуждестранни публикации и изследвания, като не е анализирано достатъчно разпределението им при пациенти с различна форма на заболяването, както и с различен отговор от АЕЛ.

Доказана е първостепенната роля на определени клинични фактори за КЖ на пациенти с Е - високата пристъпна честота, тежестта на ЕП и давността на заболяването. По-малко внимание е отделено на субективната оценка на пациента за влиянието на системно провежданото лечение върху ежедневието и цялостното му здравословно състояние. Не са изследвани достатъчно факторите, които обуславят влиянието на определени НЛЕ върху различните аспекти на КЖ при пациенти с Е.

.

ГЛАВА 2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

I. ЦЕЛ

Цел на настоящото изследване е да се установи честотата и тежестта на най-често срещаните нежелани лекарствени ефекти при системно лечение с антиепилептични медикаменти, и тяхното влияние върху хода на лечението и качеството на живот при пациенти с епилепсия.

II. ЗАДАЧИ

1. Валидизиране на въпросници за установяване на честотата и тежестта на НЛЕ на АЕМ и определяне на тяхната зависимост от някои социо-демографски фактори.

2. Изследване на вида и степента на изразеност на НЛЕ според етиологията на Е (идиопатична, криптогенна и симптоматична), давността на заболяването и вида и честотата на ЕП.

3. Определяне на връзката между степента на изразеност на НЛЕ и вида, броя и дневната доза на приеманите АЕМ, както и серумните концентрации при лечение с карбамазепин и валпроат.

4. Изясняване на зависимостта между честотата и тежестта на НЛЕ при пациенти с Е и данните от електрофизиологичните и невроизобразяващи изследвания (ЕЕГ, КТ или МРТ на главен мозък).

5. Изследване на влиянието на НЛЕ на АЕМ върху клиничния ход на заболяването и проведената антиепилептична терапия.

6. Определяне на степента на тревожност и депресивност при изследваните пациенти и тяхното влияние върху субективната оценка за тежестта на НЛЕ.

7. Сравнителна оценка на влиянието на определени НЛЕ и други клинични фактори върху различните аспекти на качеството на живот на пациентите с епилепсия.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

I. Контингент

Настоящото проучване обхваща пациенти, хоспитализирани или амбулаторно проследявани в УМБАЛНП „Св. Наум“, гр. София, Клиника по Нервни болести за пароксизмални състояния, II Отделение за епилепсия. При подбора на пациентите съгласно включващите и изключващи критерии за участие в изследването, от селектираните общо 449 болни с уточнена диагноза епилепсия, са включени 131 пациенти. Подборът на пациентите, които отговарят документално на критериите, е осъществен по реда на тяхното представяне в клиниката - по време на стационарно лечение или при явяване за контролен преглед и консултация.

Изследването се проведе в рамките на 2 години (от януари 2013 г. до януари 2015 г.). На първия етап целта беше да се валидизират и апробират българските версии на въпросници за изследване на НЛЕ. За тази цел участие взеха всичките 131 пациента с епилепсия, като 40 от тях след 2 седмици попълниха повторно въпросниците за оценяване на тест-ретест надеждността. Впоследствие изследването продължи с анализ на данните съобразно целта и задачите на изследването.

При подбора на пациентите, включени в проучването, са взети под внимание добрата комуникативност и грамотност, необходими за попълване на въпросниците, както и липсата на умствена изостаналост и когнитивни нарушения в различна степен. Липсата на когнитивни нарушения е установявана със скалата Mini-Mental State Examination (резултат ≥ 28), използван като скринингов тест за общ когнитивен капацитет.

Всички процедури, свързани с проучването, са провеждани в съответствие с изискванията за Добра клинична практика. На всички участници в началото е разяснен дизайнът 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 18 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 като най-често използвани АЕМ.

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, което би повлияло субективната оценка на пациента при попълване на въпросниците. В проучването не са включвани пациенти с хронични соматични заболявания (захарен диабет, астма, сърдечна, бъбречна, чернодробна недостатъчност и др.) с назначено постоянно лечение за придружаващите заболявания.

I.2.3. Психично заболяване, вкл. диагностицирани разстройства на настроението и емоциите, с назначено постоянно лечение, които биха повлияли субективната оценка на пациента при попълване на въпросниците.

I.2.4. Епилептичен пристъп през последните 24 часа преди попълване на въпросниците.

I.3. Основно разпределение на групите пациенти

За целите на проучването клиничният контингент е разпределен по следните признаци:

I.3.1. **вид Е** (етиология) (в съответствие с Международната класификация на епилепсиите от 1989 г.): идиопатична, криптогенна и симптоматична (посттравматична, съдова, след операция за обемен процес, поствъзпалителна, мезиална глиоза) епилепсия.

I.3.2. **вид на ЕП** (в съответствие с Международната класификация на епилептичните пристъпи от 1981 г.): пациенти с ПП, ПП и ВГТКП, ГТКП, ГТКП с МП и/или АбП.

3.3. **средна честота на ЕП** през последните 6 месеца: без пристъпи, пациенти с 1 до 3 пристъпа месечно, пациенти с 4 и повече пристъпа месечно.

I.3.4. **брой приемани АЕМ**: пациенти, приемащи 1, 2, 3 или повече АЕМ.

I.3.5. **вид АЕМ**: CBZ, VPA, OxCBZ, TPM, LEV, LTG, при пациентите с моно- и политерапия.

I.3.6. **дневна доза на АЕМ**.

I.3.7. **серумни концентрации** за приемащите CBZ и VPA.

I.3.8. **вид промени в ЕЕГ**.

I.3.9. **КТ/МРТ находка.**

I.3.10. брой приемани АЕМ/лекарствени комбинации в миналото.

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, възраст, семеен статус, професионална заетост

II.1.1.2. Клинични данни – давност и възраст в началото на епилептичното заболяване, етиология на Е, вид и честота на ЕП, приемани в миналото АЕМ (вид, брой, промяна в

лечението – колко често и по каква причина), настоящо АЕЛ (моно- или политерапия, вид, брой и дневна доза на АЕМ), наличие на НЛЕ при предишно и настоящо АЕЛ, сътрудничество на пациента при предишно и настоящо лечение, наличие на минали и придружаващи заболявания (неврологични, психични и соматични), вредни навици.

II.1.2. Снемане на соматичен и пълен неврологичен статус

II.2. Документален анализ - ретроспективен преглед на медицинска документация (предишни епикризи, етапни епикризи, консултации) с цел изучаване хода на заболяването, резултати от предишно лечение, проведени лабораторни, електрофизиологични и невроизобразяващи изследвания (ЕЕГ, КТ или МРТ на главен мозък).

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.3. Методи за самооценка на пациента

Използвани са 3 стандартизирани, специфични за Е самооценъчни въпросници и Болнична скала за оценка на степента на тревожност и депресивност.

II.3.1. Ливърпулска скала за определяне профила на страничните ефекти (Liverpool Adverse Event Profile (LAEP) - Baker et al. 1994, 1997, 1998) - самооценъчна скала за определяне честотата на страничните ефекти от АЕЛ. Представлява списък с оплаквания през последните 4 седмици, оценявани поотделно по 4-точковата скала на Lickert (1- никога не е проблем, 2- рядко е проблем, 3- понякога е проблем, 4- през цялото време е проблем). Самостоятелното попълване на въпросника изисква около 10 минути. В настоящото изследване е използвана адаптирана и валидирана от нас българска версия с 19 точки LAEP-BG (Приложение №3). Общата оценка е в границите от 19 до 76, като по-високият резултат означава по-чести странични ефекти (Kuzmanova и сътр., 2014).

II.3.2. Скала за оценка на страничните ефекти от антиепилептичното лечение (Assesing SIDe effects in AED treatment (SIDAED) (Приложение №4) - Uijl et al. 2006). Скалата се състои от 46 пункта оплаквания, възможно свързани с АЕЛ, с оценка на тежестта на всеки симптом посредством 4-точковата скала на Lickert (0- няма проблем, 1- леко изразен проблем, 2- умерено изразен проблем, 3- сериозен проблем). Общата оценка е от 0 до 138 точки. Симптомите обхващат 10 категории: „ЦНС“ (4 въпроса), „Поведение/повишена раздразнителност“ (4 въпроса), „Депресивни симптоми“ (4 въпроса), „Когнитивни функции“ (9 въпроса), „Двигателни нарушения и координация“ (6 въпроса), „Зрителни нарушения“ (2 въпроса), „Главоболие“ (2 въпроса), „Козметични и дерматологични оплаквания“ (6 въпроса), „Гастроинтестинални оплаквания“ (6 въпроса), „Сексуалност и менструация“ (3 въпроса) (Uijl и

с., 2006). В настоящото изследване е използвана адаптирана и валидирана от нас българска версия SIDAED-BG с 9 категории и 43 въпроса (Приложение №5) (Kuzmanova и сътр., 2015).

II.3.3. Въпросник за качество на живот при пациенти с епилепсия QOLIE–89 - представлява нозологично специфична скала, утвърдена като инструмент за научно-изследователска дейност. Попълва се едноетапно за около 45 мин. Скалата съдържа 89 въпроса, включени в 17 подскали, в областта на 4 аспекта на здравословното състояние: физическо, психическо и социално здраве, и свързани с епилепсията. Подскалите включват: перцепции за здраве (6 въпроса), цялостно качество на живот (2 въпроса), физически функции (10 въпроса), физически ограничения (5 въпроса), емоционални ограничения (5 въпроса), болка (2 въпроса), работа/шофиране/социална функция (11 въпроса), енергия/умора (4 въпроса), емоционално благополучие (5 въпроса), внимание/концентрация (9 въпроса), обезкуражаване за здравето (2 въпроса), притеснения за пристъпите (5 въпроса), памет (6 въпроса), език (5 въпроса), ефекти на медикаментите (3 въпроса), социална подкрепа (4 въпроса), социална изолация (2 въпроса), промяна в здравето през последната една година (1 въпрос), сексуални взаимоотношения (1 въпрос), общо здраве (1 въпрос). Определянето на качеството на живот става поетапно. Най-напред по специална таблица се изчисляват съответните точки за всеки въпрос от подскалата, резултатите се сумират и сборът се разделя на броя на въпросите. За всяка подскала се получава резултат, който се умножава по определен коефициент на тежест (от 0.02 до 0.08) и така получените 17 трансформирани стойности се сумират и дават крайната стойност за КЖ (от 1 до 100). На всеки етап на обработка на информацията важи правилото, че по-високият резултат определя по-добро КЖ. В настоящия труд е използвана валидирана българска версия на разширената скала QOLIE – 89 от Е. Витева и съавт., 2009 г. (Витева, 2010) (Приложение №6).

II.3.4. Болнична скала за оценка степента на тревожност и депресивност (БСОТД) (Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) е въпросник за определяне наличието на интензивни тревожни и депресивни състояния и едновременно и независимо оценява несоматични симптоми на тревожност и депресия. Скалата съдържа 2 субскали: 7 въпроса за тревожност (HADS-A) и 7 въпроса за депресия (HADS-D). Въпросите с нечетни номера (1,3,5,7,9,11,13) са свързани с тревожни симптоми, а тези с четни номера (2,4,6,8,10,12,14) със симптоми на депресия. Тежестта на всеки въпрос се определя по четирицифрена скала: 0 = не се случва, 1 = леко, 2 = средно, 3 = тежко. Сборът от оценките за всяка субскала е от 0 (без признаци на тревожност и депресия) до 21 (максимално ниво на тревожност и депресия) и определя крайната оценка: 0 – 7 = „не е случай“, т.е. нормално; 8 – 10 = „граничен случай“, т.е. леко; 11+ = „случай“, респ. умерено (11-14) и сериозно (15-21) ниво на тревожност/депресия. В

настоящия труд е използвана валидирана българска версия на БСОТД от П. Маринов, 2013 г (Маринов, 2013) (Приложение №7).

II.4. Сравняване и анализ на клиничните и документални данни, както и на данните от субективната оценка на пациента при групи с различна клинична характеристика на епилептичното заболяване.

II.5. Статистически методи. 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. Вариационен анализ – за оценка на характеристиките на централната тенденция и статистическо разсейване.

II.5.3. Графичен анализ – за визуализация на получените резултати.

II.5.4. Алтернативен анализ – за сравняване на относителни дялове.

II.5.5. Точен тест на Fisher и тест $\chi 2$ за проверка на хипотези за наличие на връзка между категорийни променливи.

II.5.6. Непараметричен тест на Колмогоров-Смирнов – за проверка на разпределение за нормалност.

II.5.7. Непараметричен тест на Mann-Whitney – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.

II.5.8. Еднофакторен дисперсионен анализ ANOVA – за проверка на хипотези за влияние на фактори с повече от две нива.

II.5.9. Непараметричен тест на Kruskal-Wallis – за проверка на хипотези за различие между няколко независими извадки.

II.5.10. Корелационен анализ - за количествена оценка на зависимостта между изследваните признаци (Корелационни коефициенти на Pearson и Spearman).

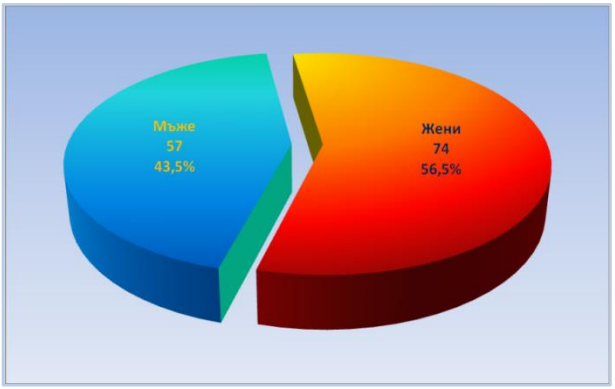
II.5.11. Мултирегресионен анализ за оценка на ефекта на факторите, влияещи върху определени категории. Дадена е и силата на влияние на различните фактори чрез т. нар. бета-коефициенти.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛТАТИ

I. СОЦИОДЕМОГРАФСКА ХАРАКТЕРИСТИКА

I.1. Пол, възраст и семеен статус

В проучването участват 131 пациенти на средна възраст 40,13±13,37 години, от които 57 (43,5%) мъже и 74 (56,5%) жени, във възрастовия диапазон 18-69 години (фиг. 1).



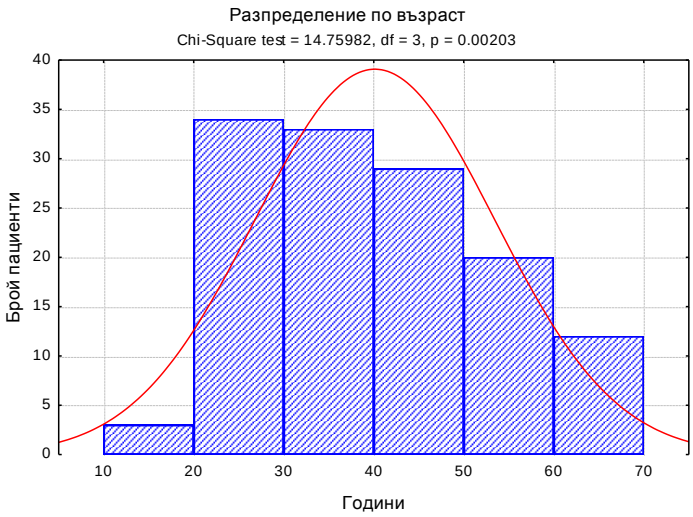
Фигура 1. Разпределение на пациентите по полова принадлежност.

Двата пола са относително равномерно представени със съотношението мъже/ жени 0,77:1. При сравнителната оценка на клиничните показатели на изследваните пациенти не се установяват статистически достоверни полови различия в анализираните основни клинични показатели (Fisher exact test, $p<0.05$) (табл.1).

Таблица 1. Клинични показатели на изследваните пациенти в зависимост от пола (средна стойност и стандартно отклонение (SD)).

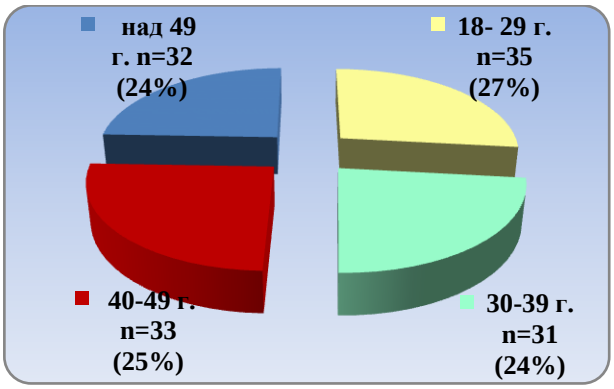
	Жени			**Мъже**		
Показател	Средна стойност	SD	Диапазон	Средна стойност	SD	Диапазон
Възраст [години]	39,5	14,2	18-69	41,0	12,6	21-69
Начало на заболяването [години]	23,4	16,9	1-67	26,0	16,4	3-67
Давност на заболяването[години]	16,1	9,9	1-41	14,9	9,5	2-41
Месечна честота на пристъпите [брой]	2	0,6	1-3	2	0,7	1-3
Брой приемани АЕМ	2	0,8	1-3	2	0,8	1-3

Разпределението на пациентите по възраст е представено на фигура 2.



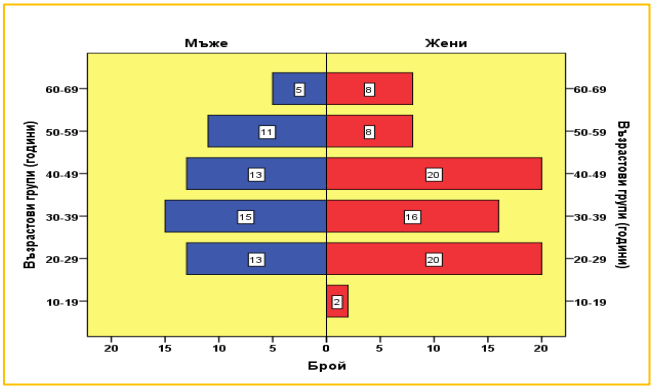
Фигура 2. Разпределение на пациентите по възраст

Най-малък е броя на пациентите на възраст до 20 години (6%). В останалите възрастови групи пациентите са равномерно разпределени (по 24-25% в група), което определя хомогенно разпределение в 4 възрастови групи за сравнение (фиг. 3).



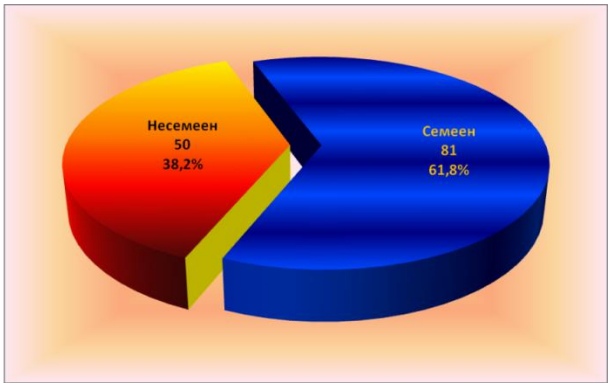
Фигура 3. Разпределение на пациентите по възрастови групи

Възрастовата група с най-голяма численост при мъжете (15) е 30-39 години, следвана от групите 20-29 и 40-49 години с еднакъв брой болни (13); липсват болни във възрастовата група 10-19 години (0). При жените с най-голяма численост с еднакъв брой болни (20) са възрастовите групи 20-29 и 40-49 години, следвана от групата 30-39 години (16), а с най-малък брой болни (2) е групата 10-19 години (фиг. 4).



Фигура 4. Разпределение на пациентите по пол и възрастови групи

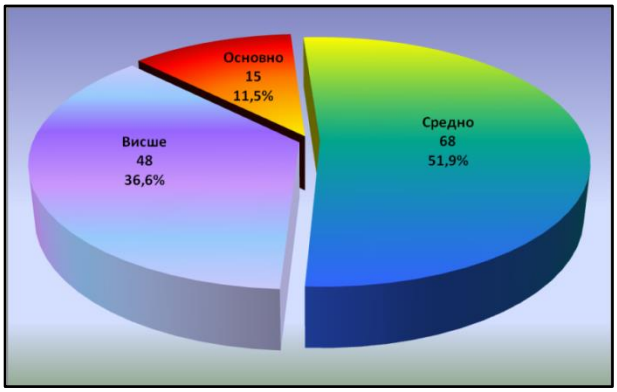
В изследването преобладават семейните пациенти (61,8%) (фиг. 5).



Фигура 5. Разпределение на пациентите по семейно положение

I.2.Образование

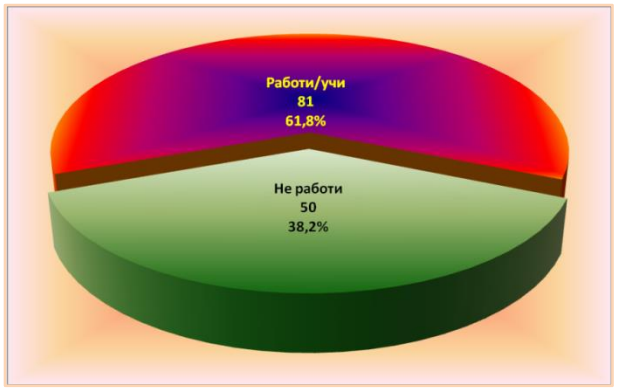
С най-голям относителен дял са пациентите със средно образование (51,9%), следвани от пациентите с висше образовение (36,6%). Най-малък брой са пациентите с основно образование (11,5%) (фиг. 6).



Фигура 6. Разпределение на пациентите по образование

I.3.Трудова или учебна заетост

В изследването преобладават работещите или учещите пациенти (61,8%) спрямо пациентите без трудова или учебна заетост (38,2%) (фиг. 7).



Фигура 7. Разпределение на пациентите по професионална заетост

II. КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА

II.1.Давност и възраст в началото на заболяването

В настоящото проучване участват пациенти на възраст между 18-69 години, за които първата проява на заболяването е диагностицирана в диапазона от 1 до 67 годишна възраст, като пациентите с продължителност на заболяването до 10 години са 31 % от всички изследвани лица. Корелация между възрастта на пациентите и продължителността на заболяването не беше установена (r= 0.038).

Статистически значим вай-висок относителен дял ($p<0.05$) имат пациентите с начало на заболяването между 11 и 25 години, а статистически значимо най-нисък дял (▪$p<0.05$) – участниците, при които заболяването е започнало на повече от 50- годишна възраст (табл. 2).

Таблица 2. Разпределение на пациентите според възрастта в началото на заболяването.

	Брой пациенти (n)	Относителен дял (%)
До 10 години	19	14.5 %
11-25 години	68	51.9% *
26-50 години	31	23.7%
Над 50 години	13	2.3% ▪

Статистически значим вай-висок относителен дял (* $p<0.05$) имат пациентите с продължителност на заболяването 11-20 години (табл. 3).

Таблица 3. Разпределение на пациентите според давността на заболяването.

	Брой пациенти (n)	Относителен дял (%)
До 5 години	22	16.8 %
6-10 години	19	14.5%
11-20 години	53	40.5%*
Над 20 години	37	28.2%

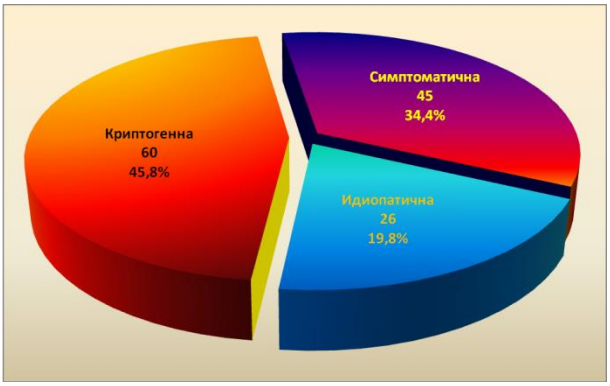
Средната възраст на пациентите в началото на заболяването е 24,52±16,08 години в интервала между 1 и 67 години. Средната давност на заболяването е 15,61±9,45 години в интервала 1 и 41 години (табл. 4).

Таблица 4. Вариационен анализ на възраст в началото и давността на заболяването.

Показател	**n**	**Min**	**Max**	$\overline{X}$	**SD**
Начало на заболяването /години/	131	1	67	24,52	16,08
Давност на заболяването /години/	131	1	41	15,61	9,45

II.2. Вид епилепсия

Определянето на вида епилепсия е в съответствие с Международната класификация на епилепсиите от 1989 г. С най-голям относителен дял са пациентите с криптогенна епилепсия (n=60; 45,8%), следвани от тези със симптоматична (n=45; 34,4%) и идиопатична епилепсия (n=26; 19,8%) (фиг. 8).



Фигура 8. Разпределение на пациентите според вида епилепсия.

II.3. Вид епилептични пристъпи

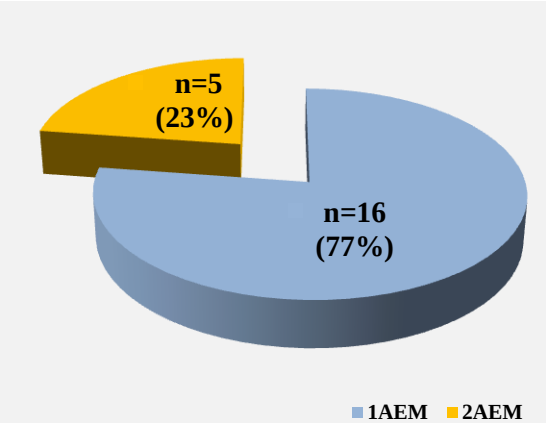
Определянето на ЕП е в съответствие с Международната класификация на епилептичните пристъпи от 1981 г. Най-често срещани (57,3%) са пациентите с ПП и ВГП, следвани от тези с ВГТКП (16%), ГТКП и АбП и/или МП (12,2%), ГТКП (11,5%). Най-малко са пациентите, при които се наблюдават единствено ПП (3%) (табл. 5).

Таблица 5. Разпределение на пациентите по вид епилептични пристъпи.

Вид пристъпи	Брой	%	Sp
Парциални и вторично генерализирани пристъпи	75	57,3	4,2
Вторично генерализирани пристъпи	21	16	2,7
Генерализирани тонично-клонични пристъпи и абсанси и/или МП	16	12,2	2,6
Генерализирани тонично-клонични пристъпи	15	11,5	2,3
Парциални пристъпи	4	3	1,5

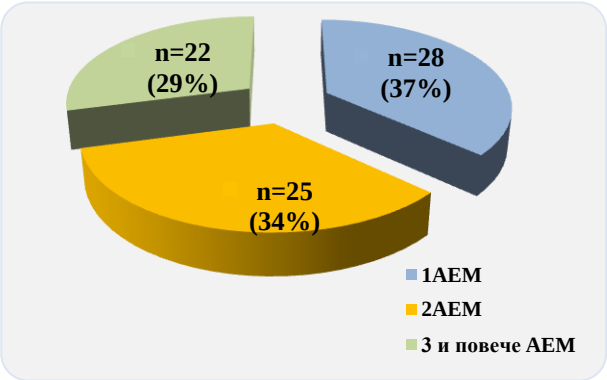
От пациентите, които имат само **парциални пристъпи** (n=4; 3%), 2 са с монотерапия и 2 - с политерапия.

При пациентите, които имат само **вторично генерализирани пристъпи** (n=21; 16%) относителният дял на тези с монотерапия е 16 (77%), приемащите 2 медикамента са 5 (23%), в групата няма участници с 3 и повече АЕМ (фиг. 9).



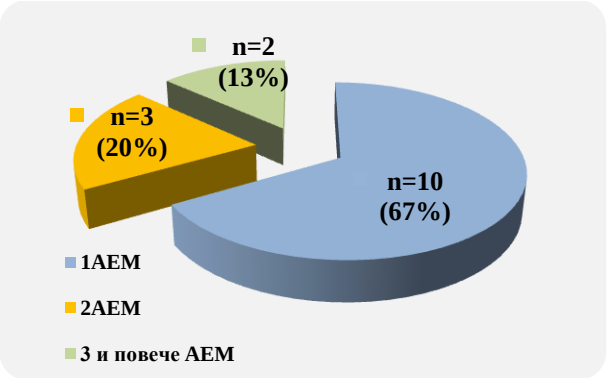
Фигура 9. Разпределение на пациентите с ВГП според броя на приеманите АЕМ.

От пациентите с **ПП и ВГП** (n=75; 57,3%), 28 (37%) са с монотерапия, а участниците приемащи 2 и 3АЕМ са 47 (63%) (фиг. 10).



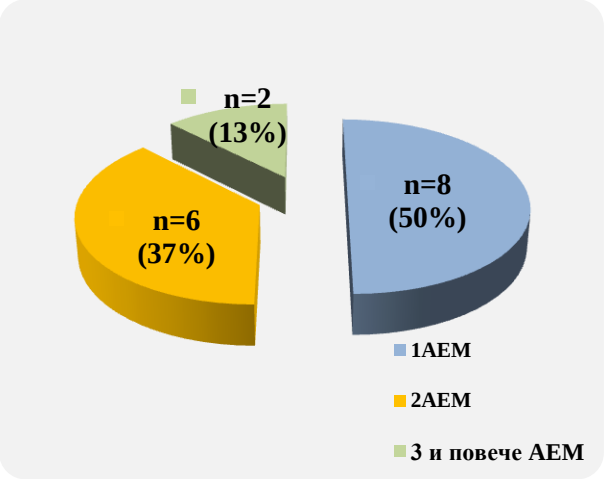
Фигура 10. Разпределение на пациентите с ПП и ВГП според броя на АЕМ.

В групата на участниците, които имат само **генерализирани тонично-клонични пристъпи** (n =15; 11.5%), с монотерапия са 10 пациента (67%), тези с политерапия - 5 (33%) (фиг. 11).



Фигура 11. Разпределение на пациентите с ГТКП според броя на АЕМ.

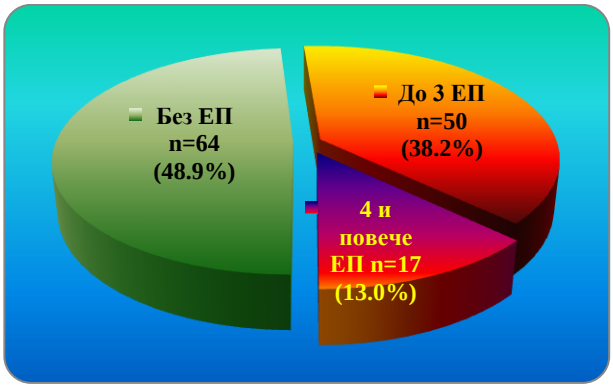
Участниците с **ГП и АбП и/или МП** (n=16; 12,2%) са разпределени поравно между групите с моно- и политерапия – по 8 пациента (50%) (фиг. 12).



Фигура 12. Разпределение на пациентите с ГТКП и АбП и/или МП според броя на АЕМ.

II.4. Месечна честота на епилептичните пристъпи

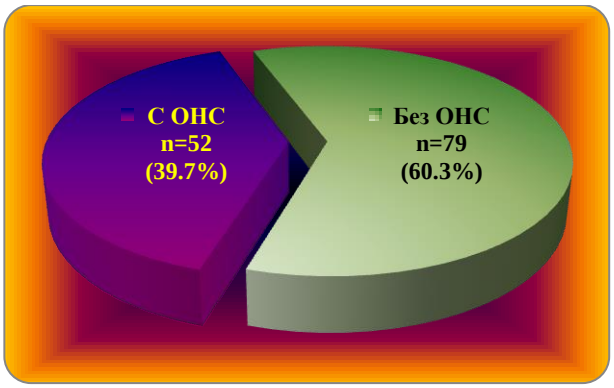
Без пристъпи през последните 6 месеца са 48,9% от пациентите, 38,2% от изследваните болни са имали до 3 пристъпа месечно и 13,0% от пациентите са с 4 и повече пристъпа месечно (фиг. 13).



Фигура 13. Разпределение на пациентите според месечната честота на пристъпите.

II.5. Огнищна неврологична симптоматика

По-голямата част от пациентите са с нормален неврологичен статус - 60,3%, останалите 39,7% са с ОНС (фиг. 14).



Фигура 14. Разпределение на пациентите по неврологичен статус.

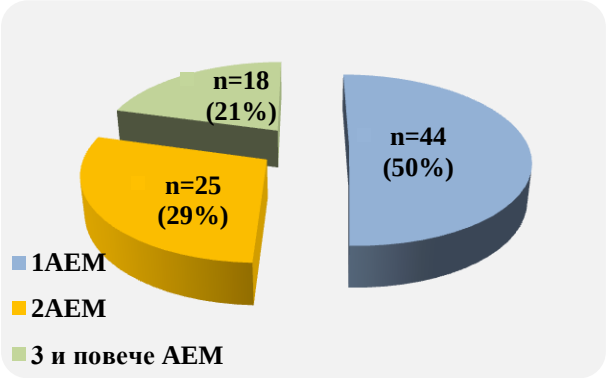
I.6. ЕЕГ находка

Според данните от ЕЕГ от всички участници в изследването най-много са пациентите с дифузни промени (ДП) (n=87; 66%), следвани от дифузни промени и огнищна/пароксизмална активност (ДП и ОА/ПА) - (n=20; 15%), тези с огнищна/пароксизмална активност (ОА/ПА) - (n=16; 12%) и най-малко са пациентите с нормална ЕЕГ (n=8; 7%) (табл. 6).

Таблица 6. Разпределение на пациентите според находката в ЕЕГ.

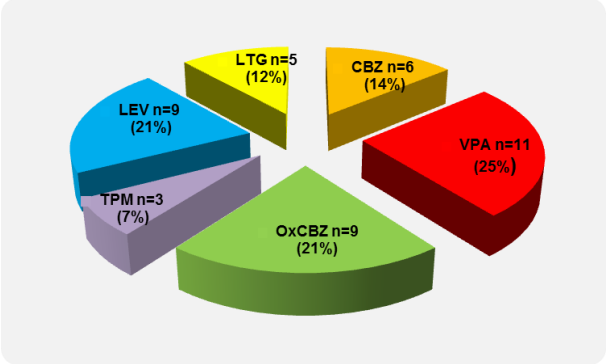
ЕЕГ	Брой	%	Sp
ДП	87	66	2,8
ДП+ОА/ПА	20	15	3,5
ОА/ПА	16	12	2,3
Нормална ЕЕГ	8	7	2,0

При пациентите с **ДП** в ЕЕГ, с най-висок относителен дял са тези с монотерапия - 44 (50%). Пациентите с политерапия са общо 50%, като от тях 25 (29%) приемат 2 медикамента и 18 (21%) - 3 и повече АЕМ (фиг. 15).



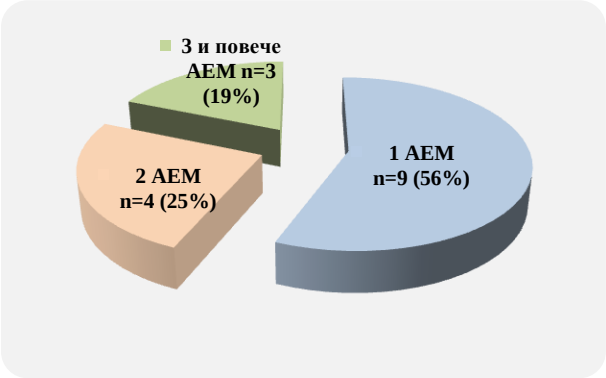
Фигура 15. Разпределение на пациентите с ДП в зависимост от броя приемани АЕМ.

При пациентите с ДП като монотерапия най-често е прилаган VPA (25%), следван от равни групи пациенти с LEV и OxCBZ (21%), CBZ (14%), LTG (12%) и TPM (7%) (фиг. 16).



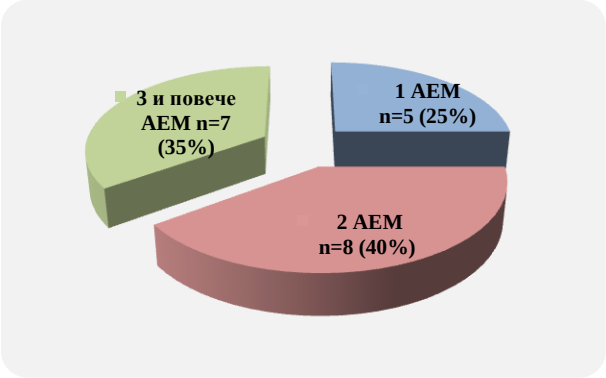
Фигура 16. Разпределение на пациентите с ДП и монотерапия в зависимост от вида АЕМ.

При пациентите с **ОА/ПА** в ЕЕГ (n=16; 12%) с най-висок относителен дял са пациентите с монотерапия 9 (56%). Пациентите с политерапия са 44%, като от тях 4 (25%) приемат 2 медикамента и 3 (19%) - 3 и повече АЕМ (фиг. 17).



Фигура 17. Разпределение на пациентите с ОА/ПА в зависимост от броя приемани АЕМ.

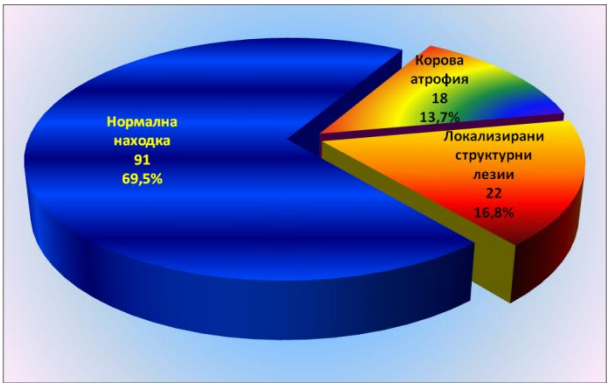
При пациентите с **ДП и ОА/ПА** в ЕЕГ (n=20; 15%) значително преобладават пациентите с политерпия: с най-висок относителен дял са приемащите 2 АЕМ (40%), следвани от тези с 3 и повече АЕМ (35%), пациентите с монотерапия са ¼ от всички (25%) (фиг. 18).



Фигура 18. Разпределение на пациентите с ДП и ОА/ПА в зависимост от броя приемани АЕМ.

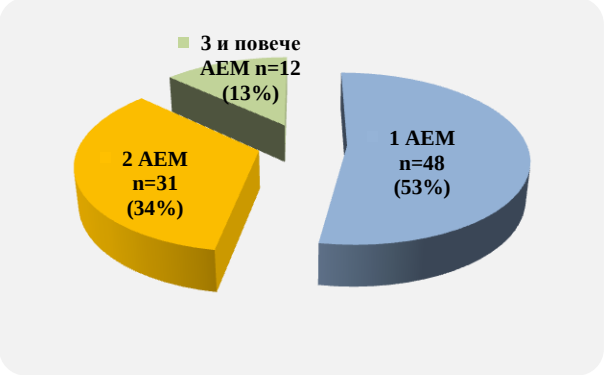
II.7. Невроизобразяващи методи (КТ/МРТ)

При изследваните пациенти над 2/3 (69,5%) са с нормална находка от невроизобразяващите изследвания, по-малък процент от тях (16,8%) са с локализирани патологични промени (постоперативни, постинсултни и посттравматични промени, хипокампална склероза, кортикални малформации и калцификати, арахноидна киста) и най-малко от тях (13,7%) са с корова атрофия в различни дялове на главния мозък (фиг. 19).



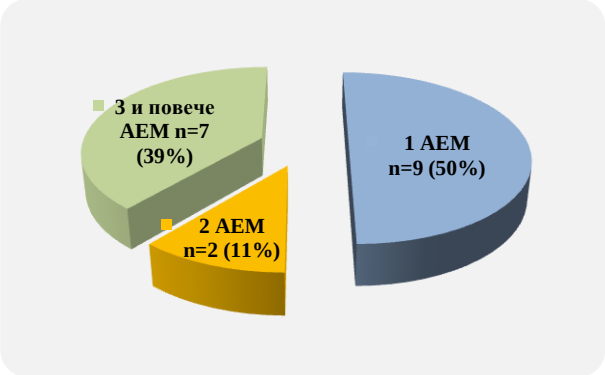
Фигура 19. Разпределение на пациентите според данните от КТ/МРТ.

От изследваните лица с **нормална КТ/МРТ находка** с монотерапия са 48 пациента (53%), пациентите с политерапия са 43 (47%) (фиг.20).



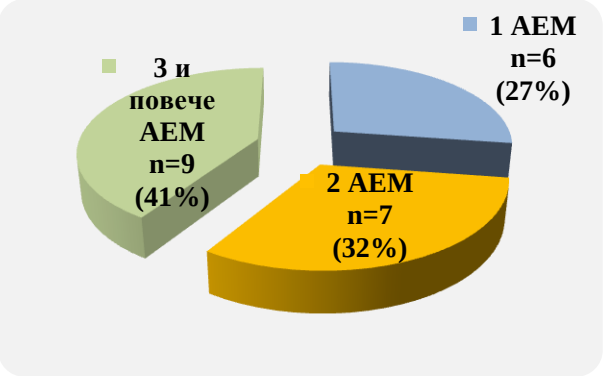
Фигура 20. Разпределение на пациентите с нормална КТ/МРТ находка в зависимост от броя приемани АЕМ.

При пациентите с КТ/МРТ данни за **корова атрофия** в различни дялове на главния мозък, относителният дял на тези с монотерапия е 9 (50%), пациентите приемащи 2 медикамента са 2 (11%), респ.тези с 3 и повече АЕМ - 7 (39%) (фиг. 21).



Фигура 21. Разпределение на пациентите с КТ/МРТ данни за корова атрофия в зависимост от броя приемани АЕМ.

От групата с КТ/МРТ данни за **локализирани патологични промени** в главния мозък с монотерапия са 6 пациента (27%), 16 пациента (73%) са с политерапия (фиг. 22).



Фигура 22. Разпределение на пациентите с КТ/МРТ данни за локализирани патологични промени в зависимост от броя приемани АЕМ.

II.8. Брой приемани АЕМ

С най-голям относителен дял (48,1%) са пациентите, приемащи един АЕМ, следвани от тези с два АЕМ (30,5%). Най-малко са пациентите, лекувани с три и повече АЕМ (21,4)% (табл. 7).

Таблица 7. Разпределение на участниците в проучването по брой АЕМ.

Брой антиепилептични медикаменти	Брой	%	Sp
1	63	48,1	4,4
2	40	30,5	4,0
3 и повече	28	21,4	3,6
Общо	131	100,0	

II.9. Дневна доза на АЕМ

Разпределението на дневните дози на АЕМ са представени на таблица 8.

Таблица 8. Честотно разпределение на приеманите дози при използваните АЕМ.

Антиепилептични медикаменти	Брой	%	Sp
CBZ			
Не приема	110	84,0	3,2
15-17 мг/кг	5	3,8	1,7
18-20 мг/кг	16	12,2	2,9
VPA			
Не приема	80	61,1	4,3
20-22 мг/кг	27	20,6	3,5
23-25 мг/кг	24	18,3	3,4
OxCBZ			
Не приема	89	67,9	4,1
10-25 мг/кг	14	10,7	2,7
26-50 мг/кг	28	21,4	3,6
TPM			
Не приема	105	80,2	3,5
5-7 мг/кг	19	14,5	3,1
8-9 мг/кг	7	5,3	2,0
LEV			
Не приема	78	59,5	4,3
2000-2500 мг	32	24,4	3,8
2500-3000 мг	21	16,0	3,2
LTG			
Не приема	110	84,0	3,2
2-4 мг/кг	10	7,6	2,3
5-8 мг/кг	11	8,4	2,4

Според количеството на приемания АЕМ, дневната доза за всеки медикамент е разделена съответно: CBZ (15-17 мг/кг и 18-20 мг/кг),VPA (20-22 мг/кг и 23-25 мг/кг), OxCBZ (10-25 мг/кг и 26-50 мг/кг), TPM (5-7 мг/кг и 8-9 мг/кг), LEV (2000-2500 мг и 2500-3000 мг) и LTG (2-4 мг/кг и 5-8 мг/кг). За медикаментите CBZ, OxCB и LTG с по-голям относителен дял са пациентите, приемащи по-високи дневни дози, докато при пациентите, лекувани с VPA, TPM и LEV преобладава по-ниската дозировка (табл. 8).

При анализа на **съотношението между броя и дневната доза** на приеманите АЕМ установяваме, че приемът на по-голям брой АЕМ в повечето случаи е свързан с по-високи дози на приеманите лекарства. Тази връзка има сигнификантен характер при CBZ, OxCBZ и LEV (таблици 9, 10 и 11).

Табица. 9. Разпределение на пациентите според броя приемани АЕМ и дозировки на CBZ.
* - наличие на сигнификантна разлика (p<0,05).

CBZ	**Стати-стика**	**Брой АЕМ**			**Общо**
		1	2	3 и повече	
Не приема	Брой	56	35	19	110
	%	88,9	87,5	67,9	84,0
15-17 мг/кг	Брой	4	1	0	5
	%	6,3	2,5	0	3,8
18-20 мг/кг	Брой	3	4	9	16
	%	4,8	10,0	32,1*	12,2
Общо	Брой	63	40	28	131
	%	100,0	100,0	100,0	100,0

Таблица 10. Разпределение на пациентите според броя приемани АЕМ и дозировки на OxCBZ. * - наличие на сигнификантна разлика (p<0,05).

OxCBZ	**Стати-стика**	**Брой АЕМ**			**Общо**
		1	2	3 и повече	
Не приема	Брой	53	22	14	89
	%	84,1	55,0	50,0	67,9
10-25 мг/кг	Брой	4	6	4	14
	%	6,3	15,0	14,3	10,7
26-50 мг/кг	Брой	6	12	10	28
	%	9,5	30,0*	35,7*	21,4
Общо	Брой	63	40	28	131
	%	100,0	100,0	100,0	100,0

Таблица11. Разпределение на пациентите според броя приемани АЕМ и дозировки на LEV. * - наличие на сигнификантна разлика (p<0,05).

LEV	Стати-стика	Брой АЕМ			Общо
		1	2	3 и повече	
Не приема	Брой	50	20	8	78
	%	79,4	50,0	28,6	59,5
2000-2500 мг	Брой	8	16	8	32
	%	12,7	40,0	28,6	24,4
2500-3000 мг	Брой	5	4	12	21
	%	7,9	10,0	42,9*	16,0
Общо	Брой	63	40	28	131
	%	100,0	100,0	100,0	100,0

Приемът на по-голям брой АЕМ не е свързан статистически значимо с по-високи дози на приеманите лекарства за VPA, TPM и LTG (таблици 12, 13 и 14).

Таблица 12. Разпределение на пациентите според броя приемани АЕМ и дозировки на VPA * - наличие на сигнификантна разлика (p<0,05).

VPA	Статистика	Брой АЕМ			Общо
		1	**2**	**3 и повече**	
Не приема	Брой	44	21	15	80
	%	69,8	52,5	53,6	61,1
20-22 мг/кг	Брой	10	10	7	27
	%	15,9	25,0	25,0	20,6
23-25 мг/кг	Брой	9	9	6	24
	%	14,3	22,5	21,4	18,3
Общо	Брой	63	40	28	131
	%	100,0	100,0	100,0	100,0

Таблица 13. Разпределение на пациентите според броя приемани АЕМ и дозировки на TPM.
* - наличие на сигнификантна разлика (p<0,05).

TPM	Статистика	Брой АЕМ			Общо
		1	2	3 и повече	
Не приема	Брой	51	31	18	100
	%	81,0	77,5	64,3	76,3
5-7 мг/кг	Брой	7	6	6	19
	%	11,1	15,0	21,4	14,5
8-9 мг/кг	Брой	5	3	4	12
	%	7,9	7,5	14,3	9,2
Общо	Брой	63	40	28	131
	%	100,0	100,0	100,0	100,0

Таблица 14. Разпределение на участниците в проучването по брой приемани АЕМ и дозировки на LTG * - наличие на сигнификантна разлика (p<0,05).

LTG	Стати-стика	Брой АЕМ			Общо
		1	2	3 и повече	
Не приема	Брой	56	35	19	110
	%	88,9	87,5	67,9	84,0
2-4 мг/кг	Брой	3	3	4	10
	%	4,8	7,5	14,3	7,6
5-8 мг/кг	Брой	4	2	5	11
	%	6,3	5,0	17,9	8,4
Общо	Брой	63	40	28	131
	%	100,0	100,0	100,0	100,0

II.10. Серумни концентрации на CBZ и VPA

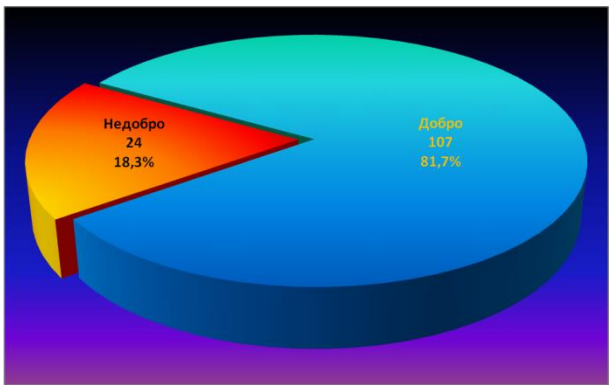
При пациентите лекувани с CBZ и VPA са изследвани серумни концентрации на медикаментите, като резултатите са разделени съответно: CBZ (17-30 микромол/л и 31-51 микромол/л) и VPA (350-500 микромол/л и 501-700 микромол/л). И при двете групи с по-големи относителни дялове са пациентите с по-високи серумни нива на CBZ и VPA (табл. 15).

Таблица 15. Честотно разпределение на серумните нива при CBZ и VPA.

Серумни нива	Брой	%	Sp
CBZ			
Не приема	110	84,0	3,2
17-30 микромол/л	4	3,1	1,5
31-51 микромол/л	17	13,0	2,9
VPA			
Не приема	80	61,1	4,3
350-500 микромол/л	15	11,5	2,8
501-700 микромол/л	36	27,5	3,9

II.11. Съдействие на пациента при лечението (Compliance)

От анализа на съдействието на пациента при лечението (редовен прием на АЕМ, спазване на дозовия режим и режим на живот – липса на сънна депривация, алкохолна и лекарствена злоупотреба и др.) се установява, че в 81,7% от случаите пациентите са оказвали добро съдействие по време на терапевтичния процес (фиг. 23).



Фигура 23. Разпределение на пациентите според съдействието.

II.12. Провеждано в миналото АЕЛ

Спрямо броя на приеманите АЕМ (като моно- и политерапия) при предишно АЕЛ пациентите са разделени в 5 групи: без минало лечение, лекувани с 1, 2, 3, 4 и повече медикаменти/комбинации. С най-голям относителен дял (29,8%) от всички пациенти са тези, лекувани с 1 АЕМ в миналото, следвани от тези с 2 АЕМ (19,8%) и 4 и повече АЕМ (19,1%); най-малък е броят на пациентите, лекувани в миналото с 3 АЕМ (12,2%) (табл. 16).

Таблица 16. Честотно разпределение на пациентите по брой приемани АЕМ в миналото.

Брой АЕМ в миналото	Брой	%	Sp
Без минало лечение	25	19,1	3,4
1	39	29,8	4,0
2	26	19,8	3,5
3	16	12,2	2,9
4 и повече	25	19,1	3,4
Общо	131	100,0	

В групата пациенти с предишно лечение (n=106) разпределението според броя приемани в миналото АЕМ и лекарствени комбинации е следното: 1 медикамент/комбинация – 39 пациента (37,1%), с 2 – 26 пациента (24,8%), с 3 – 16 пациента (14,3%), с 4 и повече АЕМ и лекарствени комбинации – 25 пациента (23,8%).

III. Адаптация и валидизация на използваните въпросници за установяване на нежелани лекарствени ефекти LAEP (LAEP-BG) и SIDAED (SIDAED-BG)

Валидацията на двата въпросника беше извършена според стандартизираните правила за валидизация и превод на въпросници. Пристъпването към валидация беше осъществено след получаване на съгласие от авторите проф. Baker (за скалата LAEP) и проф. Uijl и проф. van Donselaar (за въпросника SIDAED), и беше извършено последователно за двата въпросника. Оригиналният вариант на въпросника SIDAED е на холандски език, но за по-широката му достъпност е публикувана и английска версия, която използвахме при валидацията на

български език При валидизацията участваха всички пациенти (n=131), които попълниха въпросниците. Четиридесет пациента определени по случаен принцип попълниха повторното въпросниците след 4 седмици (ре-тест). Преводът на LAEP и SIDAED на български език се извърши съобразно регламентирана методология на прав и обратен превод: оригиналната английска версия на съответния въпросник беше преведена на български език от двама независими медицински експерти, с много добри познания по английски език и добър опит в адаптирането на клинични тестове. Двата превода бяха сравнени и обсъдени, беше извършена граматическа и семантична езикова адаптация в съответствие с правилата на българския език и беше изготвен вариант на съответния въпросник, който беше подложен на обратен превод от български на английски с помощта на лицензирани преводачи, нямащи достъп до оригиналната английска версия на въпросниците. Съществени смислови разлики между двата превода не бяха установени. Обратният превод и оригиналите бяха отново анализирани от лингвист. С цел идентифициране на проблеми в разбирането, въпросниците първо бяха пилотно приложени при случайна извадка от десет пациенти с епилепсия от клиниката, като пациентите попълваха въпросника в присъствие на лекар. След прецизиране на формулировката на твърденията (айтемите) бяха конструирани окончателените варианти на LAEP-BG и SIDAED-BG, който бяха апробирани в настоящето проучване.

Беше оценена вътрешната съгласуваност и тест-ретест надеждността на двете скали посредством изчисляването на коефициента Cronbach α, и коефициента на вътрешна съгласуваност на айтемите. Според критерия на Nunnally стойност на Cronbach α>0.7 е индикатор за високо ниво на вътрешна съгласуваност и определя висока степен на надеждност (Cronbach LJ, 1951, Gill-Body и с., 2000, Nunnally, 1994). Беше оценена конвергентната и дискриминативната валидност на въпросниците.

III.1. Адаптация и валидизация на LAEP

LAEP е един от най-широко използваните специфични въпросници за оценка на вида и честотата на НЛЕ при прием на АЕМ. Оригиналната скала LAEP съдържа 19 въпроса, с които се оценява честотата на НЛЕ за предходните 4 седмици. При пилотното проучване беше установено, че три от въпросите не се тълкуват еднозначно от пациентите, което наложи промяна в текста за внасяне на яснота в айтемите: "неустойчивост " беше заменена с "нестабилност"; думата "агресия" беше заменена с "чувство на гняв или агресия" и "нервност" беше заменена с "нервност и/или възбуда". Същите експерти, които участваха в предходната фаза обсъдиха направените промени и възприеха за използване окончателния вариант на LAEP-BG (Приложение №3). Всички пациенти попълваха въпросника самостоятелно и не срещнаха проблеми в разбирането на въпросите (не поискаха допълнителни разяснения). Не бяха установени пропуски в попълването на някои от въпросите.

При валидизацията използвахме предложеното от Chen и съавт. (2011 г.) групиране на 19-те въпроса в три функционални групи (подскали): 1. Свързани с ЦНС нежелани ефекти, 2. Несвързани с ЦНС нежелани ефекти и 3. Психиатрични нежелани ефекти. За всяко лице бяха изчислени оценките за подскалите и общата оценка, като сбор от точките на отделните въпроси включени в съответните подскали и в целия въпросник. Подскалата „Свързани с ЦНС нежелани ефекти“ включва 10 въпроса: нестабилност, умора, главоболие, двойно или замъглено зрение, затруднена концентрация, треперене на ръцете, замаяност, сънливост, проблеми с паметта и нарушение на съня, като общата оценка на тази подскала е от 10 до 40 точки. Във втората подскала „Несвързани с ЦНС нежелани ефекти ” са включени 5 въпроса: косопад, кожни проблеми, разстроен стомах, проблеми с устата или венците, наддаване на тегло (обща оценка от 5 до 20 точки); третата подскала „Психиатрични нежелани ефекти” съдържа 4 въпроса: безпокойство, чувство на гняв или агресия, нервност и/или възбуда и депресия (от 4 до 16 точки). Установена беше обща оценката на скалата в границите 19-66 (теоретични граници 19-76). От общо 131 пациенти, 2% имат минимална обща оценка 19 точки, 1% - обща оценка от 66 точки, а 43% от пациентите имат резултат по-висок от 45 точки. За отделните въпроси не беше намерена съществена диспропорция при разпределението на пациентите с най-ниска и най-висока оценка.

III.1.1. Надеждност на LAEP–BG

Коефициент Cronbach α на целия въпросник е 0.86 (>0.7), което определя висока надеждност на оценките. Не бяха установени статистически значими различия в коефицент алфа на Кронбах между LAEP-BG и известните оригинална английска (0.89) (Baker и с., 1994), китайска (0.92) (Chen и с., 2011), испанска (0.84) (Carreno и с., 2009), корейска (0.9) (Park JM, 2012) и португалско-бразилска версии (0.9) (Martins и с., 2009).

В таблица 17 са представени основните показатели отразяващи вътрешната устойчивост и съгласуваност на въпросите в трите подскали на LAEP-BG съгласно групирането на айтемите според Chen.

Таблица 17. Параметри на вътрешната устойчивост и съгласуваност на айтемите от подскалите на LAEP-BG.

ПОДСКАЛИ	Cronbach α	Хомогенност на айтемите	Диапазон на вътрешна съгласуваност на айтемите (ITCC)
Свързани с ЦНС нежелани ефекти	0.85	0.49	0.25-0.69
Несвързани с ЦНС нежелани ефекти	0.71	0.5	0.27-0.59
Психиатрични нежелани ефекти	0.44	0.23	0.11-0.31
Общ бал	0.86	0.47	0.11-0.69

Средните оценки, медианите и стандартните отклонения на отговорите за първото и повторното попълване на въпросника от пациентите, за определяне на т. нар. тест-ретест надеждност на LAEP–BG са представени в таблица 18.

Таблица 18. Средните оценки, медианите, стандартните отклонения и Тест-ретест надеждност (item-scale internal consistency (ICC)) на LAEP–BG.

Айтеми	Медиана (диапазон)	Средна стойност (SD)	ICC
Нестабилност	3 (1-4)	2.47 (1.04)	0.96
Уморяемост	3 (1-4)	2.60 (0.96)	0.94
Безспокойство	3 (1-4)	2.49 (0.96)	0.95
Чувства на гняв или агресия към другите	2 (1-4)	1.94 (0.95)	0.93
Нервност и/или възбуда	2 (1-4)	2.32 (0.89)	0.93
Главоболие	3 (1-4)	2.45 (0.99)	0.95
Косопад	2 (1-4)	1.93 (1.04)	0.90
Проблеми с кожата (напр. акне, обрив)	1 (1-4)	1.66 (0.99)	0.79
Двойно или замъглено зрение	2 (1-4)	2.1 (1.03)	0.91
Стомашно разстройство	1 (1-4)	1.62 (0.74)	0.97
Затруднена концентрация	2 (1-4)	2.37 (0.87)	0.89
Проблеми с устата или венците	1 (1-4)	1.85 (1.08)	0.79
Треперене на ръцете	2 (1-4)	2.34 (1.04)	0.83
Надаване на тегло	2 (1-4)	2.35 (1.15)	0.77
Замаяност	3 (1-4)	2.47 (0.97)	0.94
Сънливост	3 (1-4)	2.55 (1.03)	0.94
Депресия	2 (1-4)	2.02 (0.91)	0.97
Проблеми с паметта	3 (1-4)	2.55 (1.02)	0.93
Нарушение на съня	2 (1-4)	2.15 (1.06)	0.93
Обща оценка	**45 (28-60)**	**47.75 (7.82)**	**0.96**
Неврологични и психиатрични нежелани ефекти	34 (14-49)	32.82 (7.86)	0.93
Несвързани с ЦНС нежелани ефекти	9 (5-20)	9.42 (3.17)	0.91

Стойностите на коефициента Cronbach α за трите подскали са в границите 0,44 - 0,85. Най-ниската стойност е 0,44 отчетена за подскалата “Психиатрични нежелани ефекти”. Най-висока надеждност на оценките се наблюдава в “Свързани с ЦНС нежелани ефекти ” (алфа на Cronbach = 0,85). Беше установена слаба хомогенност на айтемите за подскалата ”Психиатрични нежелани ефекти” (въпросите в нея корелират позитивно помежду си, но средната стойност на корелационните коефициенти е <30). Коефициентът Cronbach α за тази подскала беше <0.7,

което определя нейната ниска вътрешна надеждност. Това наложи прегрупиране на въпросите в две подскали за българската версия на LAEP. Първата подскала обединява "Свързани с ЦНС нежелани ефекти" и "Психиатрични нежелани ефекти" - "Неврологични и психиатрични нежелани ефекти" (14 въпроса, с теоретичен диапазон на оценката от 14 до 56 точки). Втората подскала на въпросника остана без промяна - "Несвързани с ЦНС нежелани ефекти" (5 айтема, с теоретичен диапазон на оценката от 5-20 точки). Двете подскали имат добра вътрешна съгласуваност: коефициентът Cronbach α за подскалата "Неврологични и психиатрични нежелани ефекти" е 0,85 и 0.71 - за " Несвързани с ЦНС нежелани ефекти".

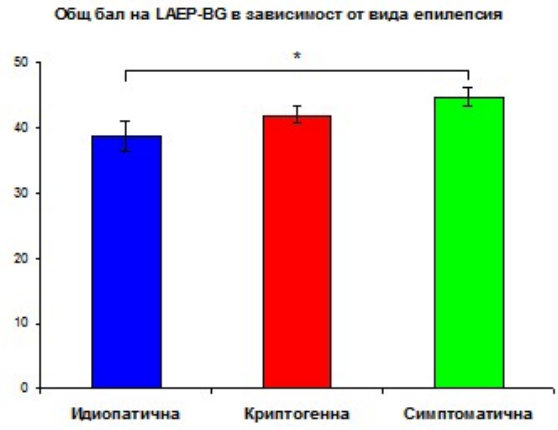
III.1.2. Валидност на LAEP–BG

Беше изследвана конвергентната валидност на LAEP –BG чрез оценка на степента му на корелация с валидиран инструмент, какъвто е теста QOLIE-89 изследващ аспектите на качество на живот на пациенти с епилепсия. Беше установена статистически значимо висока корелация между аналогичните субскали на двата теста (табл. 19).

Таблица 19. Корелация между оценките на подскалите на LAEP–BG и 17-те подскали на QOLIE-89 (n=131), статистическа значимост на корелационните коефициенти на Spearman при степен на значимост;* p<0.05, ** p<0.001; NS – липса на статистическа значимост.

Подскали на QOLIE-89	Неврологични и психиатрични нежелани ефекти	Несвързани с ЦНС нежелани ефекти
Перцепции за здравето	-0,461**	-0,214*
Цялостно качество на живот	-0,411**	-0,265**
Физически функции	-0,534**	-0,219*
Физически ограничения	-0,549**	NS
Емоционални ограничения	-0,437**	NS
Болка	-0,303**	NS
Работа/шофиране/социални функции	-0,574**	NS
Енергия/умора	-0,493**	NS
Емоционално благополучие	-0,521**	NS
Внимание/концентрация	-0,601**	NS
Обезкуражаване за здравето	-0,498**	NS
Притеснения за пристъпите	-0,326**	NS
Памет	-0,491**	NS
Език	-0,432**	NS
Ефекти на медикаментите	-0,388**	NS
Социална подкрепа	-0,204*	NS
Социална изолация	-0,291*	NS
Общо здраве	-0,661**	NS

Дискриминативната валидност на общата оценка на LAEP –BG беше оценена с прилагане на Kruskal-Wallis ANOVA с три поднива на фактора “вид епилепсия” - идиопатична, криптогенна и симптоматична. Беше установен значим ефект на фактора “вид епилепсия” (H (2, 131) = 6,552, p <0.05). С приложения Mann-Whitney U тест бяха установени значими разлика в общите балове на пациентите с идиопатична и симптоматична форма на епилепсия (p <0.05) (фиг. 24).



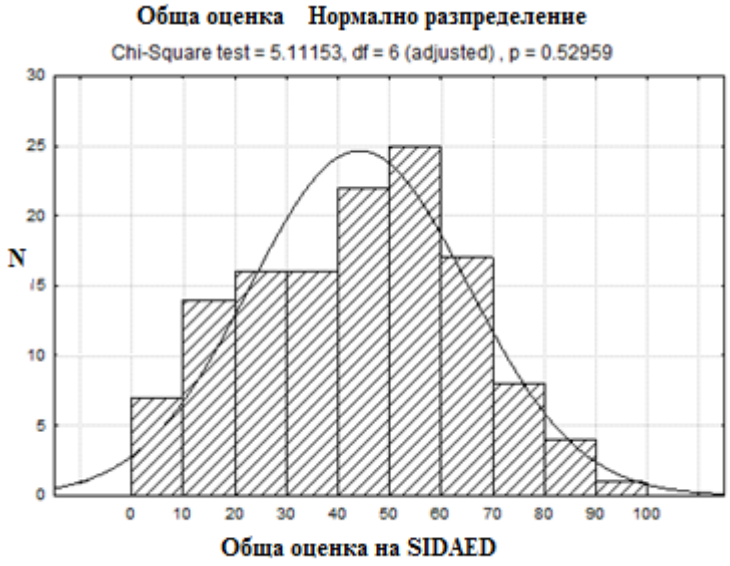
Фигура 24. Обща оценка на LAEP –BG в зависимост от вида епилепсия.

Получените резултати показват, че LAEP -BG има добра дискриминативна валидност и добре дефинира групи пациенти в зависимост от определени клинични параметри, като вида епилепсия. LAEP–BG е с добра възприемчивост, разбираем, кратък и лесен за попълване от пациентите и е първият валидиран въпросник за оценка на НЛЕ при пациенти с Е на български език.

III.2. Адаптация и валидизация на SIDAED

Въпросникът SIDAED е специфичен въпросник за изследване на НЛЕ при прием на АЕМ, препоръчван за оценка на тежестта на страничните ефекти. При проведеното пилотно проучване при случайна извадка от десет пациенти с епилепсия, беше установено, че за по-добро разбиране на въпросите, два от тях трябва да бъдат променени. Първо изразът ‘‘чувство на олекване на главата” трябва да се промени със ‘‘замаяност” и ‘‘правя любов” трябва да се замени със „секс“. Всичките въпроси бяха добре възприети. При валидизацията използвахме 46-те въпроса на скалата, разделени в 10 подскали: „Централна нервна система (ЦНС)“ – въпроси 4, 8, 14, 42; „Поведение/повишена раздразнителност“ – въпроси 9, 12, 16, 30; „Депресивни симптоми“ – въпроси 22, 31, 34, 35; „Когнитивни функции“ – въпроси 3, 6, 7, 10, 13, 15, 20, 29, 33; „Двигателни проблеми и координация“ – въпроси 5, 11, 17, 24, 41, 46; „Зрителни нарушения“ - въпроси 26, 39, „Главоболие“ - 37, 43, „Козметични и дерматологични оплаквания“ – въпроси 1, 25, 27, 38, 40; „Гастроинтестинални оплаквания“ – въпроси 2, 18, 21, 23, 28, 32, 45, „Сексуалност и менструация“ – въпроси 19, 36, 44 (Uijl и с., 2006; Uijl и с.2009)

(Приложение №4). При валидирането на SIDAED-BG, установихме, че въпрос 45 „Често страдам от разстройство на стомаха“, който в оригиналния въпросник е включен в подскалата „Козметични и дерматологични оплаквания“ е свързан изцяло с гастроинтестинални оплаквания, което наложи този въпрос да бъде изключен подскалата „Козметични и дерматологични оплаквания“, и преместен в подскалата "Гастроинтестинални оплаквания". Въпросът ‘‘менструация’’, който е специфичен съобразно половата принадлежност, беше изключен от категорията “Сексуалност и менструация” и тази подскала във въпросника SIDAED-BG беше преименувана в “Сексуалност”, а този въпрос беше оставен да се интерпретира самостоятелно. Пациентите попълваха собственоръчно въпросника в наше присъствие. Тежестта на всяко оплакване беше оценявана с четиристепенната скала на Likert (няма проблем, лек проблем, умерен проблем, сериозен проблем), както е в оригиналния въпросник. Оценката на SIDAED-BG за тежест на НЛЕ от 0 до 129. Не беше установена липсваща информация, с изключение на двата въпроса включени в категорията „Сексуалност“, които не бяха попълнени от 47% от пациентите. Това беше причината тази категория да бъде изключена от анализа на SIDAED-BG (Приложение №5). Разпределението на общата оценка на SIDAED-BG между пациентите е показано на фигура 25.



Фигура 25. Разпределение на общата оценка на въпросника SIDAED-BG.

В таблица 20 са показани средна оценка, стандартно отклонение (SD), медиана, асиметрия на разпределението (skewness) на оценките в подскалите на въпросника.

Таблица 20. Средна оценка, стандартно отклонение (SD), медиана, асиметрия на разпределението, на оценките в подскалите на SIDAED-BG (n=131).

Подскали на SIDAED-BG	Средна оценка (±SD)	Медиана	Асиметрия на разпределе-нието
ЦНС (0-24)	9.76±4.98	10	-0.1
Поведение (повишена раздразнителност) (0-12)	5.13±3.24	5	0.2
Депресивни симптоми (0-12)	3.92±2.49	4	0.43
Когнитивни функции (0-27)	9.5 3±5.56	10	0.31
Двигателни проблеми и координация (0-18)	6.92±4.47	7	0.25
Зрителни нарушения (0-6)	1.94±1.84	2	0.37
Главоболие (0-6)	2.53±1.75	2	0.13
Козметични и дерматологични оплаквания (0-15)	2.63±2.18	2	0.68
Гастроинтестинални оплаквания (0-21)	4.33±3.03	4	0.91
Обща оценка (0-138)	**48.95±23.69**	**50**	**-0.21**

III.2.1.Надеждност на SIDAED-BG

Основните параметри отразяващи вътрешната съгласуваност и тест-ретест надеждността са показани таблица 21.

Таблица 21. Вътрегрупова корелация (IT-TC) , Cronbach α и тест-ретест надеждност (ICC) на поскалите на SIDAED-BG (n=131).

Субскали на SIDAED-BG	Вътрегрупва корелация (IT-TC)	Брой айтеми с ниска вътрешна съгласуваност IT-TC<0.25	Cronbach α	Тест-ретест надеждност ICC (n=40)
ЦНС (0-24)	0.31-0.65		0.81	0.94
Поведение/ повишена раздразнителност (0-12)	0.57-0.67		0.85	0.93
Депресивни симптоми (0-12)	0.4-0.67		0.7	0.89
Когнитивни функции (0-27)	0.56-0.73		0.88	0.98
Двигателни проблеми и координация (0-18)	0.41-0.77		0.82	0.95
Зрителни нарушения	0.56			0.77
Главоболие	0.54			0.81
Козметични и дерматологични проблеми (0-15)	0.13-0.27	25,38,40	0.38	0.81
Гастроинтестинални оплаквания (0-21)	0.19-0.53	32	0.7	0.87
Сексуалност (0-6)	0.17-0.34		0.59	0.84
Обща оценка (0-138)			0.93	0.98

Беше установена умерена корелация на въпросите в съответните субскали, към които се отнасят (r_s>0.3), с изключение на айтемите от подскалите „Козметични и дерматологични оплаквания“, „Гастроинтестинални оплаквания“ и „Сексуалност“, където част от въпросите слабо корелираха с останалите в съответната подскала.

Коефициентът Cronbach α, за цялата скала беше 0.93, което определя висока надеждност на въпросника. Стойностите на Cronbach α са в границите 0.37 до 0.86 (най-нисък за подскалите “Козметични и дерматологични оплаквания” и най-висок за “Когнитивни функции”).

Не бяха установени статистически значими различия между първото и второто попълване на въпросника. Наблюдава се изразена положителна корелация между първото и второто изследване. Интер-клас корелационните коефициенти (ICC) , са високи в границите 0.73 (за “Главоболие”) и 0.98 (за “Когнитивни функции”), което определя висока тест-ретест надеждност на въпросника (табл. 21).

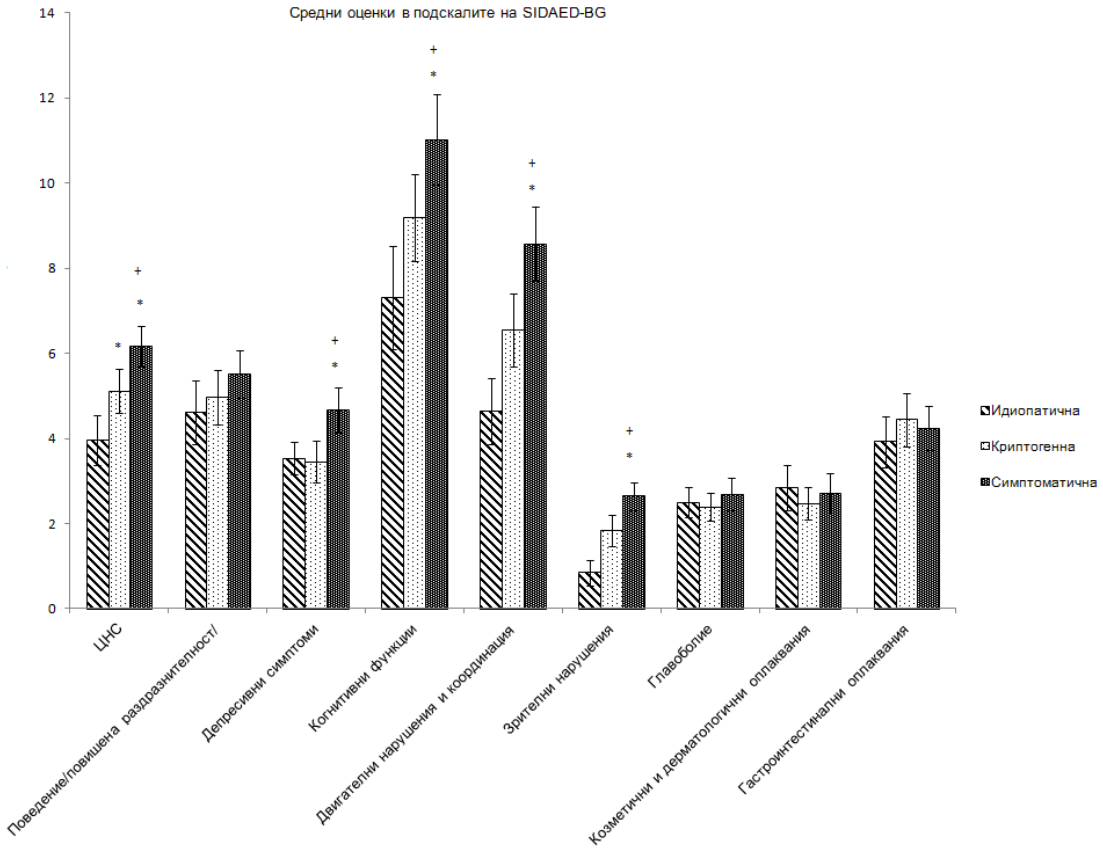
III.2.2. Валидност на SIDAED-BG

Беше изчислена конвергентната валидност на SIDAED-BG, чрез оценка на степента му на корелация с валидизирания срециализиран въпросник QOLIE-89 използван за оценка на качеството на живот на пациенти с епилепсия (Витева, 2010). Беше установена статистически значимо висока корелация между аналогичните субскали на двата теста. Корелацията между общата оценка на SIDAED-BG и подскалата на QOLIE-89 “Общо здраве” беше -0.596. Подскалата на SIDAED-BG “ЦНС” показа най-висока корелация с всички подскали на QOLIE-89, с изключение на “Социална подкрепа” (табл. 22).

QOLIE-89	ЦНС	Поведение/ повишена раздразни-телност	Депресивни симптоми	Когнитивни функции	Двигателни проблеми и координация	Зрителни нарушения	Главоболие	Козметични и дерматологични оплаквания	Гастроин-тестинални оплаквания
Перцепции за здравето	-0.524*	0.424*	-0.419***	-0.445***	-0.433***	-0,374*	-0,293*	-0.311***	-0.451***
Цялостно качество на живот	-0.551*	-0.345***	-0.456***	-0.468***	-0.489***	-0,374*	-0,147	-0.246**	-0.453***
Физически функции	-0.673*	-0.393***	-0.559***	-0.609***	-0.631***	-0,517*	-0,364*	-0.239**	-0.468***
Физически ограничения	-0.671*	-0.494***	-0.576***	-0.554***	-0.561***	-0,489*	-0,448*	-0.236**	-0.471***
Емоционални ограничения	-0.552*	-0.477***	-0.425***	-0.481***	-0.382***	-0,396*	-0,310*	-0.116	-0.265**
Болка	-0.346***	-0.316**	-0.279**	-0.214*	-0.282**	-0,203*	-0,291*	-0.226*	-0.310***
Работа/шофиране/социални функции	-0.561***	-0.512***	-0.414***	-0.505***	-0.477***	-0,384*	-0,227*	-0.301**	-0.398***
Енергия/умора	-0.602***	-0.363***	-0.446***	-0.479***	-0.531***	-0,364*	-0,235*	-0.159	-0.433***
Емоционално благополучие	-0.457***	-0.501***	-0.481***	-0.371***	-0.422***	-0,209*	-0,241*	-0.088	-0.340***
Внимание/концентрация	-0.643***	-0.410***	-0.489***	-0.679***	-0.549***	-0,446*	-0,188*	-0.231**	-0.450***
Обезкуражаване за здравето	-0.541***	-0.414***	-0.490***	-0.614***	-0.502***	-0,397*	-0,156	-0.191	-0.375***
Притеснения за пристъпите	-0.323**	-0.266**	-0.289**	-0.442***	-0.446***	-0,323*	-0,159	-0.167	-0.364***
Памет	-0.552***	-0.353***	-0.370***	-0.623***	-0.478***	-0,364*	-0,151	-0.269**	-0.387***
Език	-0.541***	-0.309**	-0.371***	-0.541***	-0.399***	-0,351*	-0,153	-0.258**	-0.407***
Ефект на медикаментите	-0.348***	-0.352***	-0.196	-0.341***	-0.331***	-0,356*	-0,383*	-0.244*	-0.256**
Социална подкрепа	-0.151	0.022	-0.171	-0.084	-0.195	-0,171	-0,153	-0.115	-0.145
Социална изолация	-0.286**	-0.233**	-0.436***	-0.261**	-0.174	-0,174	-0,075	0.011	-0.170
Общо здраве	-0.761***	-0.561***	-0.613***	-0.692***	-0.643***	-0,513*	-0,395*	-0.301**	-0.544***

Таблица 22. Корелации между оценките на 9-те подскали на SIDAED-BG и 17-те подсали на QOLIE-89 (n=131).
*Статистическа значимост на корелационния коефициент на Spearman – r_s>0.2 - * p<0.05

Дискриминантната валидност на SIDAED–BG изследвахме с прилагане на еднофакторен непараметричен дисперсионен анализ (Kruskal-Wallis ANOVA). Беше оценен ефекта на фактора вид епилепсия с три поднива (идиопатична, криптогенна и симптоматична Е) върху общата оценка и оценките на подскалите на SIDAED–BG. Беше установен статистически значим ефект на общата оценка (H (2, 131) = 8.89, $p<0.05$) и оценките в подскалите „ЦНС“ (H (2,131) =13.4, $p<0.05$), „Депресивни симптоми“ (H (2,131) = 6.58; $p<0.05$), „Когитивни функции“ (H (2,131) =6.67, $p<0.05$), „Двигателни проблеми и координация“ (H (2,131) = 14.07, $p<0.01$). От приложеният post hoc анализ беше установена значима разлика в средните оценки на пациентите с идиопатична епилепсия и тези със симптоматична епилепсия (Mann-Whitney U-test * $p<0.05$), както и между пациентите с криптогенна епилепсия и тези със симптоматична епилепсия (Mann-Whitney U-test + $p<0.05$) за подскалите „ЦНС“, „Депресивни симптоми“, „Когнитивни функции“ и „Двигателни проблеми и координация“ и „Зрителни нарушения” (Фиг. 2). Резултатите показват, че въпросникът SIDAED–BG е с добра дискриминативна валидност по отношение на групите с различен тип Е (фиг. 26).



Фигура 26. Разпределение на стойностите на 9-те подскали на въпросника SIDAED–BG в зависимост от вида епилепсия.

Получените резултати от валидизацията на българските версии на LAEP и SIDAED доказват надеждността и устойчивостта на въпросниците като самооценъчни скали за НЛЕ при прием на АЕМ.

IV. Резултати от въпросниците за установяване на вида, честота и тежестта на НЛЕ

IV.1. Разпределение на отговорите на въпросите от скалите LAEP–BG и SIDAED–BG

За статистическите цели при анализа на резултатите от попълване на въпросниците сме използвали основно 2-те подскали на LAEP–BG за определяне вида и честотата и 9-те категории на SIDAED–BG за определяне тежестта на НЛЕ. Паралелното попълване на двата въпросника дава възможност да анализираме отговорите на пациентите от различни страни (вид, честота и тежест на НЛЕ), като допринася и за по-голямата достоверност на резултатите.

В таблица 23 е представено честотното разпределение на отговорите на въпросите от скалата LAEP–BG. При анализа на разпределението на отговорите на въпросите от скалата LAEP се установява: 1) с „Понякога е било проблем“ е отговаряно най-често на въпросите „Нестабилност“, „Уморяемост“, „Безпокойство“, „Главоболие“, „Затруднена концентрация“, „Треперене на ръцете“, „Замаяност“, „Сънливост и Проблеми с паметта“; 2) с „Никога не е било проблем“ е отговаряно най-често на въпросите „Чувства на гняв или агресия към другите“, „Косопад“, „Проблеми с кожата“, „Двойно или замъглено зрение“, „Стомашно разстройство“, „Проблеми с устата или венците“, „Наддаване на тегло“, „Нарушение на съня“; 3) с „Рядко е било проблем“ е отговаряно най-често на въпросите „Нервност и/или възбуда“, „Депресия“.

При анализа на разпределението на отговорите на скалата SIDAED-BG се установява, че с „Умерен проблем“ е отговаряно най-често на въпросите „Често се чувствам сънлив(а) и ми се спи“, „Трудно ми е да се концентрирам“, „Изморявам се лесно и имам малко енергия“, „Чувствам се развълнуван(а) и неспокоен(йна)“, „Не мога да се концентрирам върху едно и също нещо за дълги периоди от време“, „Често страдам от пристъпи на световъртеж“, „Когато искам да вдигна нещо, ръцете ми започват да треперят“, „Често страдам от главоболие“ и „Често се чувствам замаян(а)“ (табл. 24).

Въпроси	Винаги или често е било проблем		Понякога е било проблем		Рядко е било проблем		Никога не е било проблем	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Нестабилност	22	16.8	50	38.2	27	20.6	32	24.4
Уморяемост	26	19.8	45	34.4	42	32.1	18	13.7
Безпокойство	20	15.3	47	35.9	41	31.3	23	17.6
Чувства на гняв или агресия към другите	9	6.9	28	21.4	40	30.5	54	41.2
Нервност и/или възбуда	16	12.2	31	23.7	63	48.1	21	16.0
Главоболие	20	15.3	47	35.9	36	27.5	28	21.4
Косопад	12	9.2	30	22.9	26	19.8	63	48.1
Проблеми с кожата (напр. акне. обрив)	13	9.9	10	7.6	27	20.6	81	61.8
Двойно или замъглено зрение	11	8.4	43	32.8	25	19.1	52	39.7
Стомашно разстройство	4	3.1	9	6.9	51	38.9	67	51.1
Затруднена концентрация	11	8.4	50	38.2	47	35.9	23	17.6
Проблеми с устата или венците	17	13.0	17	13.0	27	20.6	70	53.4
Треперене на ръцете	20	15.3	40	30.5	35	26.7	36	27.5
Наддаване на тегло	29	22.1	30	22.9	30	22.9	42	32.1
Замаяност	18	13.7	53	40.5	33	25.2	27	20.6
Сънливост	28	21.4	41	31.3	37	28.2	25	19.1
Депресия	10	7.6	25	19.1	53	40.5	43	32.8
Проблеми с паметта	28	21.4	41	31.3	38	29.0	24	18.3
Нарушение на съня	20	15.3	24	18.3	43	32.8	44	33.6

Таблица 23. Честотно разпределение на отговорите на въпросите от скалата LAEP-BG.

Въпроси	Няма проблем		Лек проблем		Умерен проблем		Сериозен проблем	
	n	%	N	%	n	%	n	%
Имам проблеми с венците си	73	55,7	30	22,9	18	13,7	10	7,6
Загубих тегло (отслабнах)	104	79,4	15	11,5	9	6,9	3	2,3
Изпитвам трудности при запомнянето на имена	27	20,6	62	47,3	28	21,4	14	10,7
Често се чувствам сънлив(а) и ми се спи	23	17,6	39	29,8	52	39,7	17	13,0
Понякога трябва да се държа за нещо, за да не падна	52	39,7	40	30,5	21	16,0	18	13,7
Забравям всякакви неща, като например уговорени срещи	39	29,8	54	41,2	27	20,6	11	8,4
Трудно ми е да се концентрирам	14	10,7	51	38,9	54	41,2	12	9,2
Изморявам се лесно и имам малко енергия	24	18,3	39	29,8	42	32,1	26	19,8
Лесно ставам агресивен(на)	48	36,6	38	29,0	33	25,2	12	9,2
Мога да се концентрирам върху нещо само за кратки периоди от време	27	20,6	45	34,4	44	33,6	15	11,5
Постоянно се блъскам в маси, каси на врати и др.	80	61,1	33	25,2	8	6,1	10	7,6
Чувствам се развълнуван(а) и неспокоен(йна)	33	25,2	39	29,8	43	32,8	16	12,2
Забелязвам, че реакцията ми към другите е забавена	59	45,0	50	38,2	17	13,0	5	3,8
Не мога да се концентрирам върху едно и също нещо за дълги периоди от време	29	22,1	39	29,8	53	40,5	10	7,6
Забелязвам че говорът ми е забавен	65	49,6	48	36,6	10	7,6	8	6,1
Постоянно се чувствам под напрежение и съм раздразним(а)	30	22,9	48	36,6	32	24,4	21	16,0
Често страдам от пристъпи на световъртеж	40	30,5	26	19,8	45	34,4	20	15,3
Имам намален апетит	99	75,6	14	10,7	8	6,1	10	7,6
Забелязвам, че понякога ми е трудно да се изразявам	51	38,9	50	38,2	20	15,3	10	7,6
Често ми се гади	53	40,5	59	45,0	13	9,9	6	4,6
Тревожа се по цял ден	43	32,8	58	44,3	24	18,3	6	4,6
Често страдам от диария	103	78,6	22	16,8	3	2,3	3	2,3

Таблица 24. Честотно разпределение на отговорите на въпросите от скалата SIDAED.

Въпроси	Няма проблем		Лек проблем		Умерен проблем		Сериозен проблем	
	n	%	N	%	n	%	n	%
Ръцете ми треперят през цялото време	39	29,8	36	27,5	37	28,2	19	14,5
Имам повишено слюноотделяне	107	81,7	17	13,0	6	4,6	1	0,8
Често страдам от двойно виждане	58	44,3	37	28,2	27	20,6	9	6,9
Страдам от кожни обриви или други кожни проблеми	89	67,9	15	11,5	23	17,6	4	3,1
Наддадох на тегло (напълнях)	48	36,6	30	22,9	32	24,4	21	16,0
Мисля по-бавно, отколкото преди	31	23,7	61	46,6	30	22,9	9	6,9
Лесно се дразня	21	16,0	53	40,5	39	29,8	18	13,7
Чувствам се депресиран и нещастен	41	31,3	58	44,3	25	19,1	7	5,3
Често изхождането ми по голяма нужда е трудно	65	49,6	44	33,6	9	6,9	13	9,9
Трудно ми е да намеря точните думи	45	34,4	66	50,4	11	8,4	9	6,9
Ставам все по-малко и по-малко активен(на)	43	32,8	54	41,2	24	18,3	10	7,6
Не мога да заспя и често лежа буден(на)	47	35,9	51	38,9	21	16,0	12	9,2
Понякога не мога да върша нищо поради главоболие	35	26,7	55	42,0	28	21,4	13	9,9
Страдам от косопад	60	45,8	32	24,4	27	20,6	12	9,2
Зрението ми е замъглено	57	43,5	25	19,1	35	26,7	14	10,7
Растежът на косата ми се е увеличил	115	87,8	12	9,2	2	1,5	2	1,5
Когато искам да вдигна нещо, ръцете ми започват да треперят	43	32,8	35	26,7	43	32,8	10	7,6
Не се чувствам способен(на) да изпълнявам нормално ежедневните си дейности	47	35,9	55	42,0	20	15,3	9	6,9
Често страдам от главоболие	28	21,4	40	30,5	47	35,9	16	12,2
Често страдам от разстройство на стомаха	82	62,6	35	26,7	8	6,1	6	4,6
Често се чувствам замаян(а)	31	23,7	31	23,7	40	30,5	29	22,1

Таблица 24. Честотно разпределение на отговорите на въпросите от скалата SIDAED (продължение).

От възможния диапазон (4-76) средната обща оценка на LAEP–BG при нашите пациенти е 47.75 (SD±7.82); за подскалите „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“ и „Несвързани с ЦНС нежелани ефекти“ средните стойности са съответно 32.82 (SD±7.86) и 9.42 (SD±3.17) (табл. 18).

На таблица 25 е представен вариационен анализ на стойностите на 9-те отделни категории от скалата SIDAED-BG за установяване тежестта на НЛЕ: с най-висока средна стойност са „Когнитивни функции“, следвана от „Двигателни нарушения и координация“, а с най-ниска – „Зрителни нарушения“.

Таблица 25. Вариационен анализ на стойностите на 9-те отделни категории от скалата SIDAED-BG.

Фактори	$\overline{X}$	Me	SD	Min	Max
ЦНС	5,28	6,00	2,73	0	11
Поведение/повишена раздразнителност/	5,14	5,00	3,24	0	12
Депресивни симптоми	3,92	4,00	2,50	0	12
Когнитивни функции	9,53	10,00	5,56	0	24
Двигателни нарушения и координация	6,92	7,00	4,47	0	18
Зрителни нарушения	1,95	2,00	1,85	0	6
Главоболие	2,53	2,00	1,76	0	6
Козметични и дерматологични оплаквания	3,16	3,00	2,50	0	13
Гастроинтестинални оплаквания	3,82	3,00	2,54	0	12

IV.2. Влияние на социодемографските фактори върху самооценката на пациентите за вида, честотата и тежестта на НЛЕ.

За оценка на влиянието на социо-демографските и клинични фактори върху вида и честотата на НЛЕ при лечение с АЕМ беше приложен методът на множествена регресия. Бяха анализирани следните социодемографски фактори: пол, възраст, професионална заетост, образование. Данните от проведения мултирегресионен анализ показват, че изследваните социодемографски показатели повлияват субективната оценка на НЛЕ.

В таблица 26 са представени средните стойности и стандартното отклонение в оценките на нежеланите реакции в зависимост от техните демографски характеристики.

Спрямо половата принадлежност се установяват по-високи средни стойности при жените, както за общата оценка на LAEP, така и за двете подскали.

Таблица 26. Средни стойности и стандартното отклонение оценките на честотата на НЛЕ в зависимост от демографските характеристики.

Демографски характеристики	LAEP –BG "Неврологични и психиатрични нежелани ефекти"	LAEP –BG "Несвързани с ЦНС нежелани ефекти"	LAEP –BG Обща оценка
Възраст [години]			
20-29	28.11±7.9	8.54±2.92	36.65±9.44
30-39	31.84±7.56	10.03±3.55	41.87±9.57
40-49	37.18±7.07	10.18±2.81	47.36±8.49
50-59	34.48±7.93	8.96±3.19	43.44±9.23
Пол			
Жени	33.49±8.53	9.91±3.16	43.41± 9.79
Мъже	31.98±8.71	8.75±2.43	40.73±9.91
Образование			
Основно	37.4±7.87	16.06±4.46	53.47±10.3
Средно	34.23±8.5	18.94±4.5	53.18±11.1
Висше	35.23±7.89	20.0±5.02	55.3±13.1
Професионална заетост			
Работи/учи	31.46±7.8	9.43±3.15	40.89±10.3
Не работи	35.06±8.74	9.36±3.24	38.29±8.75

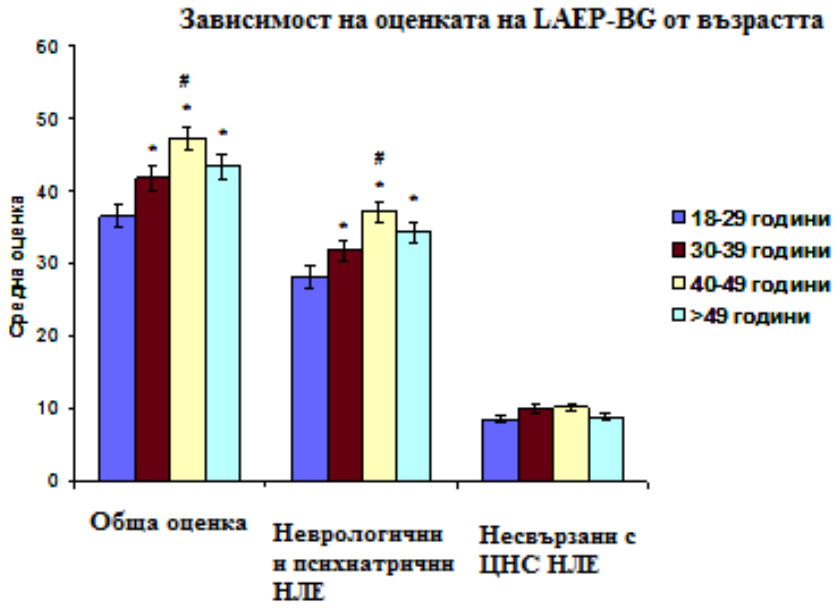
Средните оценки на 9-те категории на скалата SIDAED–BG при жените също са с по-голяма стойност, като за фактора „Козметични и дерматологични оплаквания“ достигат статистическа значимост (табл. 27).

Таблица 27. Зависимост на оценката на SIDAED–BG от пола.

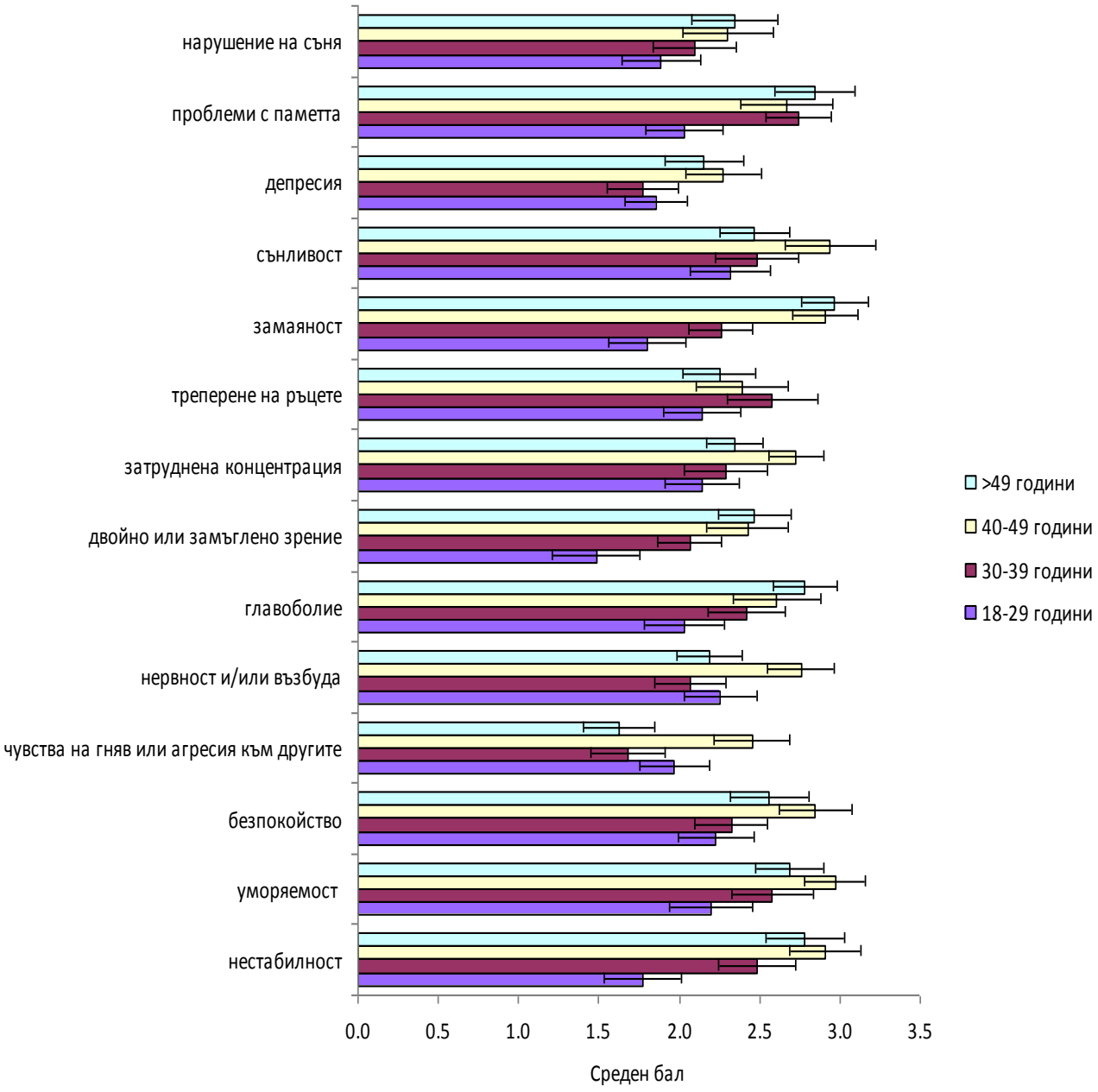
Тежест на НЛЕ	Пол	
	Мъже (57)	Жени (74)
	$\overline{X}$ ±SD	$\overline{X}$ ±SD
ЦНС	5.25±2.7	5.31±2.77
Поведение/повишена раздразнителност/	4.81±3.4	5.39±3.1
Депресивни симптоми	3.86±2.61	3.97±2.42
Когнитивни функции	9.52±5.04	9.53±5.96
Двигателни нарушения и координация	6.72±4.5	7.08±4.48
Зрителни нарушения	1.88±1.96	2.0±1.76
Главоболие	2.17±1.72	2.81±1.74
Козметични и дерматологични оплаквания	1.91±1.78	3.18±2.3*
Гастроинтестинални оплаквания	3.65±2.71	4.31±2.87
Обща оценка	41.65±21.18	45.39±20.76

Беше установен статистически значим ефект на фактора **възраст** (β=0.33. R^2=0.053. p<0.001) върху общата оценка на LAEP –BG и подскалата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“ (β=0.35. R^2=0.053. p<0.001). Не беше установен значим ефект на възрастта върху подскалата „Несвързани с ЦНС нежелани ефекти”. Post-hoc анализът доказва, че нежеланите реакции при пациентите на възраст между 18-29 години са статистически значимо по-неизявени в сравнение с останалите възрастови групи.

Най-изявен ефект на НЛЕ беше установен при пациентите на възраст между 40-49 години в подскалата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти” (Mann-Whitney test U тест. p= 0.001), което рефлектира и върху общата оценка на LAEP –BG (фигури 27 и 28).



Фигура 27. Зависимост на оценката на LAEP–BG от възрастта. * - значими разлики между 18-29 годишните пациенти и останалите възрастови групи; # - значими разлики между 40-49 годишните и останалите възрастови групи; степен на значимост p<0.05.



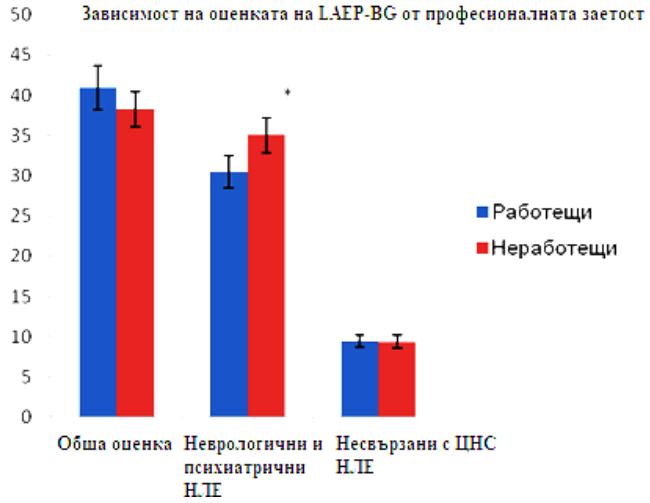
Фигура 28. Разпределение на оценката на въпросите включени в подскалата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти" на LAEP–BG в зависимост от възрастта.

Със скалата SIDAED–BG резултатите са подобни: тежестта на НЛЕ е оценена със значимо по-ниски стойности за повечето категории от най-младата възрастова група; с най-висока обща оценка на въпросника са 40-49 годишните; близки по стойности са по-възрастните от 49 години, като и тук доминират факторите „Когнитивни функции", „ЦНС", „Двигателни нарушения и координация" (табл. 28).

Таблица 28. Зависимост на оценката на SIDAED–BG от възрастта. Статистически значими разлики между 18-29 г. и останалите групи * p<0.05. (Mann-Whitney U test)

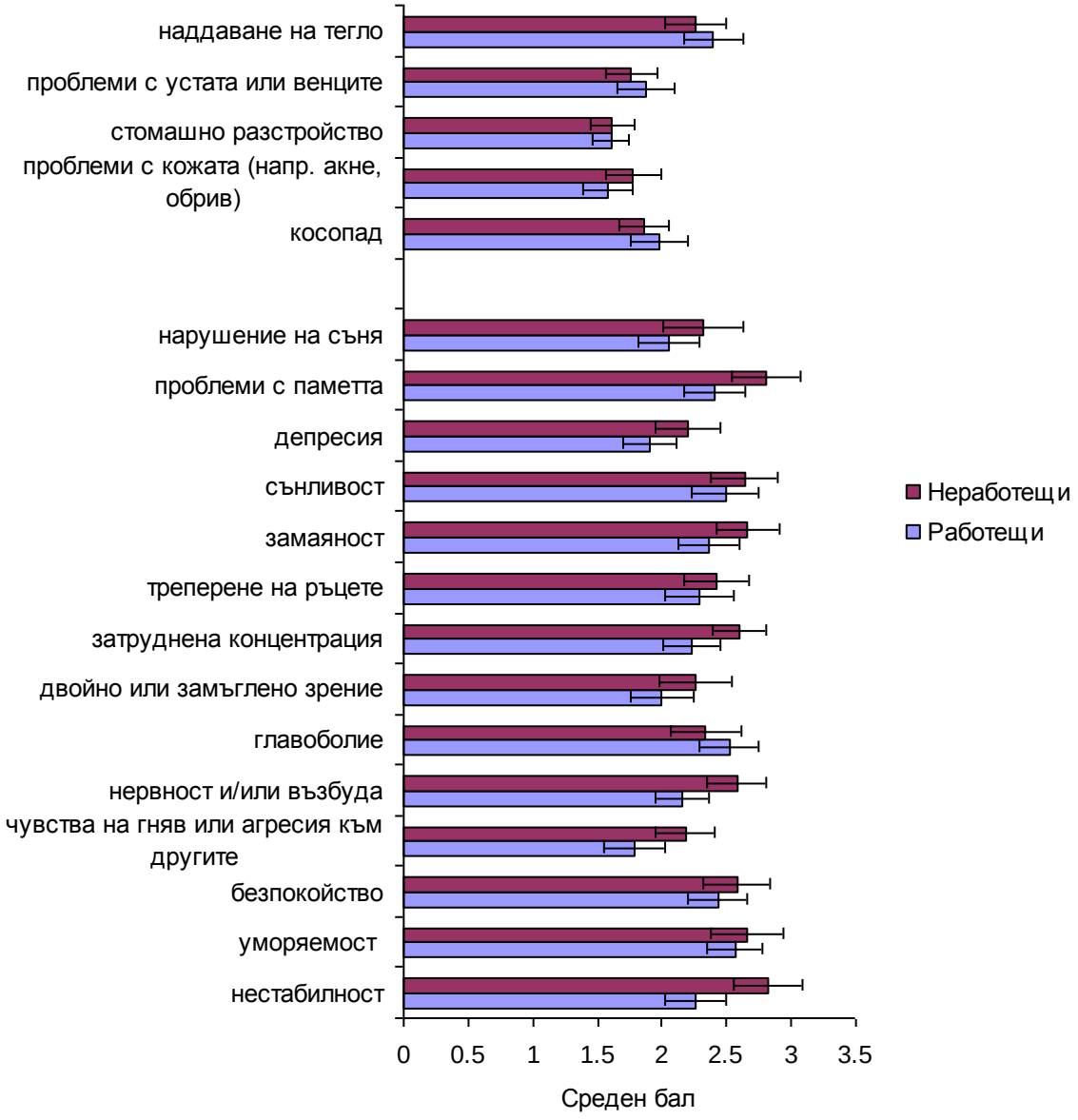
Тежест на НЛЕ	18-29 г. (35)	30-39 г. (30)	40-49 г. (33)	>49 г. (33)
ЦНС	3.71±3.16	5.23±2.26*	5.9±2.35*	6.39±2.12*
Поведение/повишена раздразнителност/	4.66±3.5	4.42±2.9	6.7±3.038*	4.78±2.74
Депресивни симптоми	2.68±2.04	3.39±1.76	4.58±2.29*	5.09±2.88*
Когнитивни функции	6.09±5.01	9.48±4.33*	11.18±4.62*	11.51±5.99*
Двигателни нарушения и координация	3.97±3.17	7.03±3.89*	8.36±3.87*	8.75±4.14*
Зрителни нарушения	1.53±0.8	2.01±1.7	2.3±1.82	2.81±1.67
Главоболие	1.77±1.34	2.45±1.84	2.64±1.87*	3.36±1.31*
Козметични и дерматологични оплаквания	1.82±1.05	2.94±2.35*	3.6±2.41*	2.39±1.93
Гастроинтестинални оплаквания	2.63±2.19	4.22±2.39*	5.48±3.55*	3.88±2.13*
Обща оценка	29.03±18.77	42.74±16.49	52.78±18.95	51.69±19.75

Факторът **професионална заетост** корелира положително с подскалата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“ (β=0.11. R^2=0.017. p<0.05). Беше установено, че неработещите/неучещи пациенти имат по- висока оценка на нежелани реакции в сравнение с работещите/учещи за подскалата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти”. По отношение на подскалата „Несвързани с ЦНС нежелани ефекти” от LAEP –BG и общата оценка на скалата се наблюдава тенденция към нарастване на стойностите при работещите/учещи участници (фиг. 29).



Фигура 29. Зависимост на оценката на LAEP –BG от професионална заетост. * - значими разлики между работещи и неработещи, (Mann Whitney U test при степен на значимост p<0.05).

На фигура 30 е представено разпределение на оценката на въпросите от двете подскали: „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“ (LAEP 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 11, 13, 15, 16, 17, 18, 19) и „Несвързани с ЦНС нежелани ефекти” (LAEP 7, 8, 10, 12, 14) на LAEP –BG в зависимост от професионалната заетост. Беше установена статистически значима разлика с по-висока оценка за неработещите/неучещи пациенти при въпросите „Нестабилност“, „Проблеми с паметта“, „Нервност и/или възбуда“, „Двойно или замъглено зрение“, „Затруднена концентрация“ и „Замаяност“.



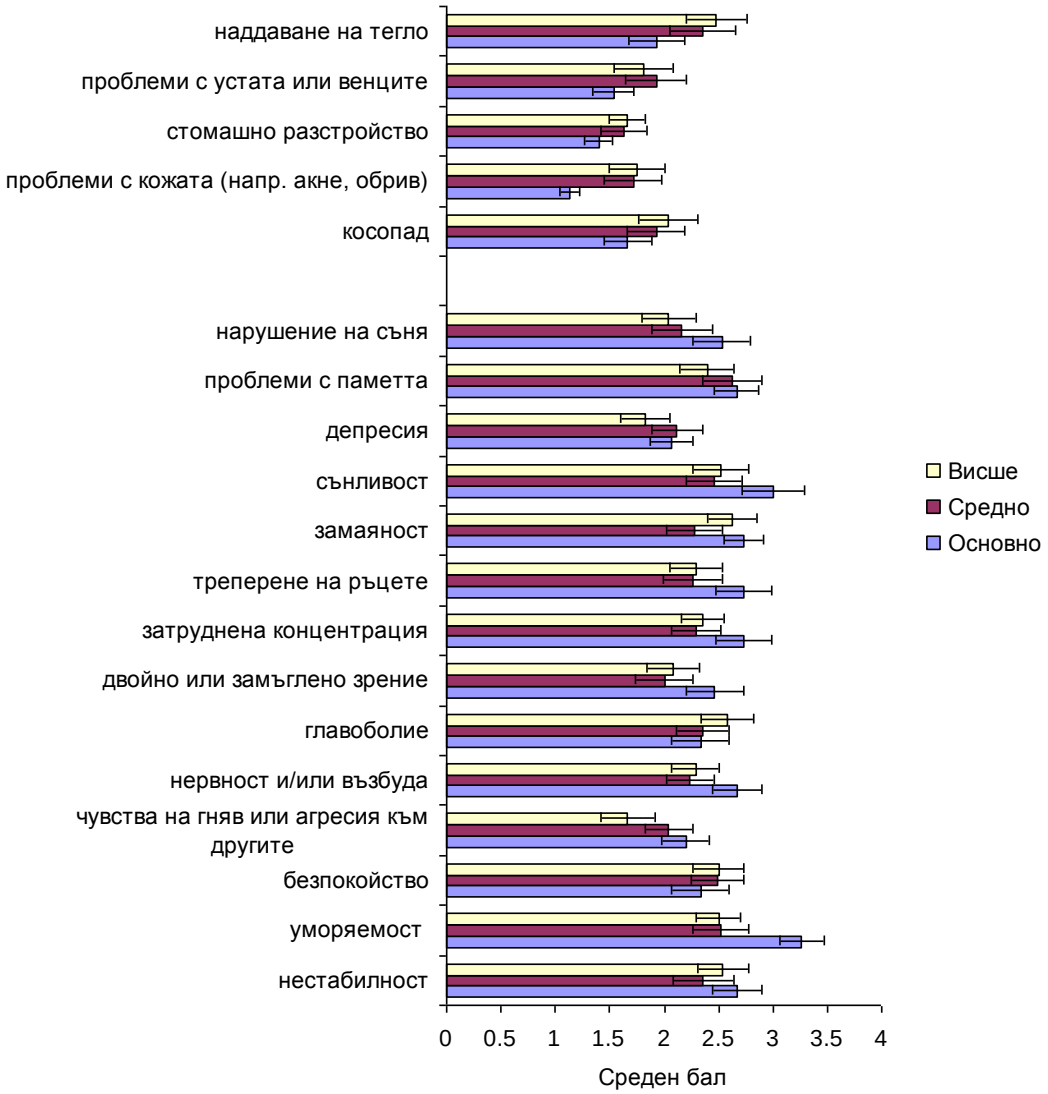
Фигура 30. Разпределение на оценката на въпросите от двете подскали: „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти” и „Несвързани с ЦНС нежелани ефекти” в зависимост от професионалната заетост.

Със скалата SIDAED–BG се установяват статистически значими разлики между групите спрямо професионалната/учебна заетост за подскалите „ЦНС“, „Поведение/повишена раздразнителност“, „Когнитивни функции“, „Двигателни нарушения и координация“, „Козметични и дерматологични оплаквания“ и общата оценка с по-високи стойности за неработещите/неучещите (табл. 29).

Таблица 29. Зависимост на оценката на SIDAED–BG от професионална заетост. * p<0.05 (Mann-Whitney U test)

Тежест на НЛЕ	**Професионална заетост**	
	Работи (81)	Не работи (74)
	$\overline{X}$±SD	$\overline{X}$±SD
ЦНС	4.8±2.53	6.06±2.84*
Поведение/повишена раздразнителност/	4.62±2.95	5.96±3.48*
Депресивни симптоми	3.64±2.41	4.38±2.56
Когнитивни функции	8.55±4.92	11.01±6.12*
Двигателни нарушения и координация	6.24±3.95	8.02±5.01*
Зрителни нарушения	1.93±1.77	1.96±1.96
Главоболие	2.58±1.68	2.46±1.87
Козметични и дерматологични оплаквания	2.98±2.33	2.06±1.75*
Гастроинтестинални оплаквания	4.1±2.93	3.9±2.59
Обща оценка	**41.33±20.06**	**47.7±21.71***

Факторът **степен на образование** корелира положително с подскалата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“ на LAEP –BG (β=0.11. R^2=0.017. p<0.05) На фигура 31 е представено разпределението на средната оценка на въпросите в LAEP–BG в зависимост от **степента на образование**. Наблюдава се по-висока оценка на НЛЕ при пациентите с основно образование за въпросите от подскалата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти” в сравнение с останалите групи, докато при подскалта „Несвързани с ЦНС нежелани ефекти“ тези пациенти показват най-нисък бал в сравнение с останалите две.



Фигура 31. Разпределение на оценката на въпросите от двете подскали на LAEP –BG: „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти" и „Несвързани с ЦНС нежелани ефекти" в зависимост от степента на образование.

На фигура 31 е представено разпределението на средната оценка на въпросите в LAEP–BG в зависимост от **степента на образование**. Наблюдава се по-висока оценка на НЛЕ при пациентите с основно образование за въпросите от подскалата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти" в сравнение с останалите групи, докато при подскалта „Несвързани с ЦНС нежелани ефекти" тези пациенти показват най-нисък бал в сравнение с останалите две.

При изследване на тежестта на НЛЕ се наблюдават отново статистически значими разлики между групата с основно образование и останалите две, за подскалата „Когнитивни функции", „Поведение/повишена раздразнителност", „Козметични и дерматологични оплаквания" и общата оценка (табл. 30).

Таблица 30. Зависимост на оценката на SIDAED–BG от професионална заетост. (Mann-Whitney U test, * p<0.05)

Тежест на НЛЕ	Образование		
	Основно (15)	Средно (68)	Висше (48)
	$\overline{X}$ ±SD	$\overline{X}$ ±SD	$\overline{X}$ ±SD
ЦНС	6.33±2.69	5.11±2.85	5.18±2.54
Поведение/повишена раздразнителност/	6.93±3.21	5.25±3.32*	4.41±2.93*
Депресивни симптоми	4.80±2.67	3.94±2.46	3.62±2.47
Когнитивни функции	10.33±5.7	9.6±5.78*	9.16±5.27
Двигателни нарушения и координация	8.07±3.89	6.55±4.59	7.08±4.49
Зрителни нарушения	2.80±2.07	1.81±1.92	1.87±1.61
Главоболие	2.47±1.5	2.35±1.84	2.81±1.7
Козметични и дерматологични оплаквания	3.87±2.33	2.52±2.04*	2.39±2.23
Гастроинтестинални оплаквания	3.93±2.28	4.0±2.94	4.08±2.8
Обща оценка	51.8±15.86	43.11±23.08*	42.16±18.84*

Факторите пол, професионална заетост и степен на образование показват отрицателна корелация с оценката на подскалата на LAEP –BG "Несвързани с ЦНС нежелани ефекти" ($\beta=-0.18$, $p=0.03$; $\beta=-0.23$, $p=0.03$; $\beta=-0.19$, $p=0.02$).

IV.3. Влияние на клиничните фактори върху самооценката на пациентите за вида, честотата и тежестта на НЛЕ.

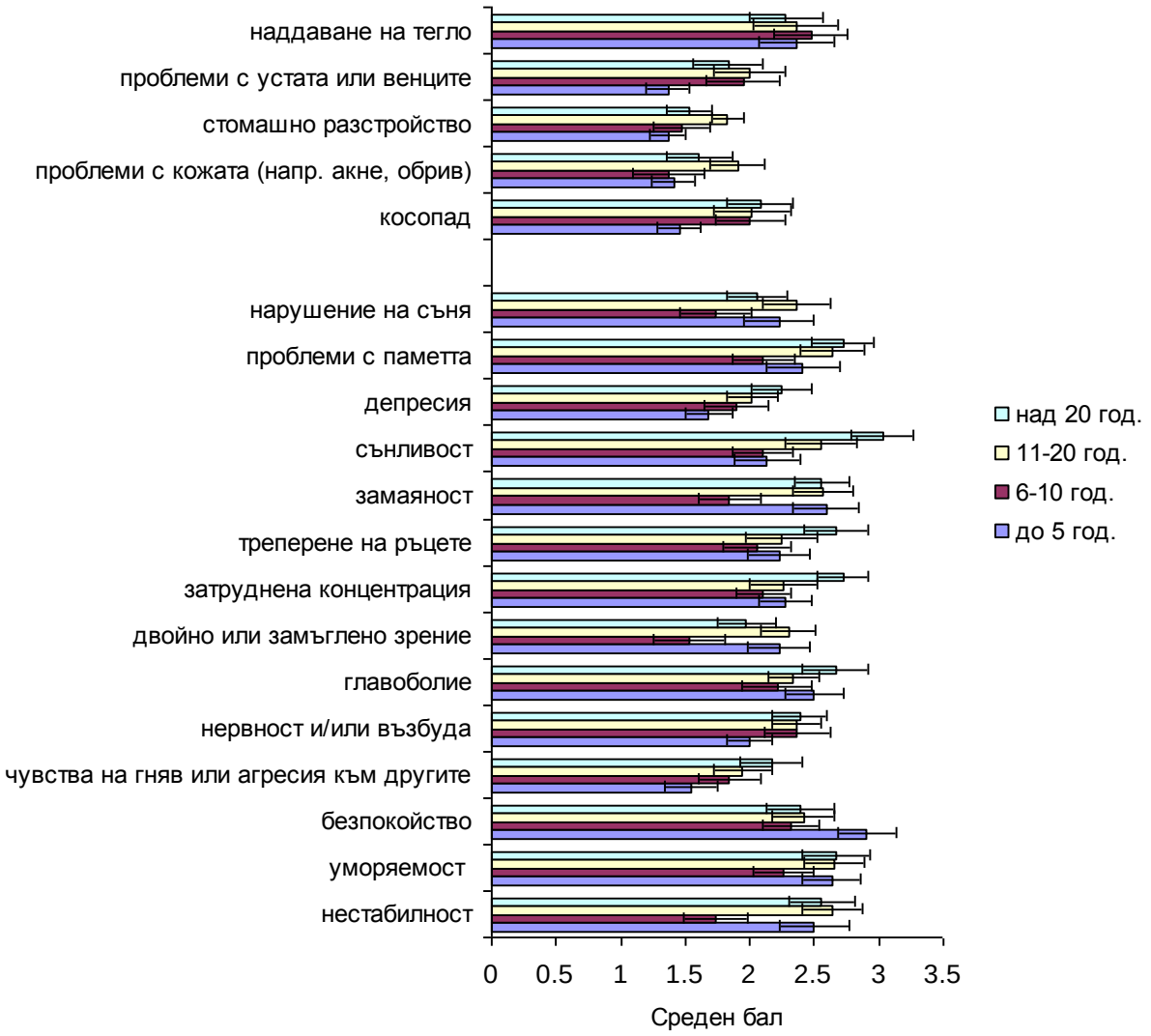
В таблица 31 са представени в обобщен вид оценките на вида и честотата на НЛЕ при прилагане на въпросника LAEP–BG в зависимост от основните клинични показатели.

Таблица 31. Средни стойности и стандартно отклонение в оценките на НЛЕ в зависимост от клинични показатели.

Клинични показатели	LAEP –BG Неврологични и психиатрични нежелани ефекти	LAEP –BG Несвързани с ЦНС нежелани ефекти	LAEP –BG Обща оценка
Вид епилепсия			
идиопатична	29.69±8.7	9.34±3.26	39.03±10.9
криптогенна	32.32±8.42	9.56±3.09	41.88±10.51
симптоматична	34.98±8.09	9.24±3.05	44.22±11.42
Давност на заболяването			
До 5 години	33.18±10.51	7.95±2.1	41.14±10.87
5-10 години	32.84±7.78	9.26±2.74	42.1±9.14
10-20 години	32.77±8.34	10.11±3.49	42.87±10.49
Над 20 години	32.75±7.48	9.33±3.23	42.08±9.22
Начало на заболяването			
Ранно начало до 10г.	31.4±8.6	8.05±2.5	39.47±9.5
10-25г	33.91±7.6	10.07±3.24	43.98±9.02
25-50	30.4±7.81	9.33±3.15	39.734±10.3
Късно начало над 50	35.1±11.9	8.07±2.95	43.08±12.9
Месечна честота на пристъпите			
без пристъпи	29.59±7.86	9.25±3.18	38.84±10.12
до 3 пристъпа	35.68±8.03	9.6±3.03	45.28±9.16
4 и повече пристъпа	36.65±6.36	9.5±2.8	46.11±7.11
Неврологичен статус: Без огнищна симптоматика	31.39±8.5	9.2±3.09	40.59±10.03
С огнищна симптоматика	35.02±7.6	9.73±3.27	44.75±9.25
Брой АЕМ 1 АЕМ	31.87±8.72	8.84±3.01	40.71±10.34
2 АЕМ	32.15±8.59	9.7±3.5	41.85±10.49
3 АЕМ	35.96±8.13	10.82±2.95	46.25±9.09
Съдействие на пациента			
Добро	31.85±8.05	9.46±3.18	41.31±9.98
Недобро	37.21±8.35	9.16±3.15	46.38±8.55

Установява се, че в зависимост от **давността на заболяването** липсват разлики между групите пациенти, както за общата оценка на LAEP–BG, така и за стойностите на двете подскали (Kruskal-Wallis ANOVA).

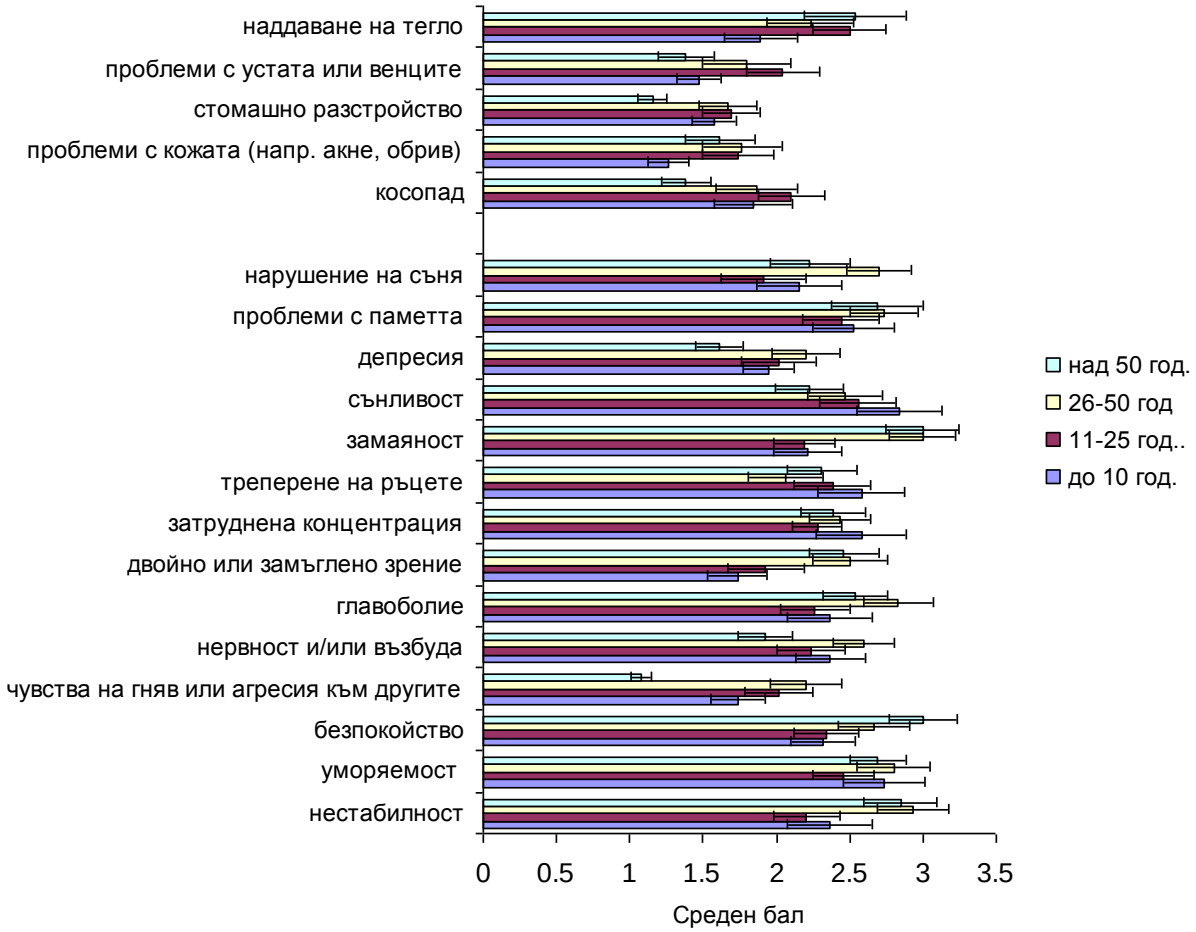
При групата пациенти с над 20 годишна давност на заболяването относително по-високи (без статистическа значимост) са стойностите при оценката на въпросите „Сънливост", „Проблеми с паметта", „Затруднена концентрация" и „Главоболие", а за групата с най-малка давност на заболяването - „Безспокойство" (фиг. 32).



Фигура 32. Разпределение на оценката на въпросите в LAEP–BG в зависимост от давността на заболяването.

Установена е положителна корелация между възрастта и давността на заболяването ($r=0,41$; $p<0.001$).

По отношение на **възрастта в началото на заболяването** се отчитат по-високи стойности за пациените с късно начало на заболяването спрямо тези с ранно начало. Прави впечатление, че при по-възрастните пациенти в началото на заболяването оценките за въпроси „Безспокойство", „Замаяност", „Нестабилност" са с относително по-високи стойности (фиг. 33).



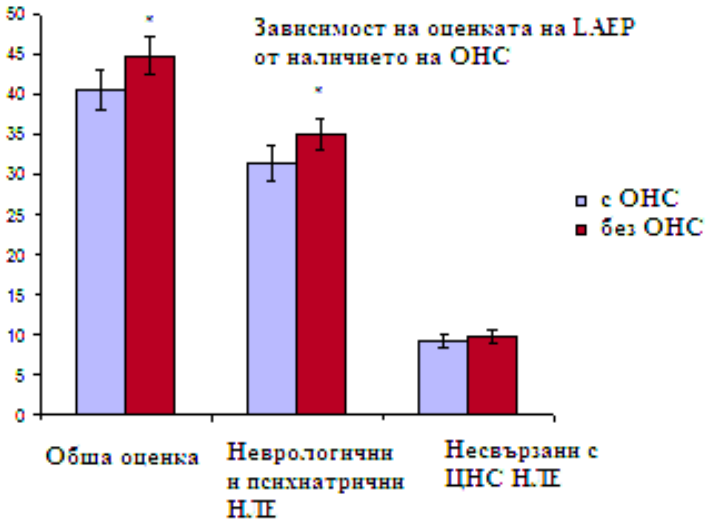
Фигура 33. Разпределение на оценката на въпросите в LAEP–BG в зависимост от възрастта в началото на заболяването.

От анализа на резултатите със скалата SIDAED-BG се установяват правопропорционални статистически достоверни корелации между тежестта на НЛЕ, давността и възрастта в началото на епилептичното заболяване. Освен това: възрастта в началото на заболяването корелира слабо с фактора „Гастроинтестинални оплаквания" и умерено с „ЦНС", „Депресивни симптоми", „Когнитивни функции", „Двигателни нарушения и координация", „Зрителни нарушения" и „Главоболие". Давността на заболяването корелира слабо с „Когнитивни функции", „Двигателни нарушения и координация", „Козметични и дерматологични оплаквания", и умерено с „Гастроинтестинални оплаквания" (табл. 32).

Таблица 32. Корелационни коефициенти между тежестта на НЛЕ и възрастта * - p<0.05, ** - p<0.01, *** - p<0.001.

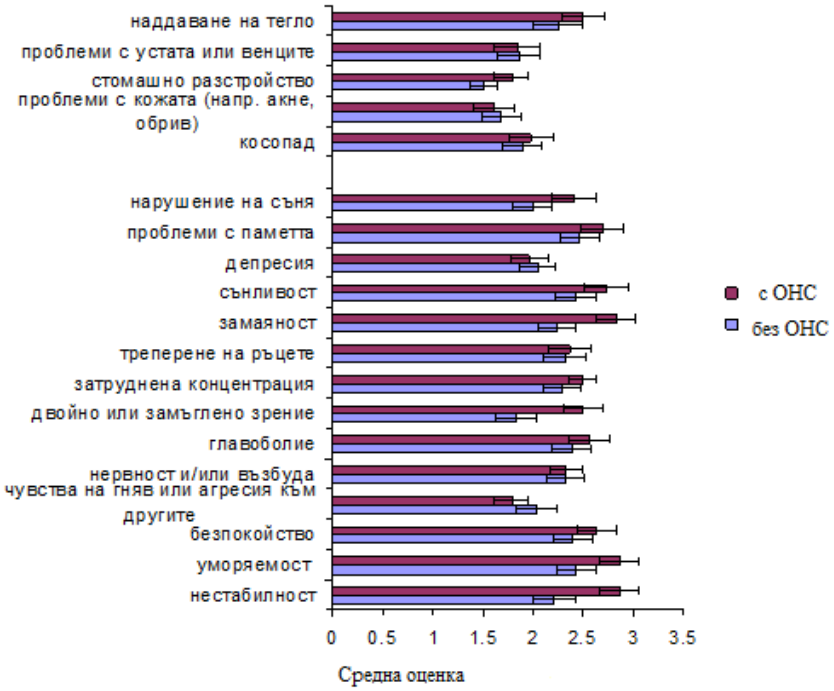
Тежест на НЛЕ	Възраст в началото на заболяването	Давност на епилептичното заболяване
ЦНС	0,375***	0,099
Поведение/повишена раздразнителност/	0,108	-0,008
Депресивни симптоми	0,353***	0,104
Когнитивни функции	0,407***	0,264**
Двигателни нарушения и координация	0,466***	0,195*
Зрителни нарушения	0,417***	0,033
Главоболие	0,348***	0,033
Козметични и дерматологични оплаквания	0,097	0,227**
Гастроинтестинални оплаквания	0,236**	0,307**

В двете подгрупи в зависимост от находката в **неврологичния статус** беше установен значим ефект на фактора "огнищна неврологична симптоматика" (Kruskal-Wallis ANOVA (H (2. 131) = 11. 2. p <0.05)). Пациентите с огнищна симптоматика са със статистически значимо по-високи оценки от тези без огнищна симптоматика по отношение на общата оценка на LAEP–BG (44.75±9.25 спрямо 40.59±10.03) и подскалата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти" (35.02±7.6 спрямо 31.39±8.5) (p<0.05) (фиг. 34).



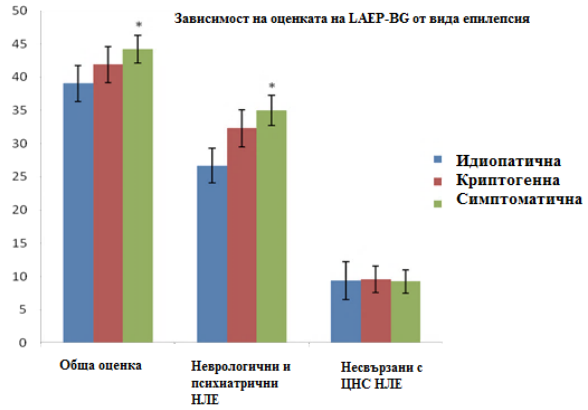
Фигура 34. Зависимост на оценката на LAEP–BG от неврологичния статус. * - значими разлики между групите, при степен на значимост p<0.05.

Субективната оценка на вида и честотата на НЛЕ показва най-голяма тежест за факторите „Уморяемост“, „Нестабилност“, „Замаяност“, „Проблеми с паметта“, „Сънливост“ от подскалата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“ и „Наддаване на тегло“ от подскалата „Несвързани с ЦНС нежелани ефекти“ (фиг. 35).



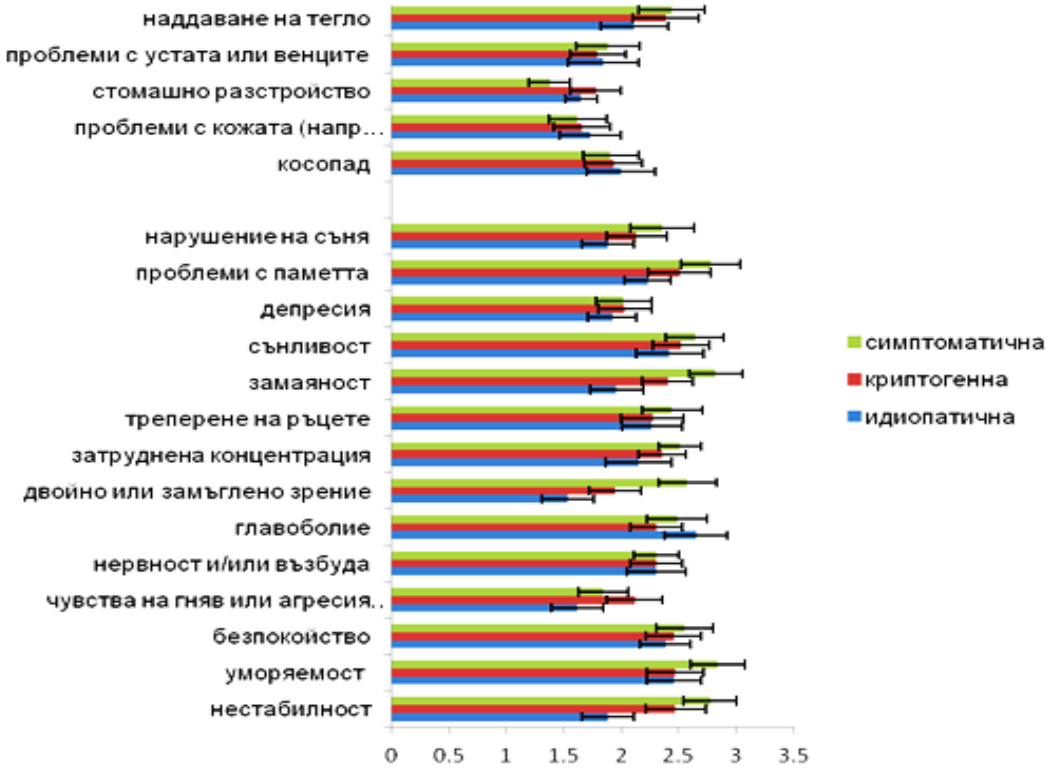
Фигура 35. Разпределение на оценката на въпросите включени в LAEP–BG в зависимост от неврологичния статус.

С въпросника LAEP–BG се установява статистически значим ефект на фактора „**Вид епилепсия**” както за общата оценка на нежеланите реакции (Kruskal-Wallis ANOVA (H (3.131) = 17.03, p= 0.007)), така и за подскалата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти” (Kruskal-Wallis ANOVA (H (3.131)= 31.3. p= 0.001)). Наблюдават се по-високи средни оценки на пациентите с криптогенна и симптоматична Е, както по отношение на общата оценка на НЛЕ, така и за подскалата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти”. Приложеният Post-hoc анализ доказа статистическата значимост за по-ниските оценки на пациентите с идиопатична Е в сравнение с тези със симптоматична Е (Mann Whitney U test, $p<0.05$) (фиг. 36).



Фигура 36. Зависимост на оценката на LAEP–BG от вида Е. * - значими разлики между пациентите с ИЕ и СЕ.

На фигура 37 е представено разпределението на оценката на въпросите в LAEP –BG в зависимост вида епилепсия. В групата със симптоматична епилепсия най-голяма оценка показват въпросите „Уморяемост“, „Замаяност“, „Нестабилност“ и „Проблеми с паметта“ за подскалата „Неврологични и психиатрични неблагоприятни ефекти“. Най-ниска субективна оценка на честотата на НЛЕ е налице за групата с ИЕ при въпросите „Двойно или замъглено зрение“ и „Чувства на гняв или агресия към другите“.



Фигура 37. Разпределение на оценката на въпросите в LAEP–BG в зависимост от вида Е.

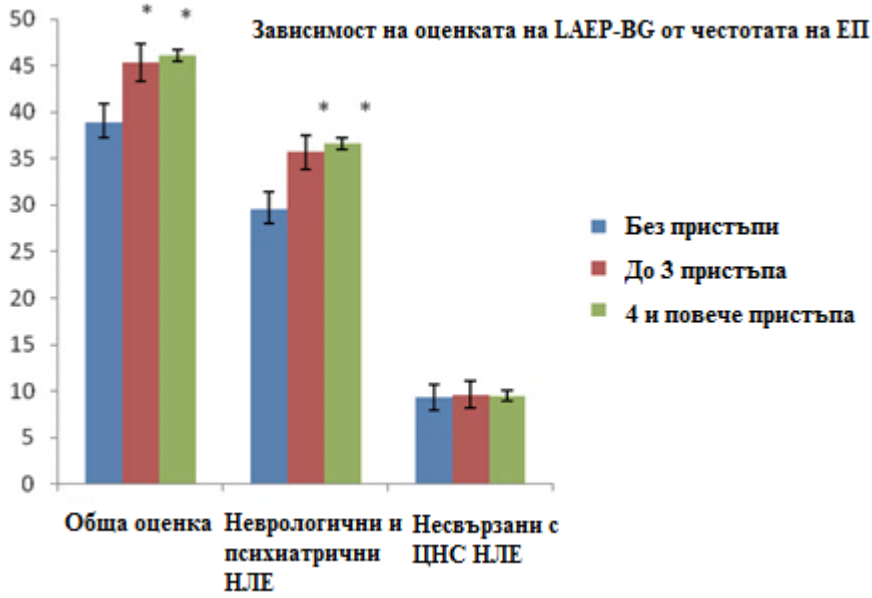
Резултатите от изследването със скалата SIDAED-BG аналогично показват, че наличието на симптоматична епилепсия е свързано със сигнификантно по-високи стойности на факторите „ЦНС“, „Депресивни симптоми“, „Когнитивни функции“, „Двигателни нарушения и координация“ и „Зрителни нарушения“ (табл. 33).

Тежест на НЛЕ	Вид на епилепсията								
	Идиопатична			Криптогенна			Симптоматична		
	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD	N	$\overline{X}$	SD
ЦНС	26	3,96	2,97	60	5,18*	2,66	45	6,18*	2,38
Поведение/повишена раздразнителност/	26	4,62	3,72	60	5,08	3,33	45	5,51	2,83
Депресивни симптоми	26	3,54	1,96	60	3,53	2,48	45	4,67*	2,67
Когнитивни функции	26	7,31	6,10	60	9,37*	5,21	45	11,02*	5,34
Двигателни нарушения и координация	26	4,65	3,88	60	6,67*	4,39	45	8,58*	4,35
Зрителни нарушения	26	0,85	1,49	60	1,90*	1,90	45	2,64*	1,67
Главоболие	26	2,50	1,79	60	2,43	1,62	45	2,69	1,94
Козметични и дерматологични оплаквания	26	3,31	2,80	60	3,02	2,26	45	3,27	2,66
Гастроинтестинални оплаквания	26	3,46	2,69	60	4,07	2,71	45	3,69	2,21

Таблица 33. Честота и тежест на НЛЕ и вида на епилепсията * - наличие на сигнификантна разлика ($p<0,05$).

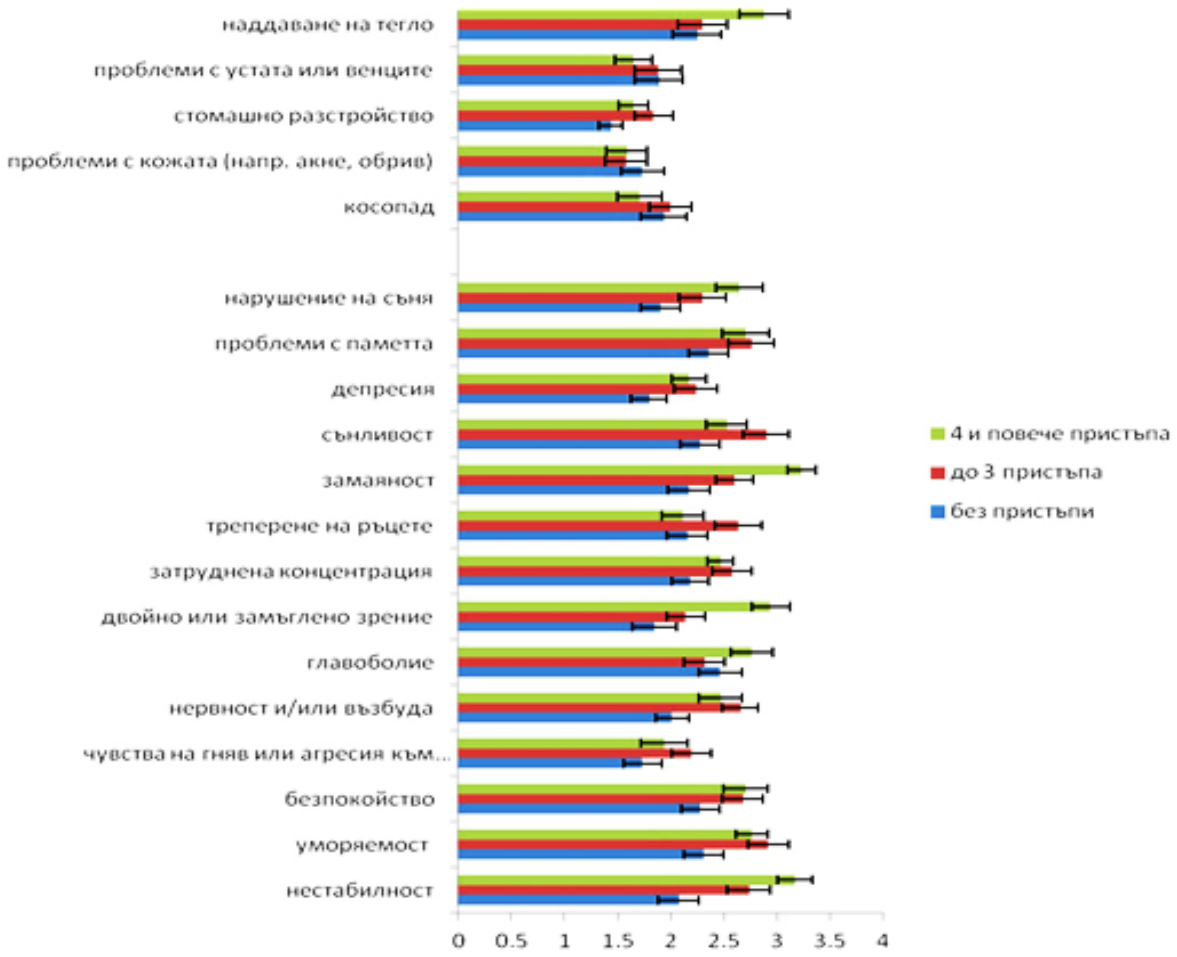
При анализ на резултатите при подгрупите с различна честота на ЕП се наблюдава значим ефект на фактора **месечна честота на пристъпите** за общата оценка на LAEP–BG (Kruskal-Wallis ANOVA (H (3.131)= 21.5. p= 0.002)) и оценката на подскалата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти" (Kruskal-Wallis ANOVA (H (3.131)= 37.01. p= 0.001)). Средната оценка на групата пациенти без ЕП (38.84±10.12) е значимо по-ниска от тази на другите групи (45.28±9.16 – до 3 пристъпа месечно и 46.11±7.11 – с 4 и повече пристъпа месечно). Резултатът е свързан с по-високите дневните дози на АЕМ и по-честата комбинираната терапия при пациентите с персистиране на ЕП.

При сравнение на оценките на LAEP–BG се отчитат значими разлики между пациентите без пристъпи и тези с пристъпи за общата оценка и за подскалата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти", като различията между оценките за групите „до 3 пристъпа" и „4 и повече пристъпа" са по-слабо изразени (Mann Whitney U test, p<0.05) (фиг. 38).



Фигура 38. Зависимост на оценката на LAEP–BG от честотата на пристъпите. * - значими разлики между пациентите без пристъпи и с пристъпи при степен на значимост p<0.05.

Данните показват, че най-показателни са оценките на въпросите „Замаяност", „Двойно или замъглено зрение", „Нестабилност", „Наддаване на тегло" и „Нарушение на съня" при групата с 4 и повече пристъпа в сравнение с групата без пристъпи, като се достига статистически значима разлика (фиг. 39).



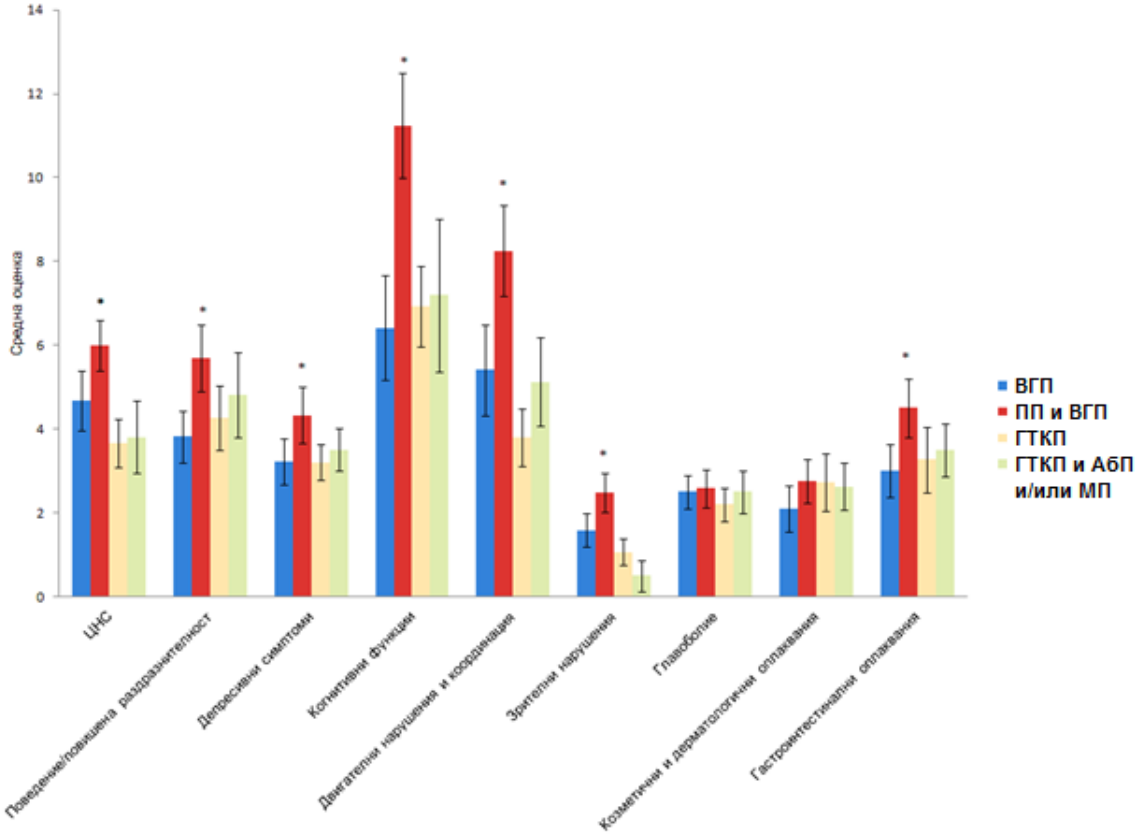
Фигура 39. Разпределение на оценката на въпросите включени в LAEP–BG в зависимост от месечната честота на пристъпите.

При изследване на същите показатели със скалата SIDAED-BG се установяват сходни резултати: наличието на повече ЕП е свързано със значимо по-високи стойности на факторите, свързани с тежестта на НЛЕ (без значение от честотата на тези пристъпи) спрямо пациентите без пристъпи при факторите „ЦНС“, „Депресивни симптоми“, „Когнитивни функции“, „Зрителни нарушения“ и „Гастроинтестинални оплаквания“, като при „Депресивни симптоми“ средната стойност на имащите 4 и повече пристъпи е сигнификантно по-голяма от тази на имащите до три пристъпа (табл. 34).

Тежест на НЛЕ	Месечна честота на епилептичните пристъпи								
	Без пристъпи			До 3 пристъпа			4 и повече пристъпа		
	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD	N	$\overline{X}$	SD
ЦНС	64	4,41	2,57	50	5,86*	2,76	17	6,88*	2,06
Поведение/повишена раздразнителност/	64	3,94	3,05	50	6,18*	3,16	17	6,59*	2,55
Депресивни симптоми	64	3,08	2,06	50	4,36*	2,59	17	5,82*	2,48
Когнитивни функции	64	8,00	5,67	50	10,68*	5,31	17	11,88*	4,36
Двигателни нарушения и координация	64	5,34	4,38	50	8,22*	4,41	17	9,06*	2,70
Зрителни нарушения	64	1,45	1,79	50	2,12*	1,77	17	3,29*	1,61
Главоболие	64	2,39	1,73	50	2,46	1,73	17	3,29	1,86
Козметични и дерматологични оплаквания	64	2,81	2,17	50	3,52	2,84	17	3,41	2,53
Гастроинтестинални оплаквания	64	3,30	2,37	50	4,26*	2,45	17	4,47*	3,10

Таблица 34. Тежест на НЛЕ и месечната честота на епилептичните пристъпи * - наличие на сигнификантна разлика ($p<0,05$).

Зависимостта на оценката на SIDAED-BG от **вида епилептични пристъпи** е представени на фигура 40 (Mann Whitney U test). Видно е, че пациентите с наличие едновременно на **ПП и ВГП**, са със статитистически значимо по-тежки НЛЕ спрямо групите пациенти само с ВГП и тези с първично генерализирани пристъпи (фиг. 40).



Фигура 40. Оценка на тежестта на НЛЕ (SIDAED-BG) според вида ЕП * p<0.05 Mann Whithney U test.

При различните групи пациенти според вида на ЕП сме потърсили връзка между изразеността на НЛЕ и броя приемани АЕМ

При пациентите **с ВГП** (n=21; 16%) резултатите от въпросника LAEP–BG показват нарастване на честотата на НЛЕ за подскалата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“ (табл. 35) при участниците с политерапия (n=5; 23%), спрямо групата пациенти с монотерапия (n=16; 77%). При изследването със скалата SIDAED-BG се установява, че при същите групи факторите „Двигателни нарушения и координация“, „Когнитивни функции“, „ЦНС“ и „Депресивни симптоми“ достигат статистическа значимост, както и за „Козметични и дерматологични оплаквания“ (табл. 36).

Таблица 35. Честота и вид на НЛЕ при пациентите с ВГП според броя на АЕМ (LAEP–BG).

Честота и вид на НЛЕ	АЕМ					
	Един			Два		
	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD
Неврологични и психиатрични нежелани ефекти	16	29.59	9.35	5	34.0	2.44
Несвързани с ЦНС нежелани ефекти	16	8.94	2.9	5	7.4	2.19
Обща оценка	16	38.53	11.29	5	41.4	2.6

Таблица 36. Тежест на НЛЕ при пациентите с ВГП според броя на АЕМ (SIDAED-BG).

Тежест на НЛЕ	АЕМ	
	Монотерапия (16)	**Политерапия (5)**
	$\overline{X}$ ±SD	$\overline{X}$ ±SD
ЦНС	4.0±2.78	7.01±1.67*
Поведение/повишена раздразнителност/	3.64±2.76	4.4±1.2
Депресивни симптоми	2.64±2.17	5.2±0.4*
Когнитивни функции	5.52±5.28	9.4±1.95*
Двигателни нарушения и координация	4.17±4.09	9.6±1.62*
Зрителни нарушения	1.11±1.49	3.2±0.75
Главоболие	2.35±1.72	3.0±1.87
Козметични и дерматологични оплаквания	2.47±2.32	0.8±0.97*
Гастроинтестинални оплаквания	3.11±2.73	2.6±1.49
Обща оценка	**30.4±21.9**	**47.8±4.35***

При пациентите с **ПП и ВГП** (n=75; 57,3%) се установява нарастване на честотата на НЛЕ при пациентите приемащи 3 и повече АЕМ (n=22; 29%) спрямо тези с монотерапия (n=28; 37%), значимо за общата оценка на LAEP–BG и „Несвързани с ЦНС нежелани ефекти“ (табл. 37).

Аналогичен е резултатът при изследване със скалата SIDAED-BG, като разликата е най-съществена за категориите „Когнитивни функции“ и „Депресивни симптоми“ (табл. 38).

Таблица 37. Честота и вид на НЛЕ при пациентите с ПП и ВГП според броя на АЕМ (LAEP–BG).

Честота и вид на НЛЕ	АЕМ								
	Един			Два			Три и повече		
	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD
Неврологични и психиатрични нежелани ефекти	28	34.69	7.66	25	33.03	7.24	22	36.52	8.79
Несвързани с ЦНС нежелани ефекти	28	8.76	2.83	25	10.29	3.44	22	10.52*	3.17
Обща оценка	28	43.44	8.01	25	43.3	8.81	22	47.04*	8.84

Таблица 38. Тежест на НЛЕ при пациентите с ПП и ВГП според броя на АЕМ (SIDAED-BG).

Тежест на НЛЕ	АЕМ		
	Един (28)	**Два (25)**	**Три и повече (22)**
	$\overline{X}$±SD	$\overline{X}$±SD	$\overline{X}$±SD
ЦНС	5.68±2.22	5.51±2.4	6.91±2.46
Поведение/повишена раздразнителност/	5.24±2.95	5.81±3.07	6.08±3.62
Депресивни симптоми	3.79±1.83	4.03±3.08	5.34±2.99*
Когнитивни функции	10.41±3.8	10.29±5.14	13.4±5.65*
Двигателни нарушения и координация	8.31±4.91	7.48±4.3	9.08±3.5
Зрителни нарушения	2.31±1.87	2.29±1.58	2.91±2.1
Главоболие	2.37±1.44	2.81±2.09	2.56±1.92
Козметични и дерматологични оплаквания	2.34±2.15	3.14±2.26	2.82±1.55
Гастроинтестинални оплаквания	4.31±2.31	4.44±3.22	4.82±2.97
Обща оценка	**47.13±17.1**	**47.59±19.45**	**56.25±20.66***

При пациентите с **ГТКП** (n =15; 11.5%) не се установява значимо нарастване на стойностите на въпросника LAEP–BG на участниците с политерапия (n =5; 33%) спрямо приемащите 1 АЕМ (n =10; 67%). При изследване на тежестта на НЛЕ със скалата SIDAED-BG се наблюдава значимо нарастване на средната оценка само за категорията „Когнитивни функции“ (3.3±1.94 при групата с монотерапия спрямо 8.2±2.16 при приемащите повече АЕМ).

Участниците с **ГП и АбП и/или МП** (n=16; 12,2%) са разпределени поравно между групите с моно- и политерапия – по 8 пациента (50%).

При пациентите с ГТКП+АбП и/или МП, лекувани с повече от 1 АЕМ с двата въпросника се наблюдава тенденция към общо нарастване на честотата на НЛЕ спрямо тези с монотерапия (таблици 39 и 40).

Таблица 39. Честота и вид на НЛЕ при ГП и АбП и/или МП според броя на АЕМ (LAEP–BG).

Честота и вид на НЛЕ	АЕМ					
	Монотерапия			Политерапия		
	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD
Свързани с ЦНС неблагоприятни събития	8	28.87	6.05	8	31.87	8.52
Несвързани с ЦНС неблагоприятни събития	8	8.6	1.4	8	9.12	3.18
Обща оценка	8	37.5	5.53	8	41.01	10.16

Таблица 40. Тежест на НЛЕ при ГП и АбП и/или МП според броя на АЕМ (SIDAED-BG).

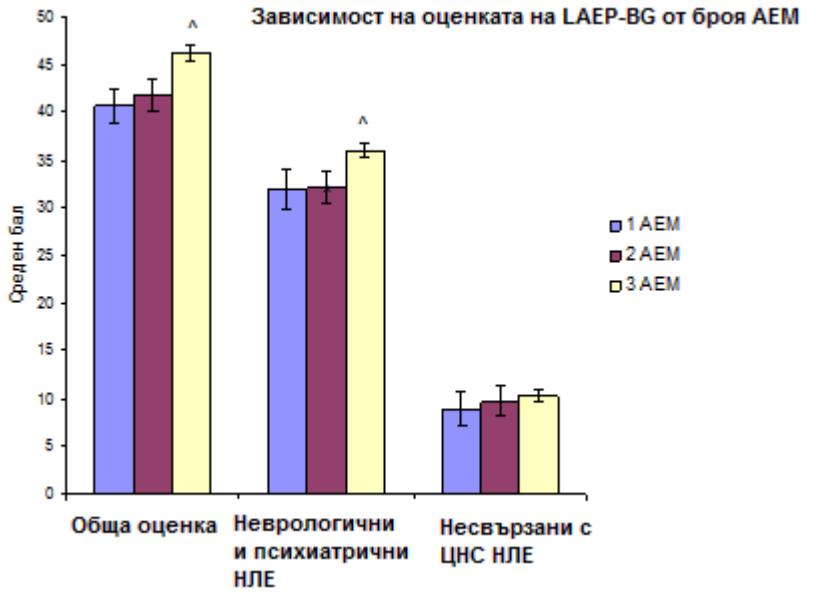
Тежест на НЛЕ	АЕМ	
	Монотерапия (8)	Политерапия (8)
	$\overline{X}$±SD	$\overline{X}$±SD
ЦНС	4.25±4.49	3.37±2.13*
Поведение/повишена раздразнителност/	5.87±4.54	3.75±3.57
Депресивни симптоми	3.87±1.95	3.12±2.16
Когнитивни функции	5.5±6.4	8.87±6.06
Двигателни нарушения и координация	3.5±2.56	6.75±5.22
Зрителни нарушения	0	1.0±2.07*
Главоболие	1.62±1.5	3.37±2.13*
Козметични и дерматологични оплаквания	2.0±1.51	3.25±2.76
Гастроинтестинални оплаквания	2.37±1.84	4.62±2.72*
Обща оценка	**29.5±20.6**	**39.5±23.7***

В заключение, при пациентите само с **ГТКП**, както и с **ГТКП и АбП и/или МП**, в сравнение с **ВГП** и **ВГТКП+ПП**, се отчитат значимо по-ниски стойности на повечето фактори

от въпросниците, т.е. по-леки НЛЕ. Установява се и по-слабо нарастване на НЛЕ при пациентите, лекувани с по-голям брой АЕМ.

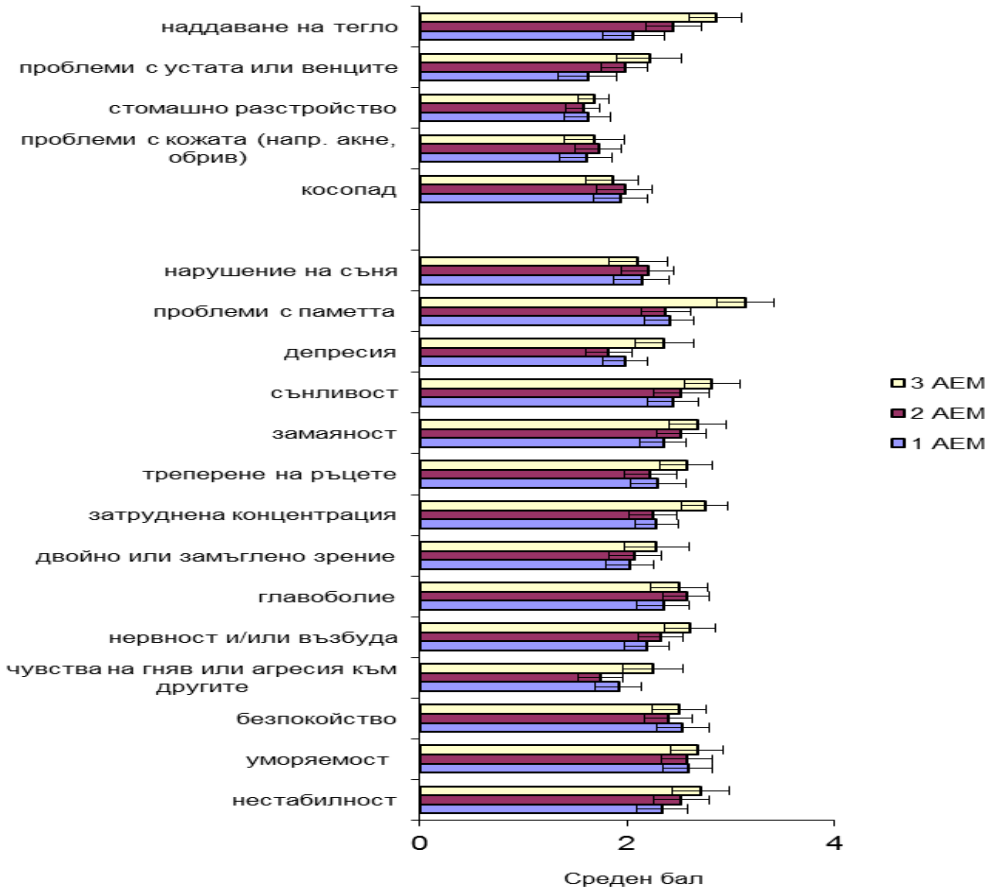
Анализът на данните в зависимост от **броя приемани АЕМ** при настоящото антиепилептично лечение показва умерена позитивна корелация между броя приемани АЕМ и честотата на пристъпите (Spearman Rank Correlation r_s=0.34, p <0.05), както и между броя приемани АЕМ и НЛЕ при предишно лечение (r_s=0.42, p <0.05), и слаба позитивна корелация между брой приемани АЕМ и съдействие (r_s=0.26, p <0.05). Резултатите показват, че от групата пациенти приемащи 1 АЕМ, 43% не са имали предишно АЕЛ, т.е. ЕП са се повлияли от първия АЕМ (пълен контрол или значителна редукция на пристъпите).

По отношение **броя на приеманите АЕМ**, беше установено, че пациентите приемащи 3 и повече АЕМ (n=28; 21,4%) имат статистически значимо по-високи оценки за нежелани реакции за двете подскали в сравнение с пациентите с монотерапия (n=63; 48,1%), по- изразено за „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“. Разликите в стойностите на LAEP–BG между пациентите, приемащи 2 АЕМ (n=40; 30,5%) и тези с 1 АЕМ, не достигат статистическа значимост (фиг. 41).



Фигура 41. Зависимост на оценката на въпросите включени в LAEP–BG от броя на приеманите АЕМ. ^ - значими разлики между групата на приемащите 3 медикамента и останалите приемащи 1 и 2 медикамента, при степен на значимост p<0.05

При оценяване на отделните въпроси от LAEP–BG най-голяма тежест при пациентите приемащи 3 и повече АЕМ показват „Проблеми с паметта“, „Сънливост, „Затруднена концентрация“ и „Наддаване на тегло“ (фиг. 42). Тежестта на НЛЕ при политерапията трябва да се свързва както с по-голямото лекарствено натоварване, така и с лекарствените взаимодействия между АЕМ.



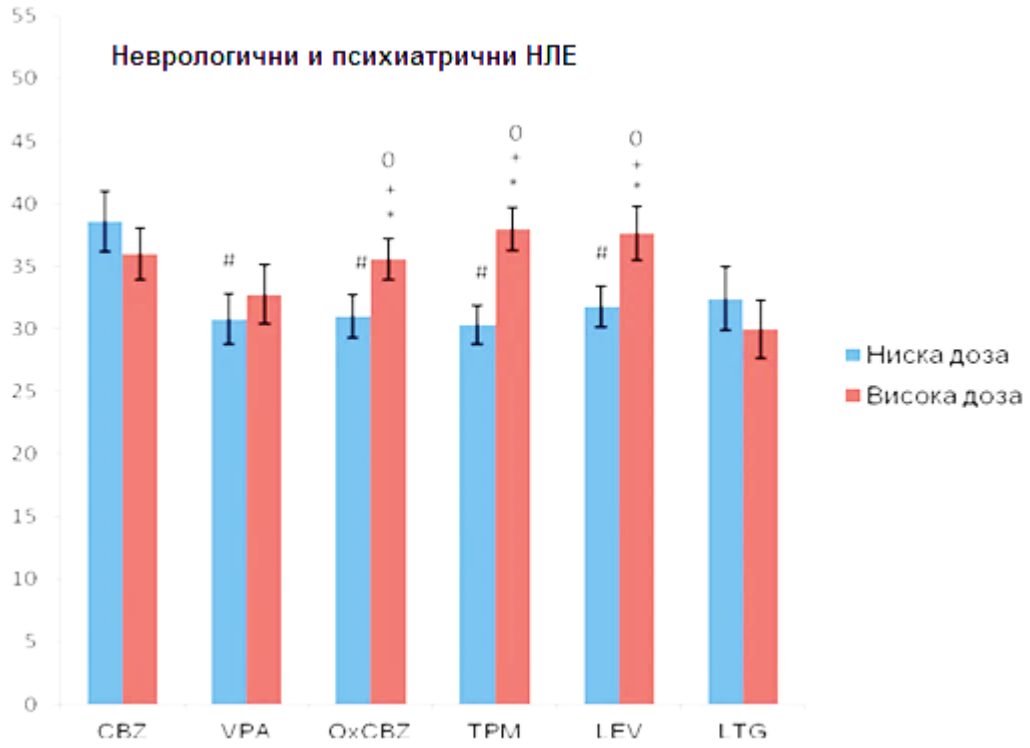
Фигура 42. Разпределение на оценката на въпросите включени в LAEP–BG в зависимост от броя на приеманите АЕМ.

При анализ на зависимостта между тежестта на НЛЕ и броя на приеманите АЕМ със скалата SIDAED- BG, се получават аналогични резултати: по-високите стойности на факторите „ЦНС“, „Депресивни симптоми“, „Когнитивни функции“ и „Двигателни нарушения и координация“ са сигнификантно свързани с приемането на по-голям брой АЕМ (табл. 41).

Тежест на НЛЕ	Брой АЕМ								
	Един			Два			Три и повече		
	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD	N	$\overline{X}$	SD
ЦНС	63	4,81	2,84	40	5,15	2,57	28	6,54*	2,38
Поведение/повишена раздразнителност/	63	4,76	3,18	40	5,28	3,09	28	5,79	3,56
Депресивни симптоми	63	3,43	2,00	40	3,85	2,74	28	5,14*	2,81
Когнитивни функции	63	7,98	5,40	40	9,78	5,08	28	12,64*	5,38
Двигателни нарушения и координация	63	6,02	4,71	40	7,23	4,44	28	8,54*	3,51
Зрителни нарушения	63	1,57	1,75	40	2,15	1,70	28	2,50	2,13
Главоболие	63	2,35	1,50	40	2,90	2,05	28	2,43	1,83
Козметични и дерматологични оплаквания	63	3,00	2,65	40	3,40	2,68	28	3,18	1,83
Гастроинтестинални оплаквания	63	3,33	2,12	40	4,08	2,80	28	4,54	2,85

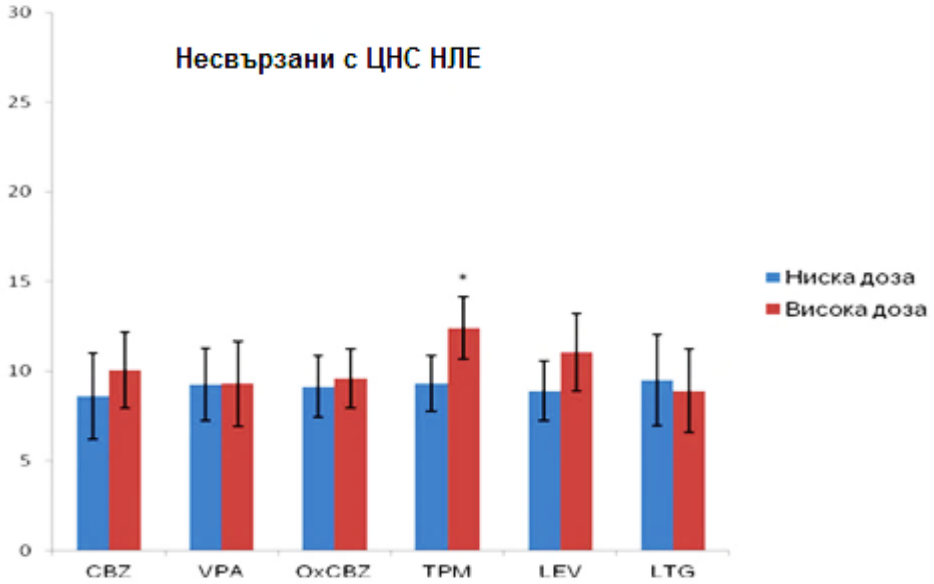
Таблица 41. Тежест на НЛЕ и брой АЕМ * - наличие на сигнификантна разлика ($p<0,05$).

При изследването на НЛЕ според **вида на АЕМ** се установява, че с най-високи стойности за подскалата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“ са пациентите приемащи високи дози TPM и LEV, следвани от OxCBZ, CBZ, VPA и LTG. Пациентите приемащи по-високи дози TPM, LEV, OxCBZ и VPA са с по-високи средни оценки, като за първите три медикамента разликата в стойностите между участниците с по-висока и по-ниска доза е със статистическа значимост. При по-високите дози на АЕМ приемащите TPM, LEV и OxCBZ имат статистически значими по-високи оценки от тези с по-висока доза LTG. При по-ниските дозировки на АЕМ се наблюдава съществена разлика в стойностите на приемащите CBZ в сравнение с пациентите, лекувани с по-ниска доза TPM, LEV, OxCBZ и VPA. (фиг. 43).



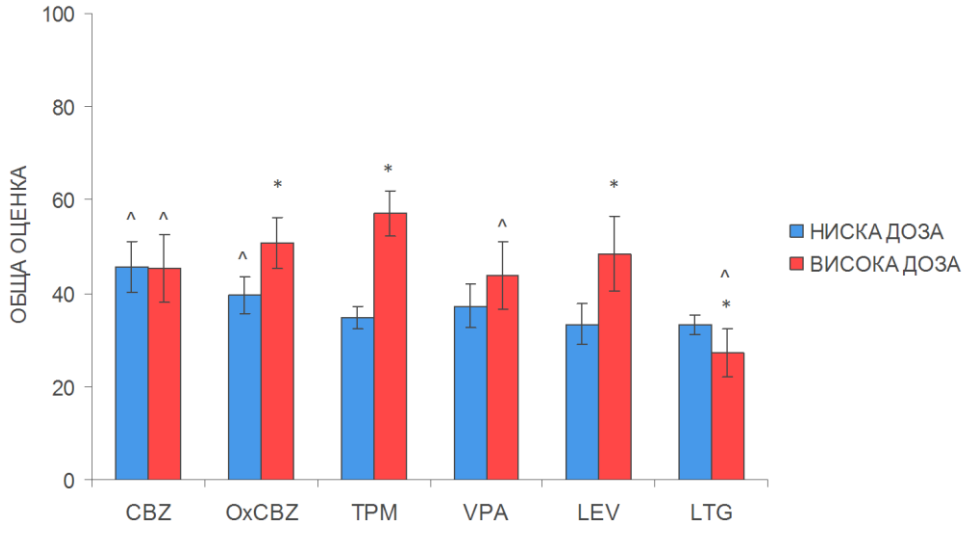
Фигура 43. Разпределение на средните оценки на подскалата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“ в зависимост от дозата на приеманите медикаменти. С * са изобразени статистически достоверните различия между двете дози, с # различията между CBZ и останалите медикаменти и с 0 различията между LTG и останалите медикаменти (Mann Whithney U test, $p<0.05$).

При анализа на резултатите за подскалата „Несвързани с ЦНС нежелани ефекти“, най-високи средни оценки имат пациентите приемащи TPM, LEV и CBZ като за TPM разликата в стойностите между по-високата и по-ниска доза е със статистическа значимост (фиг. 44).



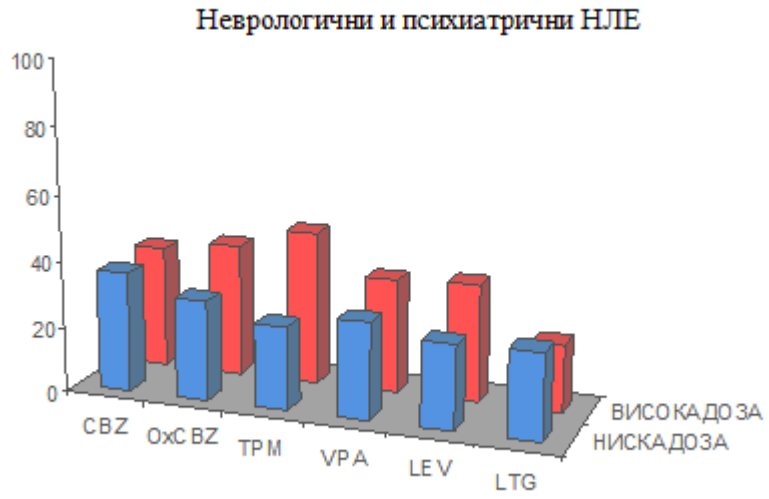
Фигура 44. Разпределение на средните оценки на подскалата „Несвързани с ЦНС нежелани ефекти“ в зависимост от дозата на приеманите медикаменти. * - статистически достоверна разлика между двете дози (Mann Whithney U test, $p<0.05$).

Направили сме допълнително сравнение между отделните АЕМ като монотерапия за да отчетем НЛЕ на антиконвулсантите без влиянието на другите медикаменти в случаите на комбинирано лечение. Установява се статистически значима разлика в общата оценка на LAEP-BG между пациентите с по-висока и по-ниска доза за TPM, OxCBZ, LEV и LTG (Mann-Whitney test, * $p<0.05$). При първите по-високата дневна доза е свързана с повече НЛЕ, докато при LTG общата оценка на скалата е дори по-ниска. Най-слабо проявени НЛЕ се наблюдават при ниска доза на TPM, която е статистически значимо по-ниска от тази на CBZ и OxCBZ и не се различава статистически значимо от останалите (Mann-Whitney test, ^ $p<0.05$). Пациентите с по-високи дози TPM са общо с най-изразени НЛЕ. Наблюдава се статистически значимо по-висока обща оценка при високата доза на TPM в сравнение с CBZ, VPA и LTG (фиг. 45).



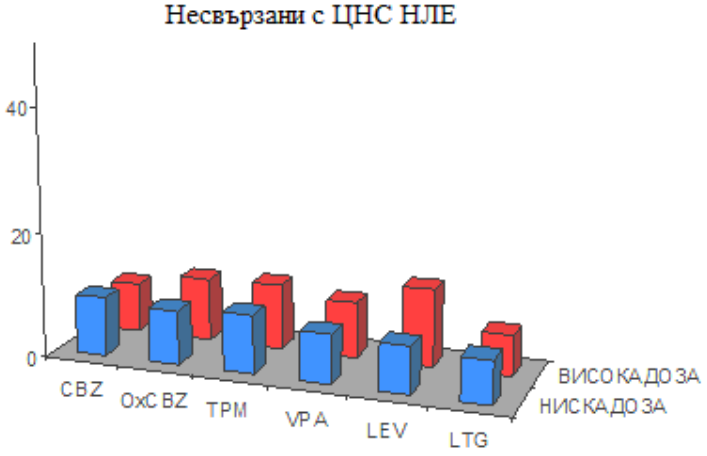
Фигура 45. Обща оценка на LAEP-BG при монотерапия с различните АЕМ.

За подскалата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“ се установяват аналогични резултати като при общата оценка на скалата. Наблюдава се статистически значимо нарастване на неблагоприятните ефекти при монотерапия с по-висока доза TPM, OxCBZ и LEV в сравнение с ниската доза. Не се наблюдават значими разлики в ниската доза на лекарствата с изключение на CBZ, при който оценката на нежеланите ефекти свързани с ЦНС са значимо по-високи в сравнение с тези при TPM (Mann-Whitney test, $p<0.05$). Високата доза на TPM е свързана със значимо повече неврологични и психиатрични нежелани ефекти, в сравнение с VPA, LEV и LTG (фиг. 46).



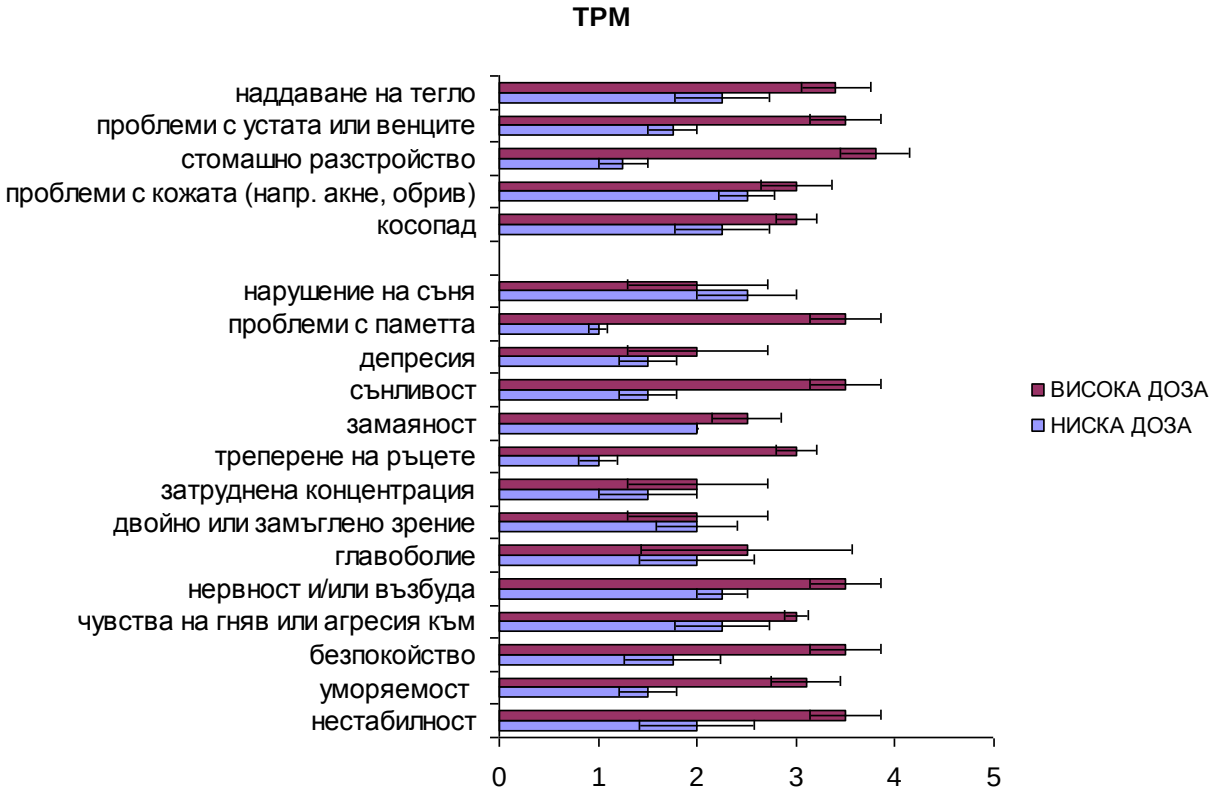
Фигура 46. Оценка на подскалата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“ при монотерапия с различните АЕМ.

За подскалата „Несвързани с ЦНС нежелани ефекти“ единственият статистически значим негативен ефект е свързан с по-високата доза LEV (Фиг. 47).

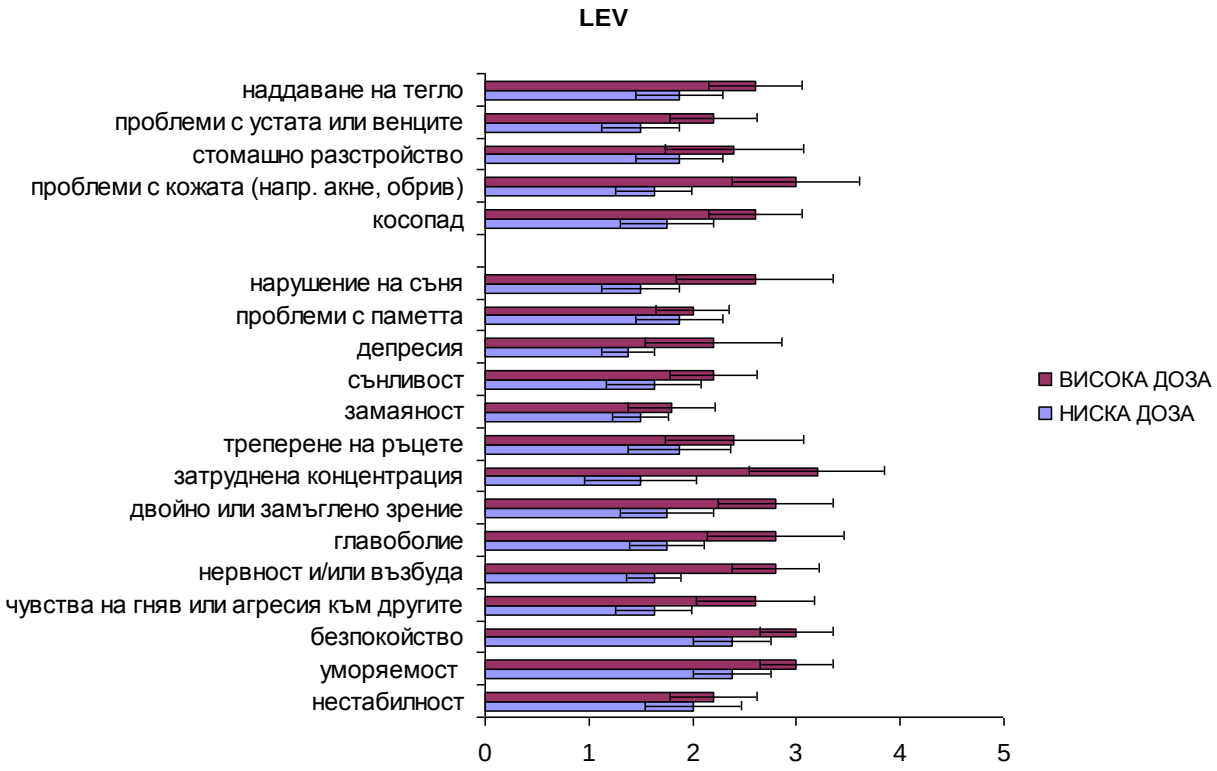


Фигура 47. Оценка на подскалата „Несвързани с ЦНС нежелани ефекти“ при монотерапия с различните АЕМ.

На фигури 48 и 49 е представено разпределението на оценката на отделните въпроси включени в LAEP –BG при монотерапия с TPM и LEV. Прави впечатление общо по-изразените НЛЕ при по-високата доза и по-слабото им проявление при по-ниската доза TPM в сравнение със съответните дозировки на LEV, както и значимото нарастване на НЛЕ при по-високите дози и за двата медикамента.



Фигура 48. Разпределение на бала на айтемите включени в LAEP –BG в зависимост от дозата на монотерапия с TPM.



Фигура 49. Разпределение на бала на айтемите включени в LAEP –BG в зависимост от дозата на монотерапия с LEV.

Изследвали сме честотата и тежестта на НЛЕ за всеки медикамент поотделно – в общия случай (моно- и политерапия) и в групите, приемащи само съответния АЕМ. От всички участници в изследването 21 пациента приемат **CBZ**, като 5 от тях приемат по-ниска доза (15-17 мг/кг) и 16 – по-висока дневна доза (18-20 мг/кг), като за тях общата оценка на LAEP-BG като цяло е по-висока от лекуваните с други медикаменти. За подскалата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“ се наблюдава нарастване на стойностите на НЛЕ, като разликата между пациентите с ниска доза са с изразена разлика спрямо неприемащите CBZ. За подскалата „Несвързани с ЦНС нежелани ефекти“ стойностите нарастват слабо само за пациентите с по-високи дневни дози (табл. 43).

Таблица 43. Честота и вид на НЛЕ според дозировката при пациентите приемащи CBZ.

Честота и вид на НЛЕ	CBZ								
	Не приема			15-17 мг/кг			18-20 мг/кг		
	N	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD
Неврологични и психиатрични нежелани ефекти	110	32.11	8.14	5	38.60	9.55	16	36.0	8.39
Несвързани с ЦНС нежелани ефекти	110	9.35	3.05	5	8.60	3.51	16	10.06	3.92
Обща оценка	110	41.46	9.92	5	47.2	10.03	16	46.06	8.89

Аналогично със скалата SIDAED-BG се установява, че при пациентите с по-висока дневна доза CBZ, факторите ЦНС (6,75), Когнитивни функции (13,68), Двигателни нарушения и координация (10,25), Зрителни нарушения (3,81) и Главоболие (3,50) са със значимо по-високи средни стойности спрямо неприемащите този медикамент (табл. 44).

Таблица 44. Тежест на НЛЕ според дозировката при пациентите приемащи CBZ.

Тежест на НЛЕ	**CBZ**		
	Не приема (110)	**15-17 мг/кг (5)**	**18-20 мг/кг (16)**
	$\overline{X}$±SD	$\overline{X}$±SD	$\overline{X}$±SD
ЦНС	5.12±2.69	5.4±4.5	6.75±2.4*
Поведение/повишена раздразнителност/	5.24±3.19	7.0±3.39	5.5±3.34
Депресивни симптоми	3.85±2.04	6.0±4.47	4.81±3.72
Когнитивни функции	9.26±5.41	10.0±7.44	13.68±4.82*
Двигателни нарушения и координация	6.62±4.11	8.8±6.14	10.25±3.5*
Зрителни нарушения	1.79±1.7	1.6±2.3	3.81±1.6*
Главоболие	2.39±1.68	4.6±1.67	3.5±1.67*
Козметични и дерматологични оплаквания	2.77±2.16	1.8±2.68	2.93±2.4
Гастроинтестинални оплаквания	4.05±2.66	4.4±2.6	4.75±3.69
Обща оценка	**42.95±19.27**	**51.6±31.8**	**57.5±20.33***

Монотерапия с CBZ провеждат общо 8 пациента (38% от приемащите CBZ), разпределени по равно според дозировката (4 са с по-ниска доза и 4 – с по-висока дневна доза). За подскалата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“ отново се наблюдава нарастване на стойностите на НЛЕ, по-изразено за пациентите с по-висока доза спрямо лекуваните с други медикаменти. За подскалата „Несвързани с ЦНС нежелани ефекти“ стойностите нарастват слабо само за пациентите с по-ниски дневни дози (табл. 45).

Таблица 45. Честота и вид на НЛЕ според дозировката при пациентите на монотерапия с CBZ.

Честота и вид на НЛЕ	CBZ								
	Не приема			15-17 мг/кг			18-20 мг/кг		
	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD
Неврологични и психиатрични нежелани ефекти	110	32.11	8.14	4	36.25	9.21	4	37.25	3.2
Несвързани с ЦНС нежелани ефекти	110	9.35	3.05	4	9.5	3.31	4	8.0	4.2
Обща оценка	110	41.46	9.92	4	45.75	10.9	4	45.25	7.2

Участниците приемащи **VPA** са общо 51, като 27 приемат по-ниска доза (20-22 мг/кг) и 24 – по-висока дневна доза (23-25 мг/кг), като за тях общата оценка и стойностите на двете подскали на LAEP-BG като цяло са малко по-ниски от лекуваните с други АЕМ (табл. 46).

Таблица 46. Честота и вид на НЛЕ според дозировката при пациентите приемащи VPA.

Честота и вид на НЛЕ	VPA								
	Не приема			20-22 мг/кг			23-25 мг/кг		
	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD
Неврологични и психиатрични нежелани ефекти	80	33.55	8.07	27	30.78	8.01	24	32.75	9.44
Несвързани с ЦНС нежелани ефекти	80	9.5	3.23	27	9.25	3.18	24	9.29	3.03
Обща оценка	80	43.05	9.7	27	40.03	9.4	24	42.04	11.02

При изследване със скалата SIDAED-BG се установява, че при приемащите VPA, по-високата дозировка е свързана със сигнификантно по-голяма средна стойност на фактора „Когнитивни функции“ (11,62) (табл. 47).

Таблица 47. Тежест на НЛЕ според дозировката при пациентите приемащи VPA.

Тежест на НЛЕ	VPA		
	Не приема (80)	**20-22 мг/кг (27)**	**23-25 мг/кг (24)**
	$\overline{X}$±SD	$\overline{X}$±SD	$\overline{X}$±SD
ЦНС	5.2±2.74	4.9±2.23	5.95±3.14
Поведение/повишена раздразнителност/	5.56±2.92	4.7±3.42	4.2±3.86
Депресивни симптоми	4.1±2.45	3.81±2.77	3.45±2.34
Когнитивни функции	9.28±5.83	8.3±5.13	11.62±4.66*
Двигателни нарушения и координация	7.3±4.55	5.77±4.17	6.95±4.49
Зрителни нарушения	2.1±1.78	1.4±1.86	2.04±2.01
Козметични и дерматологични оплаквания	2.75±2.26	2.11±1.86	2.83±2.2
Гастроинтестинални оплаквания	4.0±3.04	4.33±2.49	3.75±2.32
Обща оценка	**44.8±21.6**	**40.2±20.8**	**44.2±19.05**

Монотерапия с VPA провеждат общо 21 пациента (43% от приемащите VPA), разпределени почти по равно според дозировката (10 са с по-ниска доза и 11 – с по-висока дневна доза) (табл. 48). Наблюдава се по-изразена разлика между пациентите с по-ниска и по-висока доза за стойностите на подскалата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“. Стойностите на подскалата „Несвързани с ЦНС нежелани ефекти“ и общата оценка за участниците с по-ниска дневна доза са по-ниски от неприемащите VPA, а разлика за общата оценка на скалата между приемащите по-висока доза и неприемащите VPA почти липсва (табл. 48).

Таблица 48. Честота и вид на НЛЕ според дозировката при пациентите на монотерапия с VPA.

Честота и вид на НЛЕ	VPA								
	Не приема			**20-22 мг/кг**			**23-25 мг/кг**		
	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD
Неврологични и психиатрични нежелани ефекти	80	33.55	8.07	10	29.4	7.97	11	34.72	9.58
Несвързани с ЦНС нежерани ефекти	80	9.5	3.23	10	7.97	2.28	11	9.0	3.16
Обща оценка	80	43.05	9.7	10	37.3	9.57	11	43.72	11.22

Участниците приемащи **OxCBZ** са общо 42, като 14 (1/3 от тях) приемат по-ниска доза (10-25 мг/кг) и 24 (2/3 от тях) – по-висока дневна доза (26-50 мг/кг), като се наблюдава разлика в стойностите на LAEP-BG, както между приемащите по-ниска и по-висока доза от медикамента, така и между тези с по-висока доза и лекуваните с други АЕМ (табл. 49).

Таблица 49. Честота и вид на НЛЕ според дозировката при пациентите приемащи OxCBZ**.**

Честота и вид на НЛЕ	**OxCBZ**								
	Не приема			**10-25 мг/кг**			**26-50 мг/кг**		
	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD
Неврологични и психиатрични нежелани ефекти	89	32.26	8.9	14	31.0	8.85	28	35.57	6.53
Несвързани с ЦНС нежелани ефекти	89	9.39	3.45	14	9.14	3.39	28	9.6	2.24
Обща оценка	89	41.65	10.67	14	40.14	10.64	28	45.18	7.68

При изследване на тежестта на НЛЕ се установяват значимо по-големи средни стойности за фактора „Двигателни нарушения и координация“ (8,79) при по-голямата дозировка на **OxCBZ** спрямо лекуваните с други медикаменти. При тази група пациенти със скалата SIDAED-BG се установяват и значимо по-големи средни стойности за фактора „Гастроинтестинални оплаквания“ (4,78) (табл. 50).

Таблица 50. Тежест на НЛЕ според дозировката при пациентите приемащи OxCBZ.

Тежест на НЛЕ	**OxCBZ**		
	Не приема (89)	**10-25 мг/кг (14)**	**26-50 мг/кг (28)**
	$\overline{X}$ ±SD	$\overline{X}$ ±SD	$\overline{X}$ ±SD
ЦНС	5.1±2.9	5.21±2.48	5.89±2.21
Поведение/повишена раздразнителност/	5.0±3.38	5.0±3.74	5.64±2.45
Депресивни симптоми	3.83±2.66	4.0±2.51	4.17±1.92
Когнитивни функции	9.23±5.87	8.07±4.1	11.17±4.89
Двигателни нарушения и координация	6.37±4.7	6.71±3.38	8.78±3.76*
Зрителни нарушения	1.8±1.95	1.78±1.47	2.46±1.59
Главоболие	2.55±1.82	2.07±1.63	2.71±1.6
Козметични и дерматологични оплаквания	2.6±2.37	2.28±1.58	2.89±1.79
Гастроинтестинални оплаквания	3.98±2.81	2.78±1.36	4.78±3.13*
Обща оценка	**42.21±22.64**	**39.85±14.9**	**50.64±16.38***

Монотерапия с **OxCBZ** провеждат общо 11 пациента (26% от приемащите OxCBZ), отново повече приемат по-високата доза от медикамента (4 са с по-ниска доза и 7 – с по-висока дневна доза) (табл. 51). Наблюдава се разлика, както между приемащите по-ниска и по-висока доза от медикамента, така и между тези с по-висока доза и неприемащите OxCBZ, по-значителна за общата оценка и подскалата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“ (табл. 51).

Таблица 51. Честота и вид на НЛЕ според дозировката при пациентите на монотерапия с OxCBZ.

Честота и вид на НЛЕ	OxCBZ								
	Не приема			10-25 мг/кг			26-50 мг/кг		
	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD
Неврологични и психиатрични нежелани ефекти	89	32.26	8.9	4	30.25	4.27	7	40.29*	4.75
Несвързани с ЦНС нежелани ефекти	89	9.39	3.45	4	8.75	2.5	7	10.14	2.67
Обща оценка	89	41.65	10.67	4	39.0	4.69	7	50.42*	5.34

Участниците приемащи **TPM** са общо 26, като повечето от тях (n=19) приемат по-ниска доза (5-7 мг/кг) и 7 – по-висока дневна доза (8-9 мг/кг). Пациентите приемащи по-ниска доза са с малко по-ниски стойности на общата оценка на скалата и подскалата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“ в сравнение с неприемащите TPM, докато тези с по-висока доза показват изразена разлика спрямо пациентите с по-ниска доза и лекуваните с други АЕМ, по-значителна за общата оценка и подскалата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“ (табл. 52).

Таблица 52. Честота и вид на НЛЕ според дозировката при пациентите приемащи TPM.

Честота и вид на НЛЕ	TPM								
	Не приема			5-7 мг/кг			8-9 мг/кг		
	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD
Неврологични и психиатрични нежелани ефекти	105	32.94	8.63	19	30.31	6.13	7	38.83*	7.22
Несвързани с ЦНС нежелани ефекти	105	9.23	3.14	19	9.32	2.79	7	12.0	3.52
Обща оценка	105	42.17	10.24	19	39.63	7.74	7	50.83*	5.45

При оценка на тежестта на НЛЕ се наблюдава значителна разлика между пациентите лекувани с по-висока доза и тези с по-ниска, както и с лекуваните с други АЕМ за общата оценка на скалата и подскалите „Поведение/повишена раздразнителност“, „Козметични и дерматологични оплаквания“, „Гастроинтестинални оплаквания“ и „Зрителни нарушения“, в по-лека степен нарастването е изразено за подскалата „ЦНС“ (табл. 53).

Таблица 53. Тежест на НЛЕ според дозировката при пациентите приемащи ТРМ.

Тежест на НЛЕ	**ТРМ**		
	Не приема (105)	**5-7 мг/кг (19)**	**8-9 мг/кг (7)**
	$\overline{X}$±SD	$\overline{X}$±SD	$\overline{X}$±SD
ЦНС	5.34±2.69	4.47±2.72	6.57±3.04
Поведение/повишена раздразнителност/	5.18±3.3	3.95±2.61	7.71±2.36*
Депресивни симптоми	4.03±2.54	3.31±2.4	3.85±2.11
Когнитивни функции	9.69±5.64	8.68±5.75	9.28±4.07
Двигателни нарушения и координация	7.09±4.55	5.68±4.32	7.71±3.49
Зрителни нарушения	1.99±1.87	1.36±1.7	2.85±1.57*
Главоболие	2.64±1.72	1.89±1.94	2.57±1.61
Козметични и дерматологични оплаквания	2.62±2.13	1.94±1.92	4.57±2.69*
Гастроинтестинални оплаквания	3.97±2.71	3.05±2.09	7.4±3.5*
Обща оценка	**44.49±21.15**	**35.68±19.35**	**54.71±16.37**

Монотерапия с **ТРМ** провеждат общо 6 пациента (38% от приемащите ТРМ), отново повече приемат по-ниската доза от медикамента (4 са с по-ниска доза и 2 – с по-висока дневна доза) (табл. 54). Запазват се същите тенденции за изразен негативен ефект от лечението с високи дози, както при общата група пациенти с ТРМ (табл. 54).

Таблица 54. Честота и вид на НЛЕ според дозировката при пациентите на монотерапия с ТРМ.

Честота и вид на НЛЕ	**ТРМ**								
	Не приема			**5-7 мг/кг**			**8-9 мг/кг**		
	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD
Неврологични и психиатрични нежелани ефекти	105	32.94	8.63	4	25.25	2.06	2	46.5	3.53
Несвързани с ЦНС нежелани ефекти	105	9.23	3.14	4	9.5	1.01	2	10.5	6.36
Обща оценка	105	42.17	10.24	4	34.75	2.63	2	57.01	2.83

Участниците приемащи **LEV** са общо 53, като повечето от тях (n=32) приемат по-ниска доза (2000-2500 мг/кг) и 21 – по-висока дневна доза (2500-3000 мг/кг). Пациентите приемащи по-ниска доза са почти без разлика в стойностите на скалата в сравнение с лекуваните с други АЕМ, докато тези с по-висока доза показват изразена разлика спрямо пациентите с по-ниска доза и неприемащите LEV, по-значителна за общата оценка и подскалата Неврологични и психиатрични нежелани ефекти (табл. 55).

Таблица 55. Честота и вид на НЛЕ според дозировката при пациентите приемащи LEV.

Честота и вид на НЛЕ	**LEV**								
	Не приема			**2000-2500 мг /кг**			**2500-3000 мг /кг**		
	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD
	78	31.97	8.5	32	31.78	6.67	21	37.62*	8,68
Несвързани с ЦНС нежелани ефекти	78	9.17	3.18	32	8.9	2.63	21	11.04	3.42
Обща оценка	78	41.15	10.11	32	40.69	7.59	21	48.67*	10.11

По-високата дозировка на **LEV** е свързана със статистически достоверно по-големи средни стойности на факторите „ЦНС“ (6,76) и „Депресивни симптоми“ (5,28) (табл. 56).

Таблица 56. Честота и вид на НЛЕ според дозировката при пациентите приемащи LEV.

Тежест на НЛЕ	**LEV**		
	Не приема (78)	**2000-2500 мг (32)**	**2500-3000 мг (21)**
	$\overline{X}$±SD	$\overline{X}$±SD	$\overline{X}$±SD
ЦНС	5.06±2.84	4.84±2.08	6.76±2.79*
Поведение/повишена раздразнителност/	4.7±3.32	5.5±2.74	6.19±3.44
Депресивни симптоми	3.51±2.51	4.03±2.25	5.28±2.41*
Когнитивни функции	9.11±5.35	8.97±4.71	11.9±7.02
Двигателни нарушения и координация	6.66±4.8	6.4±3.83	8.66±3.82
Зрителни нарушения	1.96±1.86	1.4±1.52	2.71±2.05
Главоболие	2.57±1.57	2.43±1.89	2.52±2.22
Козметични и дерматологични оплаквания	2.64±2.26	2.31±1.73	3.09±2.48
Гастроинтестинални оплаквания	3.85±2.82	3.65±2.41	5.19±3.12*
Обща оценка	**41.93±21.01**	**41.28±17.36**	**54.33±23.36***

Монотерапия с **LEV** провеждат общо 13 пациента (25% от приемащите LEV), повечето от тях приемат по-ниската доза от медикамента (8 са с по-ниска доза и 5 – с по-висока дневна доза) (табл. 57). Участниците с по-ниска доза са с по-ниски стойности на всички оценки в сравнение с лекуваните с други медикаменти, докато тези с по-високи дневни дози показват значително по-изразени НЛЕ спрямо приемащите по-ниски дози и неприемащите LEV (табл. 57). Тенденциите отново са по-значими за общата оценка на въпросника и за подскалата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“.

Таблица 57. Честота и вид на НЛЕ според дозировката при пациентите на монотерапия с LEV.

Честота и вид на НЛЕ	LEV								
	Не приема			2000-2500 мг /кг			2500-3000 мг /кг		
	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD
Неврологични и психиатрични нежелани ефекти	78	31.97	8.5	8	25.75▪	7.01	5	35.8*	8,07
Несвързани с ЦНС нежелани ефекти	78	9.17	3.18	8	7.63	2.03	5	12.6	3.36
Обща оценка	78	41.15	10.11	8	33.37▪	8.63	5	48.4*	10.31

От всички участници в изследването 21 приемат **LTG**, почти поравно разпределени – 10 от тях приемат по-ниска доза (2-4 мг/кг) и 11 – по-висока дневна доза (5-8 мг/кг). Всички пациенти показват малко по-ниски стойности от тези, лекувани с други медикаменти, относително по-изразено за общата оценка на скалата и подскалата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“ (табл. 58).

Таблица 58. Честота и вид на НЛЕ според дозировката при пациентите приемащи LTG.

Честота и вид на НЛЕ	LTG								
	Не приема			2-4 мг/кг			5-8 мг /кг		
	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD
Неврологични и психиатрични нежелани ефекти	110	33.15	8.09	10	32.4	10.11	11	30.01	9.33
Несвързани с ЦНС нежелани ефекти	110	9.45	2.97	10	9.5	4.74	11	8.9	3.62
Обща оценка	110	42.61	9.37	10	41.9	13.83	11	38.9	11.44

Същите тенденции се наблюдават и при изследване със SIDAED-BG (табл. 59).

Таблица 59. Тежест на НЛЕ според дозировката при пациентите приемащи LTG.

Тежест на НЛЕ	LTG		
	Не приема (110)	**2-4 мг/кг (10)**	**5-8 мг/кг (11)**
	$\overline{X}$±SD	$\overline{X}$±SD	$\overline{X}$±SD
ЦНС	5.4±2.72	5.5±1.84	3.9±3.23
Поведение/повишена раздразнителност/	5.13±3.14	5.3±3.74	5.0±4.0
Депресивни симптоми	3.9±2.47	4.1±2.23	3.9±3.17
Когнитивни функции	9.55±5.46	11.1±5.42	7.81±6.64
Двигателни нарушения и координация	6.95±4.45	6.7±5.12	6.81±4.46
Зрителни нарушения	2.02±1.83	1.8±2.25	1.27±1.61
Главоболие	2.54±1.77	2.8±1.81	2.18±1.66
Козметични и дерматологични оплаквания	2.58±2.14	2.9±2.84	2.9±2.02
Гастроинтестинални оплаквания	4.09±2.73	4.9±3.81	2.54±2.16
Обща оценка	**44.03±20.57**	**47.2±24.25**	**38.18±22.66**

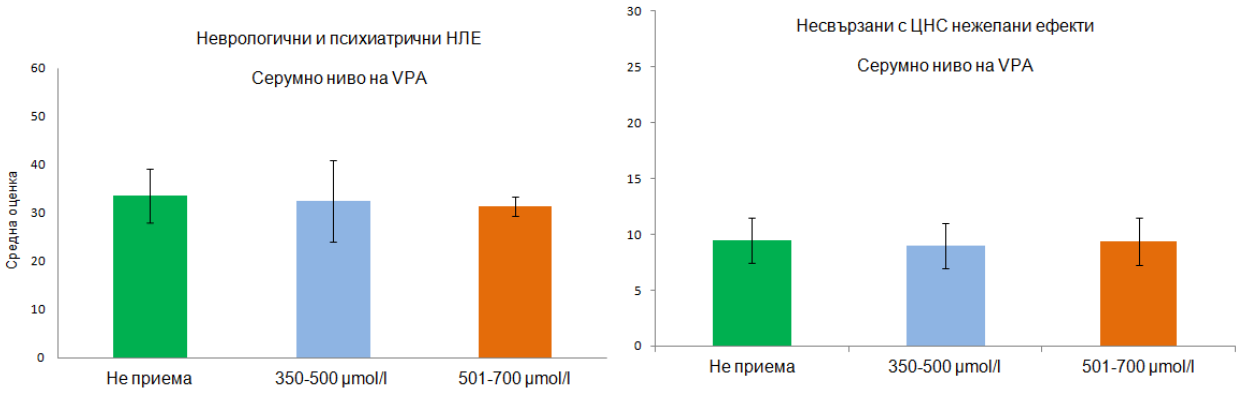
Пациентите на монотерапия с **LTG** са общо 7 пациента (33,3% от приемащите LTG), 3 от тях са с по-ниска доза и 4 – с по-висока дневна доза (табл. 60). Запазват се същите тенденции, както при общата група пациенти с LTG - значително по-слабо проявени НЛЕ в сравнение с пациентите лекувани с други медикаменти, по-изразени за общата оценка на скалата и подскалата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“ (табл. 60).

Таблица 60. Честота и вид на НЛЕ според дозировката при пациентите на монотерапия с LTG.

Честота и вид на НЛЕ	LTG								
	Не приема			**2-4 мг/кг**			**5-8 мг /кг**		
	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD
Неврологични и психиатрични нежелани ефекти	110	33.15	8.09	3	26.3	2.3	4	20.5	7.72
Несвързани с ЦНС нежелани ефекти	110	9.45	2.97	3	7.01	1.73	4	6.75	2.88
Обща оценка	110	42.61	9.37	3	33.3	1.57	4	27.25	5.14

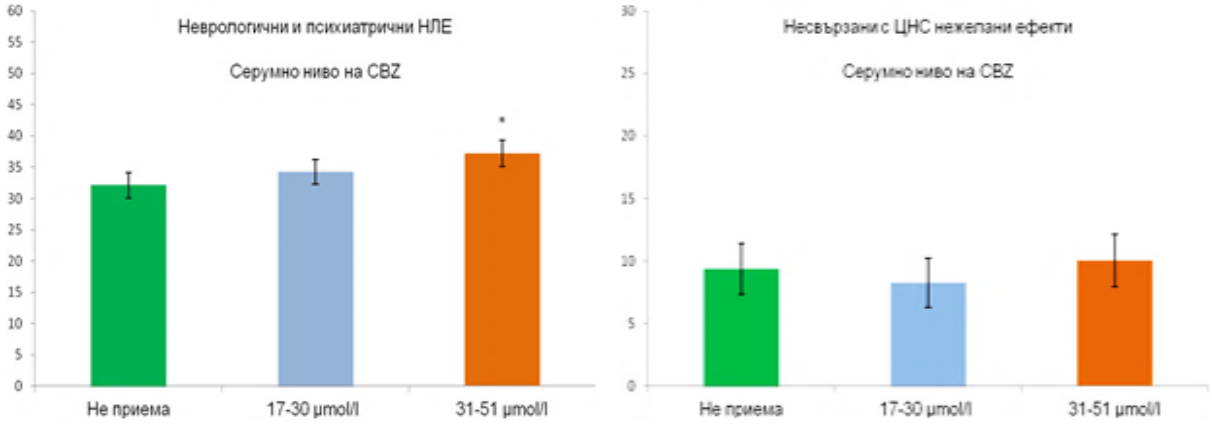
При изследване на НЛЕ според **серумните концентрации за приемащите VPA** (n=51) **и CBZ** (n=21) се установява, че с по-големи относителни дялове са пациентите с по-високи серумни нива на CBZ (17 спрямо 4) и VPA (36 спрямо 15).

От резултатите при изследването с LAEP –BG се установява, че при групите пациенти с по-ниски и по-високи серумни нива на VPA не се установява значима разлика в честотата на НЛЕ спрямо пациентите, лекувани с други АЕМ (фиг. 50).



Фигура 50. Вид и честота на НЛЕ според серумното ниво на VPA.

За пациентите, лекувани с CBZ се наблюдават по-високи стойности на LAEP –BG, като за подскалата „Неврологични и психиатрични НЛЕ“ групата с по-високи серумни нива на CBZ е със значимо по-висока оценка спрямо участниците с по-ниско серумно ниво на CBZ, както и спрямо лекуваните с други АЕМ (фиг. 51).



Фигура 51. Вид и честота на НЛЕ според серумното ниво на CBZ.

При изследване на НЛЕ според **серумните концентрации за приемащите VPA и CBZ** със скалата SIDAED-BG се установява, че наличието на по-висока серумна концентрация на

медикамента CBZ е свързано със сигнификантно по-високи стойности на факторите „ЦНС“, „Когнитивни функции“, „Двигателни нарушения и координация“, „Зрителни нарушения“ и „Главоболие“ спрямо неприемащите този медикамент (табл. 61).

Аналогично на резултата от изследването с LAEP –BG, с въпросника SIDAED-BG отново се установява, че наличието на по-висока серумна концентрация на медикамента VPA не е свързано със значимо нарастване на факторите, определящи тежестта на НЛЕ (табл. 62).

При анализа на резултатите за зависимостта на честотата и тежестта на НЛЕ от серумните концентрации на антиконвулсантите, прави впечатление, че за пациентите лекувани с CBZ и VPA, те са сходни с резултатите за влиянието на вида и дневната доза на АЕМ при тази група пациенти.

Тежест на НЛЕ	Серумно ниво на CBZ								
	Не приема			17-30 мкмол/л			31-51 мкмол/л		
	N	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD	N	$\overline{X}$	SD
ЦНС	110	5,06	2,64	4	5,00	5,35	17	6,76*	2,22
Поведение/повишена раздразнителност/	110	5,00	3,22	4	6,50	3,11	17	5,71	3,46
Депресивни симптоми	110	3,70	2,11	4	7,50	5,74	17	4,53	3,22
Когнитивни функции	110	8,90	5,37	4	10,25	8,77	17	13,41*	4,65
Двигателни нарушения и координация	110	6,35	4,15	4	7,25	4,03	17	10,53*	5,15
Зрителни нарушения	110	1,69	1,72	4	2,25	2,87	17	3,53*	1,74
Главоболие	110	2,30	1,68	4	4,00	1,63	17	3,71*	1,76
Козметични и дерматологични оплаквания	110	3,13	2,39	4	1,00	2,00	17	3,88	3,06
Гастроинтестинални оплаквания	110	3,73	2,47	4	3,50	1,29	17	4,47	3,14

Таблица 61. Тежест на НЛЕ според серумното ниво на CBZ * - статистически значими разлики между неприемащи **CBZ** и по-високи серумни нива на **CBZ** ($p<0,05$).

Тежест на НЛЕ	Серумно ниво на VPA								
	Не приема			350-500 мкмол/л			501-700 мкмол/л		
	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD	N	$\overline{X}$	SD
ЦНС	80	5,20	2,75	15	5,27	2,69	36	5,47	2,77
Поведение/повишена раздразнителност/	80	5,56	2,92	15	5,40	3,25	36	4,08	3,73
Депресивни симптоми	80	4,10	2,46	15	4,47	2,42	36	3,31	2,57
Когнитивни функции	80	9,29	5,83	15	9,07	3,83	36	10,25	5,61
Двигателни нарушения и координация	80	7,30	4,55	15	7,07	4,28	36	6,03	4,37
Зрителни нарушения	80	2,10	1,78	15	1,53	2,03	36	1,78	1,93
Главоболие	80	2,60	1,75	15	3,07	1,75	36	2,17	1,75
Козметични и дерматологични оплаквания	80	3,39	2,73	15	2,80	1,52	36	2,81	2,25
Гастроинтестинални оплаквания	80	3,69	2,66	15	4,80	2,34	36	3,69	2,30

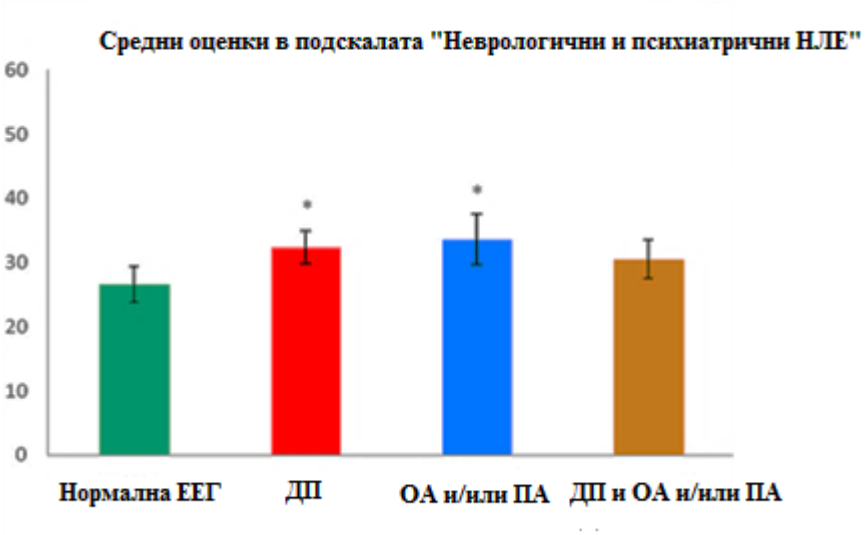
Таблица 62. Тежест на НЛЕ според серумното ниво на VPA

Тежест на НЛЕ	Нормална ЕЕГ					
	Не			Да		
	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD
ЦНС	124	5,43	2,71	8	2,71	1,70
Поведение/повишена раздразнителност/	124	5,22	3,23	8	3,71	3,20
Депресивни симптоми	124	4,05	2,50	8	1,71	1,25
Когнитивни функции	124	9,70	5,57	8	6,43	4,69
Двигателни нарушения и координация	124	7,04	4,44	8	4,86	5,01
Зрителни нарушения	124	1,98	1,84	8	1,43	2,15
Главоболие	124	5,51	1,77	8	3,00	1,53
Козметични и дерматологични оплаквания	124	3,14	2,49	8	3,57	2,76
Гастроинтестинални оплаквания	124	3,91	2,47	8	2,14	3,24

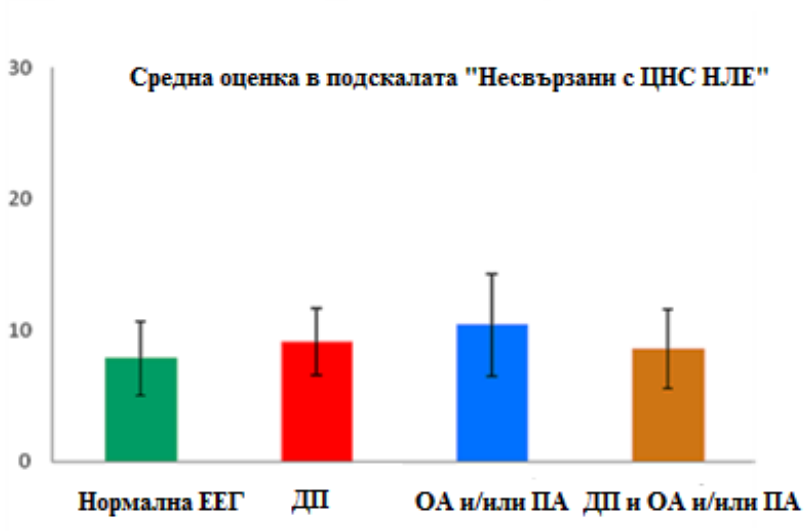
Таблица 63 Тежест на НЛЕ и ЕЕГ ($p<0.05$).

При потърсената връзка между тежестта на НЛЕ при прием на АЕМ и **находката в ЕЕГ** със скалата SIDAED (табл. 63) се установява, че наличието на патология в интерикталната ЕЕГ е свързано в алгебричен план с по-високи стойности на почти всички фактори, (без „Козметични и дерматологични оплаквания“) (табл. 63).

При анализа на връзката между оценката на LAEP–BG за честотата на НЛЕ и находката в ЕЕГ (фигури 52 и 53) се установява, че абнормностите в ЕЕГ корелират с по-високи стойности на средната оценка в двете подскали на въпросника, като за „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“ при групите пациенти с ДП и ОА/ПА се достигат статистически значими разлики с нормалната ЕЕГ (фиг. 52).

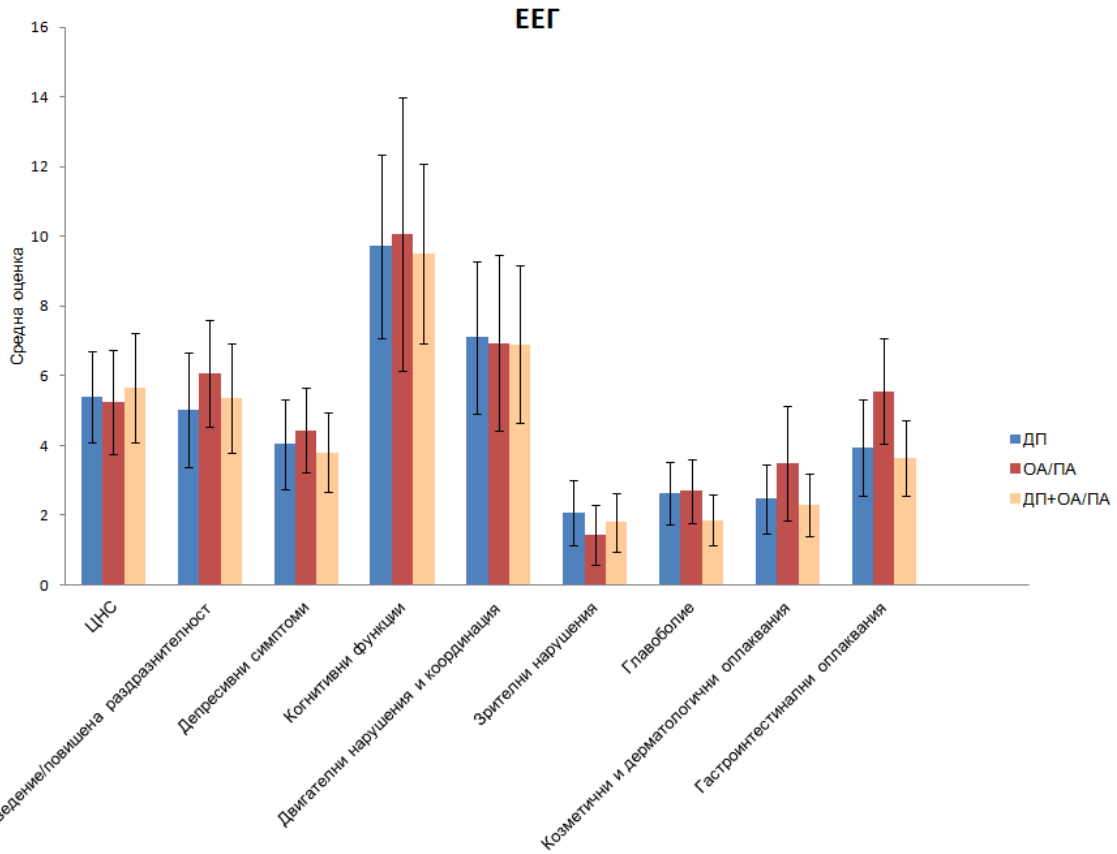


Фигура 52. Средни оценки на подскалата Неврологични и психиатрични нежелани ефекти според промените в ЕЕГ. * - статистически значимите разлики с нормалната ЕЕГ (Mann Whitney U test, $p<0.05$).



Фигура 53. Средни оценки на подскалата „Несвързани с ЦНС нежелани ефекти“ според промените в ЕЕГ (Mann Whitney U test, $p<0.05$).

Според вида промени в ЕЕГ със скалата SIDAED-BG се установява, че наличието на ОА/ПА е свързано с по-голяма тежест на НЛЕ за категорите „Поведение/повишена раздразнителност“, „Депресивни симптоми“, „Когнитивни функции“, „Козметични и дерматологични оплаквания“ и „Гастроинтестинални оплаквания“. При пациентите с ДП и ДП+ОА/ПА се наблюдават по-високи стойности за „ЦНС“ и „Зрителни нарушения“ спрямо пациентите, които имат само ДП в ЕЕГ (фиг. 54).



Фигура 54. Средни оценки на SIDAED-BG за тежест на НЛЕ според промените в ЕЕГ (Mann Whitney U test, $p<0.05$).

Потърсили сме връзка между **вида промени в ЕЕГ** и изразеността на НЛЕ според **броя на приеманите АЕМ** при групите пациенти с различни ЕЕГ абнормности.

Общо при пациентите с абнормности в ЕЕГ установяваме значими разлики в тежестта на НЛЕ за приемащите повече АЕМ в категориите „ЦНС“, „Поведение /повишена раздразнителност“, „Когнитивни функции“, „Зрителни нарушения“ и общата оценка на SIDAED-BG (табл. 64).

Таблица 64. Тежест на НЛЕ при пациенти с абнормно ЕЕГ според броя на АЕМ.

Тежест на НЛЕ	АЕМ		
	1	2	3 и повече
	$\overline{X}$±SD	$\overline{X}$±SD	$\overline{X}$±SD
ЦНС	4.95±2.72	5.4±2.34	6.5±2. 4*
Поведение/повишена раздразнителност	4.2±3.07	5.64±3.2*	6.17±3.68*
Депресивни симптоми	3.38±1.96	4.44±2.64	5.11±3.39
Когнитивни функции	8.22±4.99	10.32±4.58*	12.5±5.71*
Двигателни нарушения и координация	6.59±4.94	7.24±3.41	8.16±4.06
Зрителни нарушения	1.75±1.84	2.12±1.39	2.83±2.33*
Главоболие	2.27±1.59	3.16±1.97	2.77±2.01
Козметични и дерматологични оплаквания	2.15±2.14	3.0±1.97*	2.5±1.29
Гастроинтестинални оплаквания	3.36±2.44	4.76±2.84*	4.16±3.25
Обща оценка	**38.68±20.84**	**47.72±15.48***	**53.05±22.94***

За изследване зависимостта между броя на приеманите АЕМ и НЛЕ при пациентите с **дифузни промени** (n=87; 66%) се наблюдава тенденция за засилване на НЛЕ при пациентите с по-голям брой АЕМ, като за общата оценка на LAEP–BG и подскалата „Несвързани с ЦНС нежелани ефекти“ се наблюдават статистически значими различия в зависимост от броя на приеманите АЕМ (Mann Whitney U test, $p<0.05$) (табл. 65).

Таблица 65. Честота и вид на НЛЕ при пациенти с ДП в ЕЕГ според броя на АЕМ.

Честота и вид на НЛЕ	АЕМ								
	1			2			3 и повече		
	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD
Неврологични и психиатрични нежелани ефекти	44	32.29	8.5	25	32.4	6.61	18	35.2	9.11
Несвързани с ЦНС нежелани ефекти	44	8.67	2.71	25	9.76	3.26	18	10.28*	3.01
Обща оценка	44	40.86	8.69	25	42.16	7.52	18	45.5*	8.66

При пациентите с **ОА/ПА** в ЕЕГ (n= 16; 12%) се наблюдава леко нарастване на общата оценка и стойностите на LAEP–BG в групата пациенти с политерапия спрямо лекуваните с 1 АЕМ (табл. 66).

Таблица 66. Честота и вид на НЛЕ при пациенти с ОА/ПА в ЕЕГ според броя на АЕМ.

Честота и вид на НЛЕ	АЕМ					
	Монотерапия			Политерапия		
	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD
Неврологични и психиатрични нежелани ефекти	9	34.11	11.03	7	36.14	11.58
Несвързани с ЦНС нежелани ефекти	9	10.33	4.12	7	11.42	4.92
Обща оценка	9	44.4	14.13	7	47.57	15.84

При изследване зависимостта между броя на приеманите АЕМ и НЛЕ при пациентите с **ДП+ОА/ПА** (n= 20; 15%) се установяват по-изразени НЛЕ за пациентите приемащи 3 и повече АЕМ, като за общата оценка на LAEP–BG и подскалата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“ резултатите са статистически значими (Mann Whitney U test, $p<0.05$) (табл. 67).

Таблица 67. Честота и вид на НЛЕ при пациенти с ДП+ОА/ПА в ЕЕГ според броя на АЕМ.

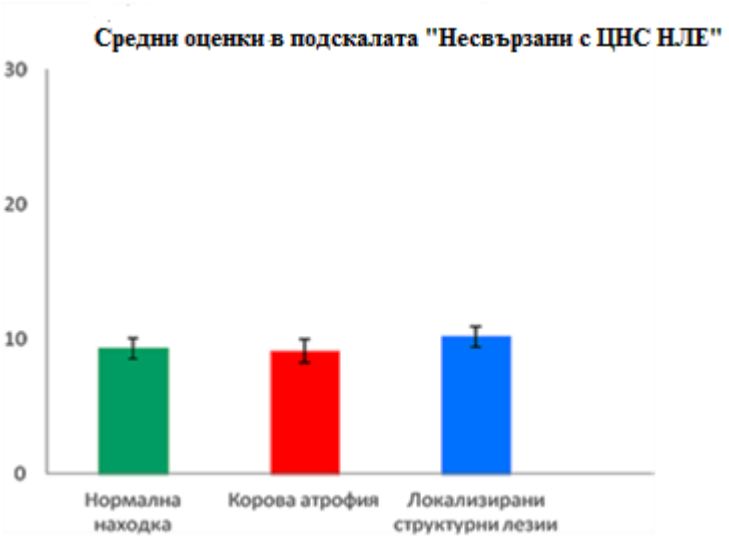
Честота и вид на НЛЕ	АЕМ								
	1			2			3 и повече		
	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD
Неврологични и психиатрични нежелани ефекти	5	31.8	5.54	8	31.25	6.43	7	35.42*	5.74
Несвързани с ЦНС нежелани ефекти	5	9.4	1.52	8	8.5	2.67	7	9.85	7.96
Обща оценка	5	41.2	4.71	8	39.75	7.34	7	45.28*	7.47

При потърсената връзка между НЛЕ при прием на АЕМ и **КТ/МРТ** находката (фигури 55 и 56) се установява, че патологичните промени в КТ/МРТ корелират с по-високи стойности на средните оценки в двете подскали на LAEP–BG, като за „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“ при групата пациенти с корова атрофия се достигат статистически значими

разлики с нормалната КТ/МРТ. Тези резултати се подкрепят и от изследването с въпросника SIDAED (табл. 68): наличието на нормална находка е свързано със сигнификантно по-ниски стойности на факторите ЦНС (p=0,028) Когнитивни функции (p=0,012), Двигателни нарушения и координация (p=0,007), и Зрителни нарушения (p=0,007). Респективно наличието на корова атрофия е свързано със значимо по-високи стойности на подскалите ЦНС (p=0,005), Когнитивни функции (p=0,005), Двигателни нарушения и координация (p=0,019), Зрителни нарушения (p=0,005) и Главоболие (p=0,029) (табл. 69), докато КТ/МРТ данните за локализирани структурни лезии не е свързано сигнификантно с тежестта на НЛЕ (табл. 70).



Фигура 55. Средни оценки на подскалата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“ (LAEP–BG) според промените в КТ/МРТ. * - статистически значими разлики с нормалната КТ/МРТ (Mann Whitney U test, p<0.05).



Фигура 56. Средни оценки на подскалата „Несвързани с ЦНС нежелани ефекти“ (LAEP–BG) според промените в КТ/МРТ (Mann Whitney U test, p<0.05).

Тежест на НЛЕ	Нормална находка						p
	Без			Със			
	n	$\overline{X}$	SD	N	$\overline{X}$	SD	
ЦНС	40	6,05	2,44	91	4,95	2,79	0,028
Поведение/повишена раздразнителност/	40	5,25	3,59	91	5,09	3,09	0,859
Депресивни симптоми	40	4,68	3,01	91	3,59	2,18	0,051
Когнитивни функции	40	11,50	6,08	91	8,66	5,11	0,012
Двигателни нарушения и координация	40	8,63	4,86	91	6,18	4,10	0,007
Зрителни нарушения	40	2,60	1,86	91	1,66	1,78	0,007
Главоболие	40	2,70	2,03	91	2,46	1,64	0,662
Козметични и дерматологични оплаквания	40	3,13	2,58	91	3,18	2,47	0,906
Гастроинтестинални оплаквания	40	3,83	2,47	91	3,81	2,58	0,887

Таблица 68. Тежест на НЛЕ и нормална КТ/МРТ находка.

Тежест на НЛЕ	Корова атрофия						p
	Без			Със			
	n	$\overline{X}$	SD	N	$\overline{X}$	SD	
ЦНС	113	5,04	2,75	18	6,83	2,04	0,005
Поведение/повишена раздразнителност/	113	5,12	3,13	18	5,28	3,95	0,981
Депресивни симптоми	113	3,72	2,28	18	5,22	3,37	0,139
Когнитивни функции	113	8,94	5,10	18	13,22	6,95	0,005
Двигателни нарушения и координация	113	6,53	4,30	18	9,39	4,90	0,019
Зрителни нарушения	113	1,76	1,79	18	3,11	1,81	0,005
Главоболие	113	2,39	1,74	18	3,44	1,65	0,029
Козметични и дерматологични оплаквания	113	3,19	2,54	18	3,00	2,28	0,898
Гастроинтестинални оплаквания	113	3,77	2,50	18	4,11	2,78	0,771

Таблица 69. Тежест на НЛЕ и корова атрофия.

Тежест на НЛЕ	Локализирани структурни лезии						p
	Без			Със			
	n	$\overline{X}$	SD	N	$\overline{X}$	SD	
ЦНС	109	5,26	2,77	22	5,41	2,59	0,911
Поведение/повишена раздразнителност/	109	5,12	3,23	22	5,23	3,37	0,843
Депресивни симптоми	109	3,86	2,47	22	4,23	2,67	0,301
Когнитивни функции	109	9,41	5,68	22	10,09	5,00	0,606
Двигателни нарушения и координация	109	6,71	4,39	22	8,00	4,85	0,235
Зрителни нарушения	109	1,90	1,86	22	2,18	1,84	0,463
Главоболие	109	2,62	1,67	22	2,09	2,14	0,139
Козметични и дерматологични оплаквания	109	3,15	2,43	22	3,23	2,86	0,978
Гастроинтестинални оплаквания	109	3,86	2,60	22	3,59	2,22	0,658

Таблица 70. Тежест на НЛЕ и локализирани структурни лезии.

При пациентите с нормална КТ/МРТ находка се отчитат по-високи стойности в оценките на LAEP–BG при пациентите с 3 и повече АЕМ в сравнение с тези с монотерапия (Spearman корелация), но не се установява статистически значима корелация между броя на приеманите АЕМ и НЛЕ, както за общата оценка (r_s=0.12), така и за двете подскали „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“ (r_s=0.08) и „Несвързани с ЦНС нежелани ефекти“ (r_s=0.15) (табл. 71).

Таблица 71. Честота и вид на НЛЕ според броя на АЕМ при пациенти с нормална КТ/МРТ находка.

Честота и вид на НЛЕ	**АЕМ**								
	1			**2**			**3 и повече**		
	N	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD
Неврологични и психиатрични нежелани ефекти	48	31.58	8.9	31	31.13	6.78	12	34.58	7.39
Несвързани с ЦНС нежелани ефекти	48	8.92	3.17	31	9.45	3.17	12	10.33	3.02
Обща оценка	48	40.5	10.61	31	40.6	8.24	12	44.91	8.88

Подобен е резултатът при групите пациенти с КТ/МРТ данни за локализирани структурни лезии (табл. 72).

Таблица 72. Честота и вид на НЛЕ според броя на АЕМ при пациенти с КТ/МРТ данни за локализирани патологични промени.

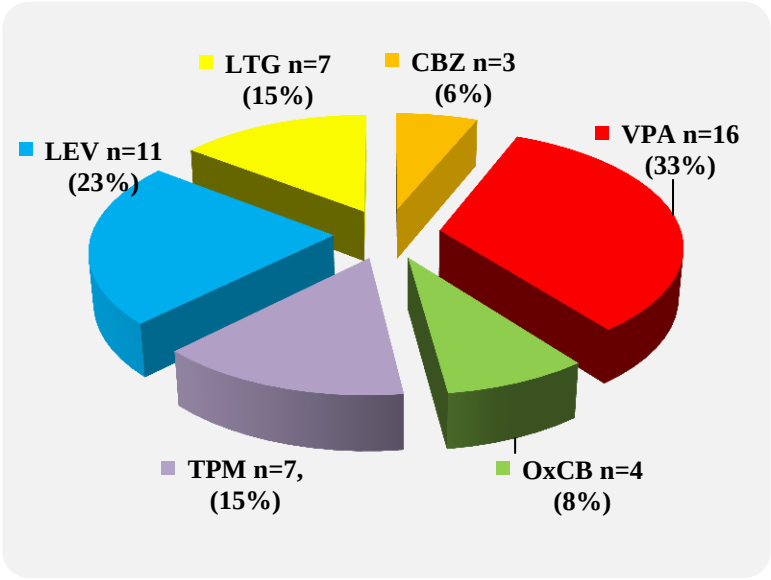
Честота и вид на НЛЕ	**АЕМ**								
	1			**2**			**3 и повече**		
	N	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD
Свързани с ЦНС неблагоприятни събития	6	35.45	9.48	7	34.01	8.94	9	31.91	7.89
Несвързани с ЦНС неблагоприятни събития	6	9.33	2.5	7	11.1	4.3	9	10.03	2.12
Обща оценка	6	45.17	12.2	7	45.14	12.58	9	41.89	8.98

При пациентите с корова атрофия се установява статистически значима разлика между броя на приеманите АЕМ и НЛЕ за групата с 3 и повече АЕМ в сравнение с тази с монотерапия (табл. 73).

Таблица 73. Честота и вид на НЛЕ при пациенти с корова атрофия според броя на АЕМ.

Честота и вид на НЛЕ	АЕМ								
	1			2			3 и повече		
	N	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD
Неврологични и психиатрични нежелани ефекти	9	30.77	6.61	2	41.5	9.19	7	43.57*	4.65
Несвързани с ЦНС нежелани ефекти	9	8.11	2.57	2	8.5	3.95	7	10.57	4.04
Обща оценка	9	38.89	7.44	2	50.01	4.24	7	54.14*	4.18

При пациентите с **нормална КТ/МРТ находка** (n=91; 69,5%) като монотерапия най-често е прилаган VPA (33%), следван от LEV (23%), равни групи TPM и LTG (15%), OxCBZ (8%) и CBZ (6%) (фиг. 57).



Фигура 57. Разпределение на пациентите с нормална КТ/МРТ находка и монотерапия в зависимост от вида АЕМ.

Потърсихме зависимост между оценката на НЛЕ, вида и дневната доза на АЕМ при пациентите с нормална КТ/МРТ находка и монотерапия.

От изследваните медикаменти се наблюдава статистически значимо нарастване на НЛЕ при използване на по-висока доза за TPM (табл. 74) в подскалата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“ и общата оценка на скалата, и за LEV за всички оценки на LAEP–BG (табл. 75) (Mann Whitney U test, $p<0.05$).

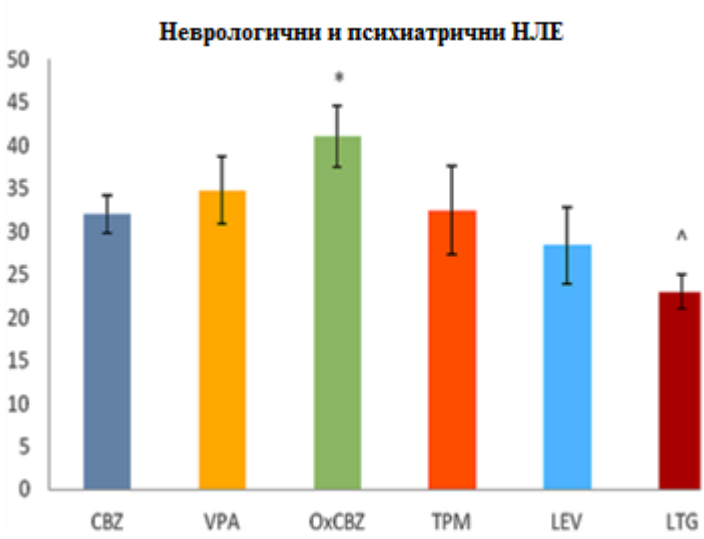
Таблица 74. Честота и вид на НЛЕ според дневната доза на TPM при пациенти с нормална КТ/МРТ находка и монотерапия.

Честота и вид на НЛЕ	TPM					
	5-7 мг/кг			8-9 мг/кг		
	N	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD
Неврологични и психиатрични нежелани ефекти	4	25.25	2.06	3	42.1 *	4.2
Несвързани с ЦНС нежелани ефекти	4	9.1	1.3	3	8.08	4.3
Обща оценка	4	34.75	2.62	3	54.02 *	5.56

Таблица 75. Честота и вид на НЛЕ според дневната доза на LEV при пациенти с нормална КТ/МРТ находка и монотерапия.

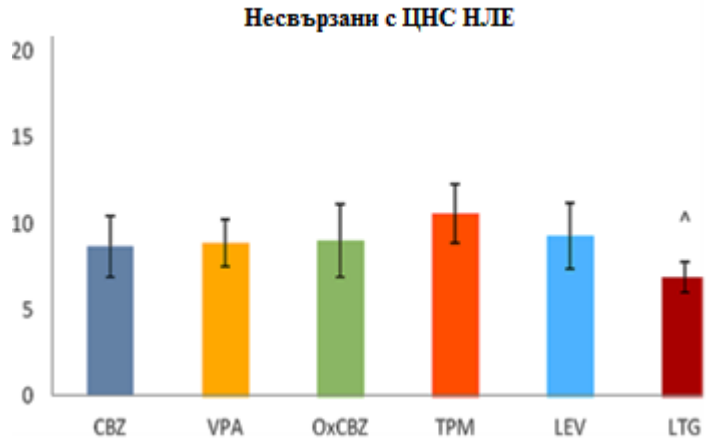
Честота и вид на НЛЕ	LEV					
	2000-2500 мг /кг			2500-3000 мг /кг		
	N	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD
Неврологични и психиатрични нежелани ефекти	7	24.43	6.39	4	35.25*	9.21
Несвързани с ЦНС нежелани ефекти	7	7.28	1.89	4	12.75*	3.86
Обща оценка	7	31.79	7.82	4	48.02*	11.86

При анализа на средните оценки за подскалата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“ при пациентите с нормална КТ/МРТ находка се наблюдава статистически значимо нарастване на НЛЕ при монотерапия с OxCBZ в сравнение с всички останали и значимо най-слаб ефект на LTG в сравнение с всички останали AEM (Mann-Whithey U test, $p<0.05$) (фиг. 58).



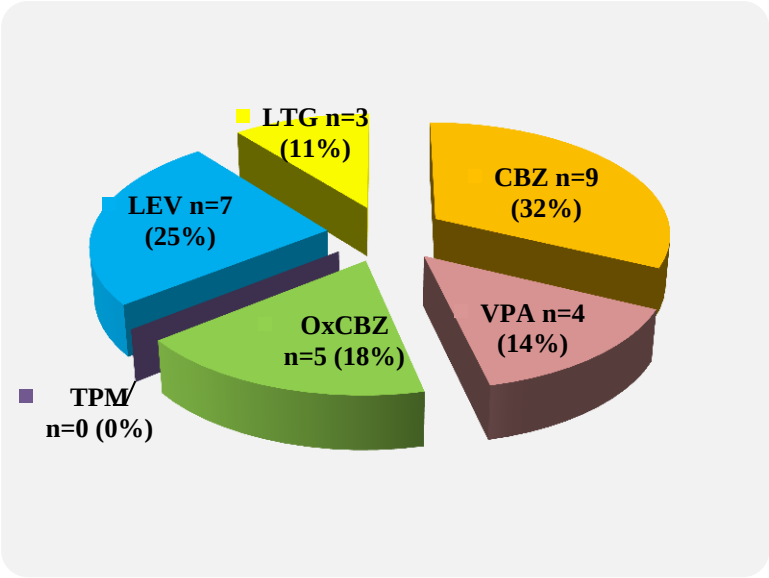
Фигура 58. Средна оценка в подскалата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“ при пациетите с нормална КТ/МРТ находка в зависимост от прилаганата монотерапия.

За подскалата „Несвързани с ЦНС нежелани ефекти“ се наблюдава единствено статистически значимо слаб ефект на LTG в сравнение с всички останали АЕМ (Mann-Whithey U test, $p<0.05$) (фиг. 59).



Фигура 59. Средна оценка в подскалата „Несвързани с ЦНС нежелани ефекти“ при пациетите с нормална КТ/МРТ находка в зависимост от прилаганата монотерапия.

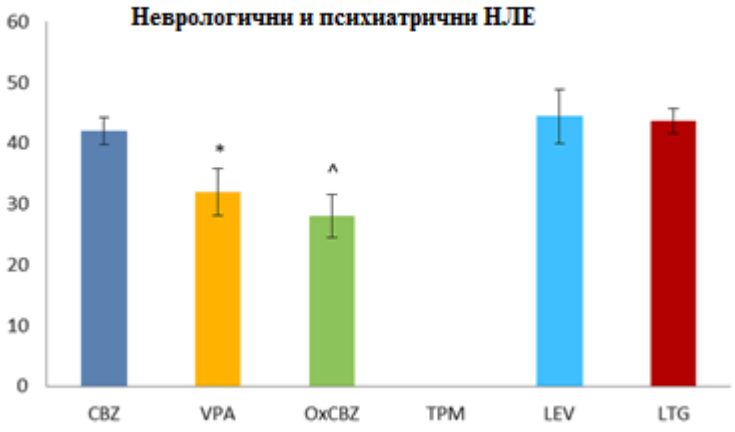
При пациентите с **КТ/МРТ данни за корова атрофия** (n=18; 13.7%) като монотерапия най-често е прилаган CBZ (32%), следван от LEV (25%), OxCBZ (18%), VPA (14%) и LTG (11%). При пациентите с корова атрофия не е прилаган TPM като монотерапия (фиг. 60).



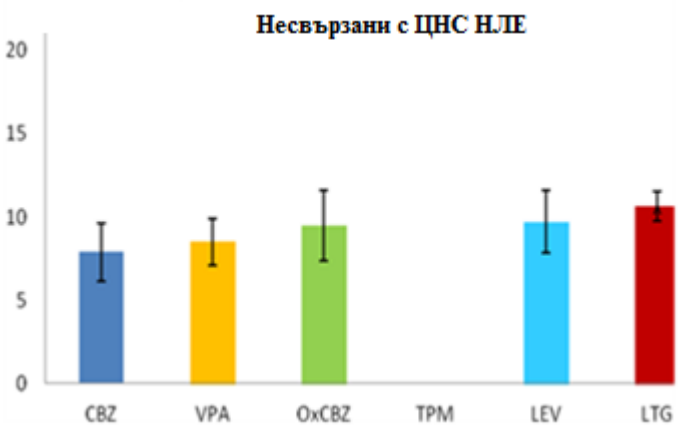
Фигура 60. Разпределение на пациентите с КТ/МРТ данни за корова атрофия и монотерапия в зависимост от вида АЕМ.

Поради недостатъчен брой пациенти с данни за корова атрофия с различни дозировки в отделните групи АЕМ като монотерапия не може да бъде направено статистически достоверно сравнение между оценката на НЛЕ, вида и дневната доза на различните АЕМ .

При пациентите с данни за корова атрофия, в подскалата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“ се наблюдава статистически значимо по-ниска стойност на НЛЕ при монотерапия с VPA и OxCBZ в сравнение със CBZ, LEV и LTG (Mann-Whithey U test, $p<0.05$) (фиг. 61), докато за подскалата „Несвързани с ЦНС нежелани ефекти“ не се установяват статистически значими разлики между отделните АЕМ (фиг. 62).

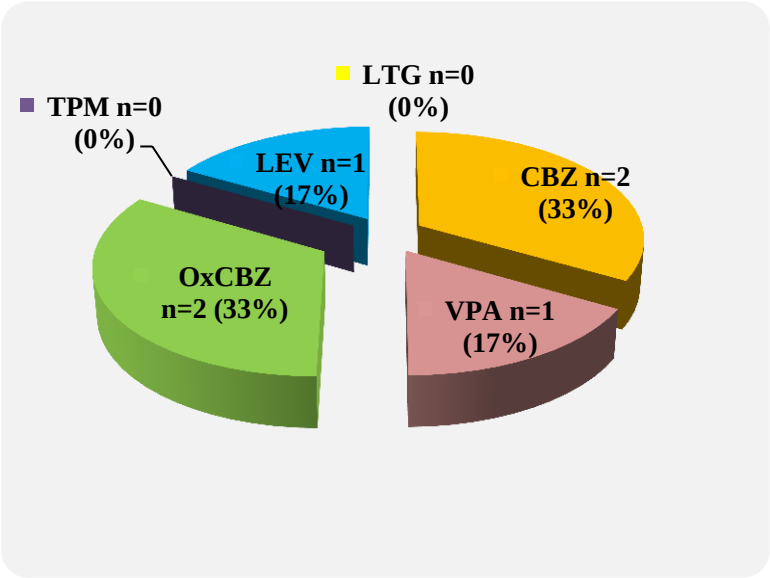


Фигура 61. Средна оценка в подскалата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“ при пациетите с КТ/МРТ данни за корова атрофия в зависимост от прилаганата монотерапия.



Фигура 62. Средна оценка в подскалата „Несвързани с ЦНС нежелани ефекти“ при пациетите с КТ/МРТ данни за корова атрофия в зависимост от прилаганата монотерапия.

При пациентите с **КТ/МРТ данни за локализирани патологични промени** (n=22; 16.8%) само 6 пациента са с монотерапия и не може да бъде направен достоверен статистически анализ за сравнение на НЛЕ при отделните АЕМ и групи с различни дозировки: с OxCBZ и CBZ се лекуват по 2 участника (33%), с VPA и LEV – по 1 (17%) (фиг. 63).

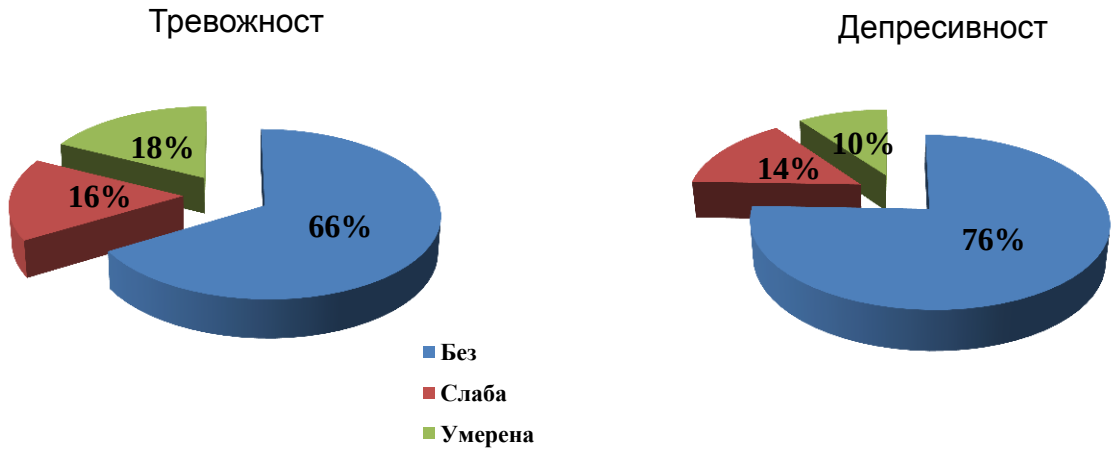


Фигура 63. Разпределение на пациентите с КТ/МРТ данни за локализирани патологични промени и монотерапия в зависимост от вида АЕМ.

IV.4. Влияние на коморбидната депресия и тревожност върху самооценката на пациентите за вида, честотата и тежестта на НЛЕ.

Въпреки липсата на анамнестични и документални данни за диагностицирано и лекувано депресивно и тревожно разстройство при нашата група пациенти, с цел изясняване наличието на симптоми на депресия и тревожност, както и влиянието им върху степента на изява на НЛЕ, беше приложена скалата БСОТД.

Беше установено, че само при 10% от изследваната група пациенти се наблюдават умерено изразени симптоми на депресивност (стойности на подскалата за депресия 11-14); при 14% от изследваната популация бяха отчетени слабо изразени симптоми на депресивност (стойности 8-10), а при 76% от пациентите такива липсваха (стойности под 7). По отношение наличието на тревожна симптоматика беше установено, че 18% от изследваните лица проявяват симптоми на умерена тревожност (стойности за тревожност 11-14)). Пациентите със слабо изразени (стойности 8-10) и липсващи симптоми на тревожност (стойности под 7) са съответно 16% и 66% (фиг. 64).



Фигура 64. Разпределение на пациентите според степента на тревожност/депресивност.

На таблица 76 е представен вариационен анализ на стойностите на степен на тревожност и депресивност според скалата БСОТД. Средната стойност е под 7.

Таблица 76. Вариационен анализ на степен на тревожност и депресивност от скалата БСОТД.

БСОТД	$\overline{X}$	SD	Me
Тревожност	6.54	3.99	6.00
Депресивност	5.02	3.89	4.00

Тези данни ни дават основание да обобщим, че в изследваната от нас група пациенти не се наблюдава високо общо ниво на тревожност и депресивност.

За определяне на влиянието на моментната тревожност и депресивност върху субективното възприятие за НЛЕ беше приложен корелационен анализ (Spearman корелация)

за изследване на зависимостта между стойностите на подскалите на БСОТД и оценките на въпросите от подскалите и общата оценка на LAEP–BG.

Установява се умерена позитивна корелация (r=0,42) между нивото на депресивност и „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“, и общата оценка на скалата (табл. 77).

Таблица 77. Корелационни коефециенти между вид и честота на НЛЕ, тревожност и депресивност (* - p<0.05).

Честота и вид на НЛЕ	Коефициент на корелация за	
	Тревожност	Депресивност
Неврологични и психиатрични нежелани ефекти	0.26	0.42 *
Несвързани с ЦНС нежелани ефекти	0.12	0.19
Обща оценка	0.25	0.42 *

Резултатите, представени на таблица 78 при изследването със скалата SIDAED-BG показват, че всички статистически достоверни корелации между тежестта на НЛЕ, тревожност и депресивност са правопропорционални, вариращи по сила от изразени до слаби. Депресивността корелира с всеки един от факторите, а тревожността не корелира само със „Зрителни нарушения“ и „Козметични и дерматологични оплаквания“. Освен това: тревожността корелира умерено с „ЦНС“, „Депресивни симптоми“, „Когнитивни функции“ и „Гастроинтестинални оплаквания“; изразено с „Поведение/повишена раздразнителност“. Депресивността корелира слабо с факторите „Зрителни нарушения“, „Главоболие“, „Козметични и дерматологични оплаквания“, умерено с всички останалие фактори в таблицата (табл. 78).

Таблица 78. Корелационни коефициенти между тежест на НЛЕ, тревожност и депресивност * - p<0.05, ** - p<0.01, *** - p<0.001.

Тежест на НЛЕ	Тревожност	Депресивност
ЦНС	0,373***	0,467***
Поведение/повишена раздразнителност/	0,515***	0,399***
Депресивни симптоми	0,424***	0,460***
Когнитивни функции	0,301***	0,392***
Двигателни нарушения и координация	0,211*	0,386***
Зрителни нарушения	0,155	0,286**
Главоболие	0,240**	0,246**
Козметични и дерматологични оплаквания	0,134	0,238**
Гастроинтестинални оплаквания	0,320***	0,429***

В таблици 79 и 80 са представени средните стойности и стандартното отклонение на оценките на въпросите от LAEP–BG за **честота** на НЛЕ в зависимост от стойностите на подскалите на БСОТД.

Таблица 79. Средни стойности, стандартно отклонение и статистически значими разлики в оценките на LAEP–BG в зависимост от стойностите на скалата за тревожност.

Честота и вид на НЛЕ	Тревожност								
	Без			Слаба			Умерена		
	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD
Неврологични и психиатрични нежелани ефекти	87	31.11	7.72	21	34.52	8.03	23	37.78*	8.45
Несвързани с ЦНС нежелани ефекти	87	9.31	3.16	21	9.04	3.06	23	10.13	3.31
Обща оценка	87	40.43	9.75	21	43.57	9.37	23	47.91*	8.9

Таблица 80. Средни стойности, стандартно отклонение и статистически значими разлики в оценките на честотата на НЛЕ в зависимост от стойностите на скалата за депресивност.

Честота и вид на НЛЕ	Депресивност								
	Без			Слаба			Умерена		
	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD
Неврологични и психиатрични нежелани ефекти	99	31.34	8.01	19	37.26	7.89	13	37.69*	10.92
Несвързани с ЦНС нежелани ефекти	99	9.35	3.02	19	8.68	3.48	13	10.92	3.24
Обща оценка	99	40.69	9.79	19	45.95	8.95	13	48.61*	7.83

Резултатите показват, че при нарастване степента на тревожност в алгебричен план нарастват и всички оценки от LAEP–BG, като по-изразена е разликата при нарастване на стойностите за общата оценка и подскалата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“.

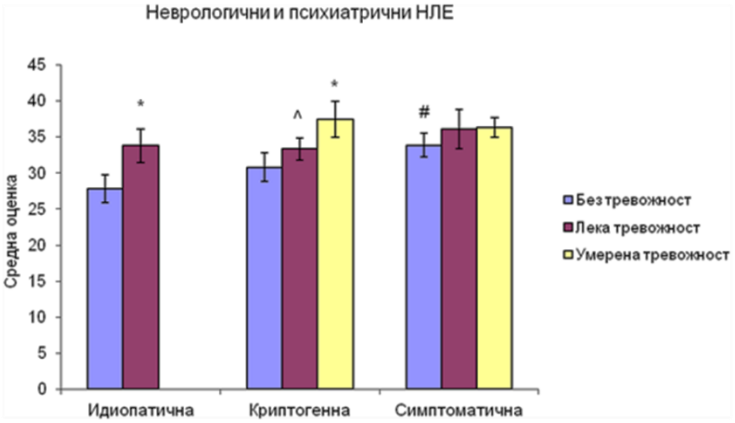
При изследване влиянието на депресивността върху честотата на НЛЕ се достига статистическа значимост за пациентите с умерено ниво на депресивност по отношение на общата оценка на скалата, като липсва съществена разлика между групите със слабо и умерено ниво на депресивност. Разликата е със статистическа значимост при сравнение с групата пациенти без депресивна симптоматика. При подскалата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“ прави впечатление по-голямата дисперсия на отговорите (по-голяма SD),

поради която не се наблюдават статистически достоверна разлика. При наличието на ЕП, независимо от тяхната месечна честота се наблюдава умерена степен на тревожност и депресивност и тя е сигнификантно по-голяма в сравнение с пациентите без ЕП (табл. 81).

Таблица 81. Връзка между степен на тревожност и депресивност и месечна честота на епилептичните пристъпи * - наличие на сигнификантна разлика (p<0,05).

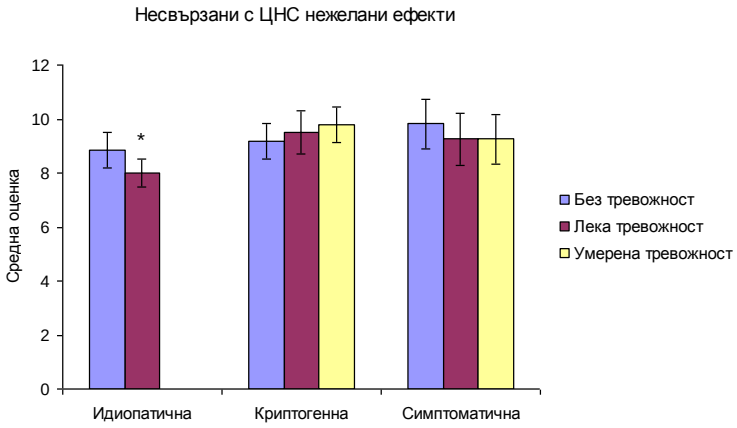
Степен на	**Месечна честота на епилептичните пристъпи**					
	Без (n=64)		До 3 (n=50)		4+ (n=17)	
	$\overline{X}$	SD	$\overline{X}$	SD	$\overline{X}$	SD
Тревожност	5,23	3,33	7,78*	4,12	7,82*	4,53
Депресивност	3,91	3,36	6,04*	4,06	6,18*	4,33

При изследване на зависимостта между оценките на подскалите на LAEP–BG и стойностите на скалата за тревожност при различните видове епилепсия, се установява, че в стойностите на подскалата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“ между пациентите без тревожност и тези с лека и умерена тревожност, са налице статистически значими разлики, най-изразено при тези с криптогенен тип Е. За КЕ се наблюдава значима разлика и между пациентите с лека и умерено изразена тревожност. В групите без тревожност се установява разлика между тези с идиопатична и тези със симптоматична Е. При пациентите с ИЕ липсват участници с умерено изразена тревожност, но се наблюдава значимо нарастване на стойността на подскалата за пациентите с лека тревожност спрямо тези без тревожност. При пациентите без тревожност се наблюдават значимо по-високи оценки за групата със СЕ спрямо участниците с ИЕ (фиг. 65).



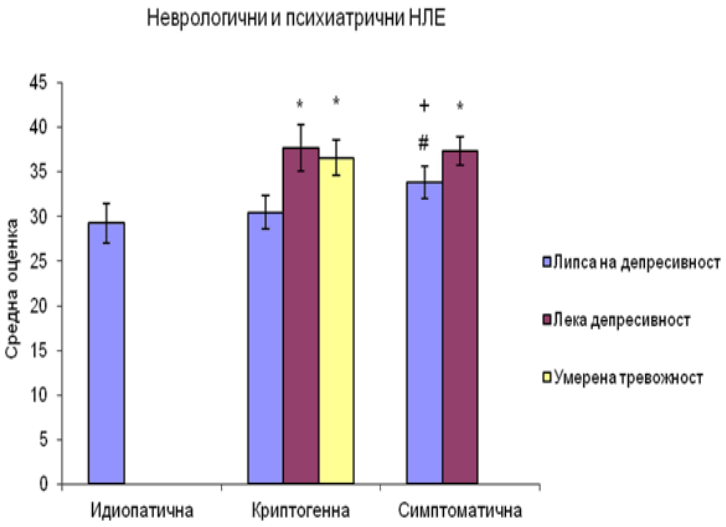
Фигура 65. Зависимостта между оценките на LAEP–BG за подскалата „Неврологични психиатрични нежелани ефекти“ и стойностите на скалата за тревожност при различните видове епилепсия.

По-изразената тревожност не оказва влияние за засилване на НЛЕ при стойностите на подскалата „Несвързани с ЦНС нежелани ефекти“ за пациентите с различен вид Е, освен разликата между пациентите без тревожност и тези с лека тревожност при идиопатичен вид епилепсия (фиг. 66).



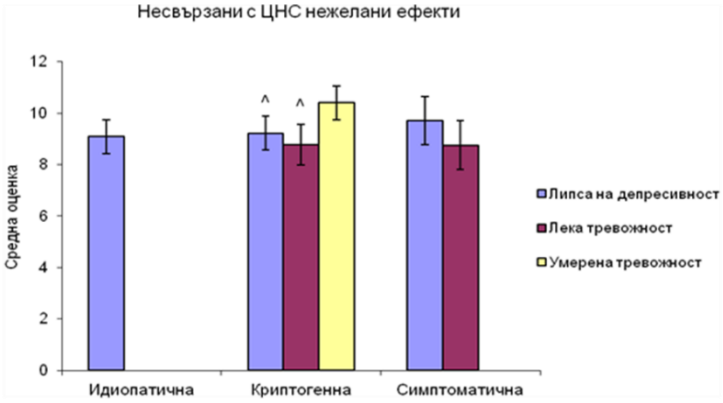
Фигура 66. Зависимостта между оценките на LAEP–BG за подскалата „Несвързани с ЦНС нежелани ефекти“ и стойностите на скалата за тревожност при различните видове епилепсия. *- $p<0.05$

При изследване на зависимостта между оценките на подскалите на LAEP–BG и стойностите на скалата за депресивност при различните видове Е, се установява, че в стойностите на подскалата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“ се отчитат статистически значими разлики между пациентите без депресивност с тези с лека и умерена депресивност при КЕ, както и между пациентите без депресивност и тези с лека депресивност при СЕ. В групите без депресивност се наблюдава значима разлика между пациентите с ИЕ и тези със СЕ, както и между пациентите с криптогенна и симптоматична Е. В групата с ИЕ липсват участници с депресивни симптоми (фиг. 67).



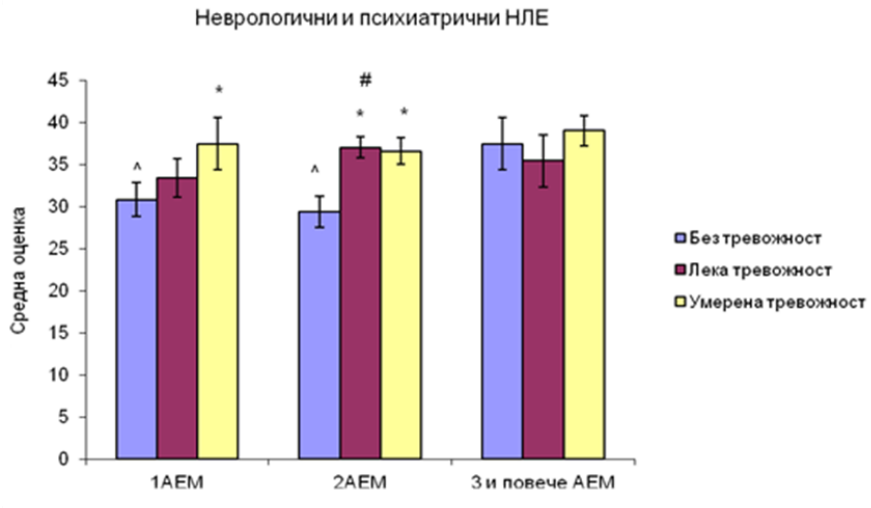
Фигура 67. Зависимостта между оценките на LAEP–BG за подскалата „Неврологични психиатрични нежелани ефекти“ и стойностите на скалата за депресивност при различните видове епилепсия.

За подскалата „Несвързани с ЦНС нежелани ефекти“ при пациентите с криптогенен тип Е се установявта статистически значими разлики между групите с умерено изразена депресивност и тези без и с лека депресивност (фиг. 68).



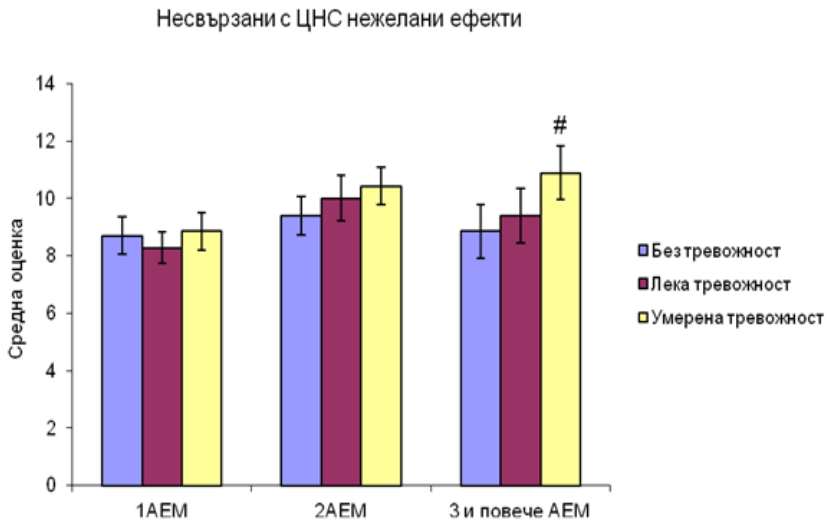
Фигура 68. Зависимостта между оценките на LAEP–BG за подскалата „Несвързани с ЦНС нежелани ефекти“ и стойностите на скалата за депресивност при различните видове Е.

При изследване на зависимостта между оценките на подскалите на LAEP–BG и стойностите на скалата за тревожност при пациенти, лекувани с различен брой АЕМ се установява, че в стойностите на подскалата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“ се наблюдават статистически значима разлика между участниците без тревожност и тези с умерена тревожност при прием на 1 АЕМ. Нарастване на НЛЕ се отчита при приемащите 2 АЕМ с появата и засилването на тревожността, както и между пациентите с лека тревожност, приемащи 1 и 2 АЕМ. За пациентите без тревожност се наблюдава значима разлика между участниците приемащи 3 и повече медикаменти и групите с 1 и с 2 АЕМ (фиг. 69).



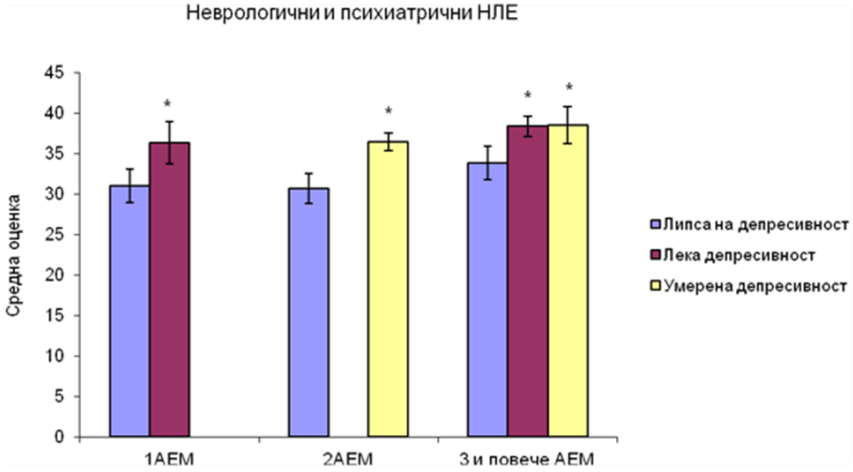
Фигура 69. Зависимостта между оценките на LAEP–BG за подскалата „Неврологични психиатрични нежелани ефекти“ и стойностите на скалата за тревожност според брой АЕМ.

За подскалата „Несвързани с ЦНС нежелани ефекти“ се наблюдава статистически значима разлика при пациентите с умерено изразена тревожност между участниците с монотерапия и тези, приемащи 3 и повече АЕМ (фиг. 70).



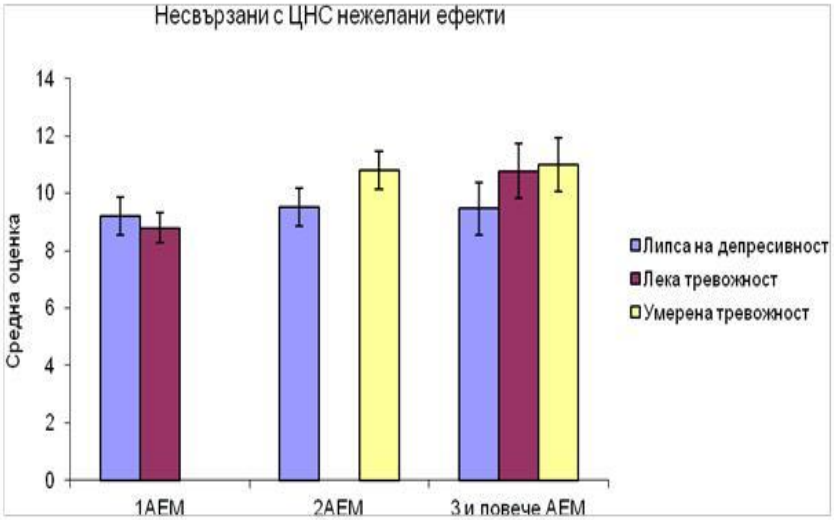
Фигура 70. Зависимостта между оценките на LAEP–BG за подскалата „Несвързани с ЦНС нежелани ефекти“ и стойностите на скалата за тревожност според брой АЕМ.

При изследване на зависимостта между оценките на подскалите на LAEP–BG и стойностите на скалата за депресивност при пациенти, лекувани с различен брой АЕМ се установява, че в стойностите на подскалата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“ се наблюдава статистически значима разлика между участниците без депресивност и монотерапия с останалите групи пациенти, като НЛЕ нарастват с появата и засилването на депресивността и броя на АЕМ (фиг. 71).



Фигура 71. Зависимостта между оценките на LAEP–BG за подскалата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“ и стойностите на скалата за депресивност според брой АЕМ.

По-изразената депресивност не оказва влияние за засилване на НЛЕ при стойностите на подскалата „Несвързани с ЦНС нежелани ефекти“ за пациентите според броя на АЕМ (фиг. 72).



Фигура 72. Зависимостта между оценките на LAEP–BG за подскалата „Несвързани с ЦНС нежелани ефекти“ и стойностите на скалата за депресивност според брой АЕМ.

V. Влияние на НЛЕ върху хода на АЕЛ

За да изясним значението на НЛЕ за терапевтичния подход сме анализирали тяхното влияние върху предишното АЕЛ при пациенти с различна от настоящата антиепилептична терапия в миналото.

Относителният дял на пациентите с различен **брой АЕМ/лекарствени комбинации при предишно лечение** спрямо определени клинични фактори сме изследвали с тест $\chi 2$ за проверка на процентни съотношения (табл. 82).

Таблица 82. Относителен дял на пациентите с различен брой АЕМ/лекарствени комбинации при предишно лечение спрямо месечната честота на ЕП и вида епилепсия.

		Без минало лечение	**1 АЕМ n (%)**	**2 АЕМ N (%)**	**3 АЕМ n (%)**	**4 и > АЕМ n (%)**
Месечна честота на пристъпите	Без пристъпи	15 (11.5%)	22 16.8%)	11 (8.4%)	8 (6.1%)	8 (6.1%)
	До 3 пристъпа	10 (7.6%)	12 (9.2%)	13 (9.9%)	7 (5.3%)	8(6.1%)
	4 и повече	0 (0%)	5 (3.8%)	2 (1.5%)	1 (0.7%)	9 (6.9%)
Вид епилепсия	Идиопатична	7 (5.3%)	7 (5.3%)	8 (6.1%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)
	Криптогенна	8 (6.1%)	19 14.5%)	11 (8.4%)	11 (8.4%)	11 (8.4%)
	Симптоматична	10 (7.6%)	13 (9.9%)	7 (5.3%)	3 (2.3%)	12 (9.2%)

От пациентите с предишно лечение 80,2% съобщават, че са имали НЛЕ. При анализа на връзката между броя на приеманите при предишно лечение АЕМ/комбинации и настоящата честота на ЕП, прави впечатление, че с нарастването на броя АЕМ намалява относителния дял на пациентите без пристъпи. Най-голям дял имат лекуваните в миналото само с 1 АЕМ (16.8%), по-голям и от процента пациентите без минало лечение с добър контрол на ЕП (11.5%). Всички пациенти с 4 и повече ЕП месечно са имали предишно лечение, като най-голяма част от тях са лекувани с 4 и повече АЕМ/комбинации (6.9%). Спрямо вида Е най-голям дял приемали 4 и повече АЕМ/комбинации имат пациентите със СЕ (9.2%), следвани от тези с КЕ (8.4%) и най-малко са пациентите с ИЕ (1.5%).

Анализът на данните в зависимост от **броя приемани АЕМ при предишното АЕЛ** показва умерена корелация между брой приемани АЕМ в миналото и НЛЕ при предишно лечение (r_s=0.47, p <0.05), силна корелация между брой приемани АЕМ при предишно лечение и причини за промяна на лечението (r_s=0.69, p <0.05), както и с брой приемани АЕМ при сегашното лечение (r=0,63; p<0.001).

За определяне на **влиянието на НЛЕ върху резултата от АЕЛ** са анализирани причините за промяна на предишната антиепилептична терапия. На таблица 83 е показано разпределението на болните за общата група пациенти. Прави впечатление големият процент, в който нежеланите ефекти на медикаментите са имали роля при определяне на антиконвулсивната терапия. Общо за всички участници в изследването като най-честа причина за промяна на лечението в миналото е посочван лош контрол на ЕП и НЛЕ (56,5%), следвана само от наличие на НЛЕ (16,8%), в най-малка степен причината е единствено лош контрол на ЕП (7,6%) (табл. 83).

Таблица 83. Разпределение на пациентите според причините за промяна на лечението.

Причини	Брой	%	Sp
Без минало лечение	25	19,1	3,4
Лош контрол на ЕП	10	7,6	2,3
НЛЕ	22	16,8	3,3
Лош контрол на ЕП и НЛЕ	74	56,5	4,3
Общо	131	100,0	

Съответно в групата пациенти с предишно лечение (n=106) честотното разпределение е следното: при най-голяма част се отчита едновременно лошият контрол на ЕП и наличието на

НЛЕ (70,5%), следвано само от НЛЕ (21,0%) и най-малка част от пациентите посочват като причина за промяна в терапията единствено наличието на ЕП (8,6%).

В представените таблици 84 и 85 се демонстрира значението на НЛЕ ефекти за адекватното дозиране на антиконвулсантите за достигане на оптимален контрол на ЕП.

При повечето от пациентите (67,9%) наличието на НЛЕ при предишното лечение не е позволило достигане на необходимата, т.е. терапевтична дневна доза, докато при по-малка част (13%) не е оказало влияние (табл. 84).

Таблица 84. Значение на НЛЕ при предишно лечение за достигане на необходимата дневна доза.

Значение на НЛЕ за достигане на необходимата дневна доза на АЕМ при предишно лечение	**Брой**	**%**	**Sp**
Без минало лечение	25	19,1	3,4
Да	89	67,9	4,1
Не	17	13,0	2,9
Общо	131	100,0	

При анализ на данните за значението на НЛЕ за намаляване на дневната доза на АЕМ при предишно лечение се оформят сходни резултати: в групата пациенти с предишно лечение (n=106) при 84,8 % (n=89) наличието на НЛЕ е било фактор за намаляване на дозата (табл. 85).

Таблица 85. Честотно разпределение на пациентите спрямо значението на НЛЕ при предишно лечение за намаляване на терапевтичната дневна доза на АЕМ.

Значение на НЛЕ за намаляване на дневната доза на АЕМ при предишно лечение	**Брой**	**%**
Да	89	84,8
Не	17	15,2
Общо	106	100,0

При изследването на връзката между вида и честотата на НЛЕ и **съдействието** на пациента към лечението се наблюдава значима разлика в стойностите на общата оценка на LAEP-BG между пациентите с добро (41.31±9.98) и недобро съдействие (46.38±8.55), както и в подскалата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“ (31.85±8.05 спрямо 37.21±8.35) (табл. 31).

Относно тежестта на НЛЕ, със скалата SIDAED-BG се установява, че недоброто съдействие на пациента е свързано със сигнификантно по-високи средни стойности на общата оценка (40.96±20.52 при пациентите с добро съдействие спрямо 56.25±18.43 при тези с недобро), както и на факторите „ЦНС“, „Когнитивни функции“, „Двигателни нарушения и координация“, „Зрителни нарушения“ и „Главоболие“ (табл. 86).

Тежест на НЛЕ	Съдействие на пациента						p
	Добро			Недобро			
	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD	
ЦНС	107	4,91	2,76	24	6,96	1,85	<0,001
Поведение /повишена раздразнителност/	107	4,94	3,27	24	6,00	2,99	0,169
Депресивни симптоми	107	3,72	2,35	24	4,83	2,97	0,123
Когнитивни функции	107	8,79	5,24	24	12,79	5,88	0,004
Двигателни нарушения и координация	107	6,24	4,33	24	9,96	3,88	<0,001
Зрителни нарушения	107	1,74	1,75	24	2,88	2,03	0,012
Главоболие	107	2,38	1,68	24	3,21	1,98	0,039
Козметични и дерматологични оплаквания	107	3,07	2,47	24	3,54	2,64	0,369
Гастроинтестинални оплаквания	107	3,68	2,40	24	4,42	3,06	0,500

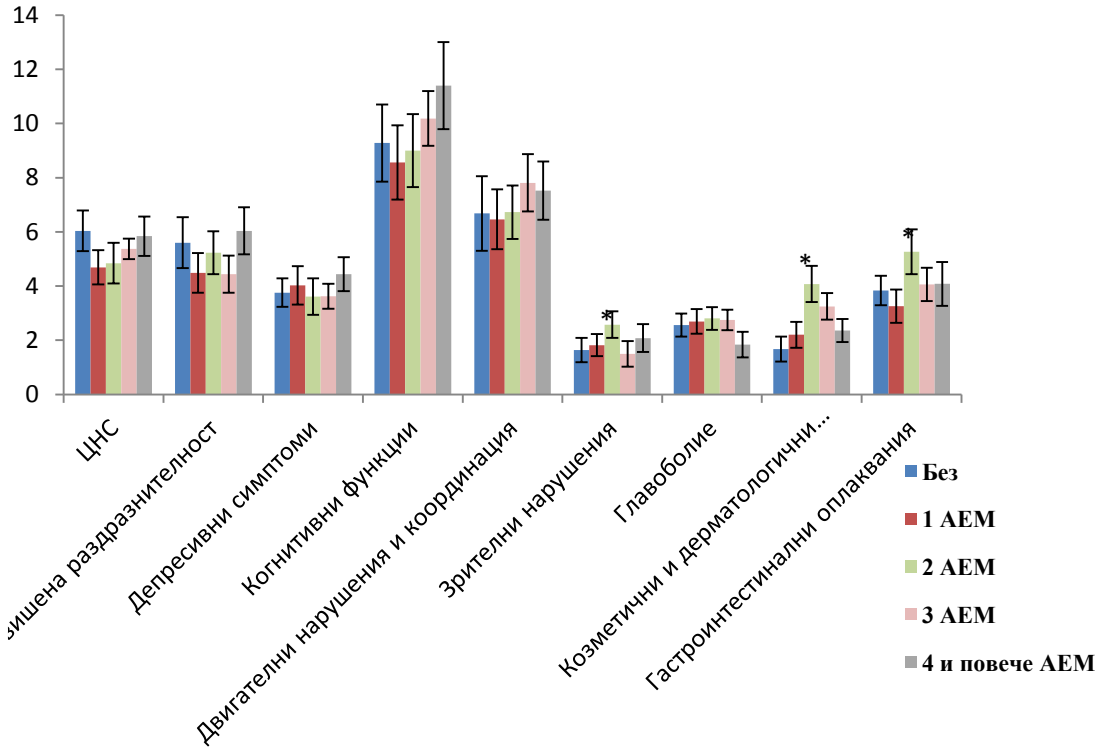
Таблица 86. Тежест на НЛЕ и съдействие на пациента.

При изследване на зависимостта между съдействието на пациента при предишното и сегашно лечение се отчита еднопосочна корелация (p<0,05): преобладават пациентите с добър комплаянс в миналото (табл. 87). Прави впечатление, че процентът пациенти с недобро съдействие при предишно лечение (38,2%) е по-висок в сравнение с установения (18,3%) при общата група пациенти в момента на изследването (табл. 87).

Таблица 87. Разпределение на участниците в проучването според съдействието на пациента при предишното и настоящото антиепилептично лечение * – сигнификантна разлика (p<0,05)

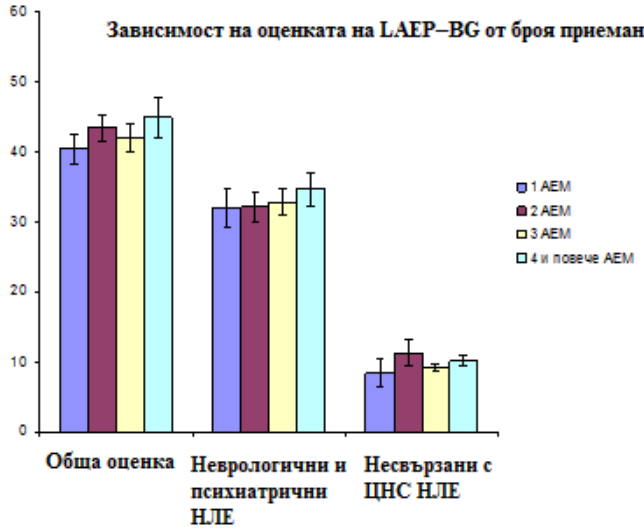
Съдействие при предишното лечение	**Статистика**	**Съдействие при настоящото лечение**		**Общо**
		Добро	Недобро	
Без минало лечение	Брой	23	2	25
	%	21,5	8,3*	19,1
Добро	Брой	54	2	56
	%	50,5	8,3*	42,7
Недобро	Брой	30	20	50
	%	28,0	83,3*	38,2
Общо	Брой	107	24	131
	%	100,0	100,0	100,0

Потърсихме връзка между настоящата тежест на НЛЕ и броя приемани АЕМ при предишно лечение. С въпросника SIDAED-BG не се установяват статистически значими разлики между групите пациенти с различен брой АЕМ в миналото, с изключение на групата с 2 АЕМ за подскалите „Козметични и дерматологични оплаквания“, „Зрителнни оплаквания“ и „Гастроинтестинални оплаквания“ (фиг. 73).

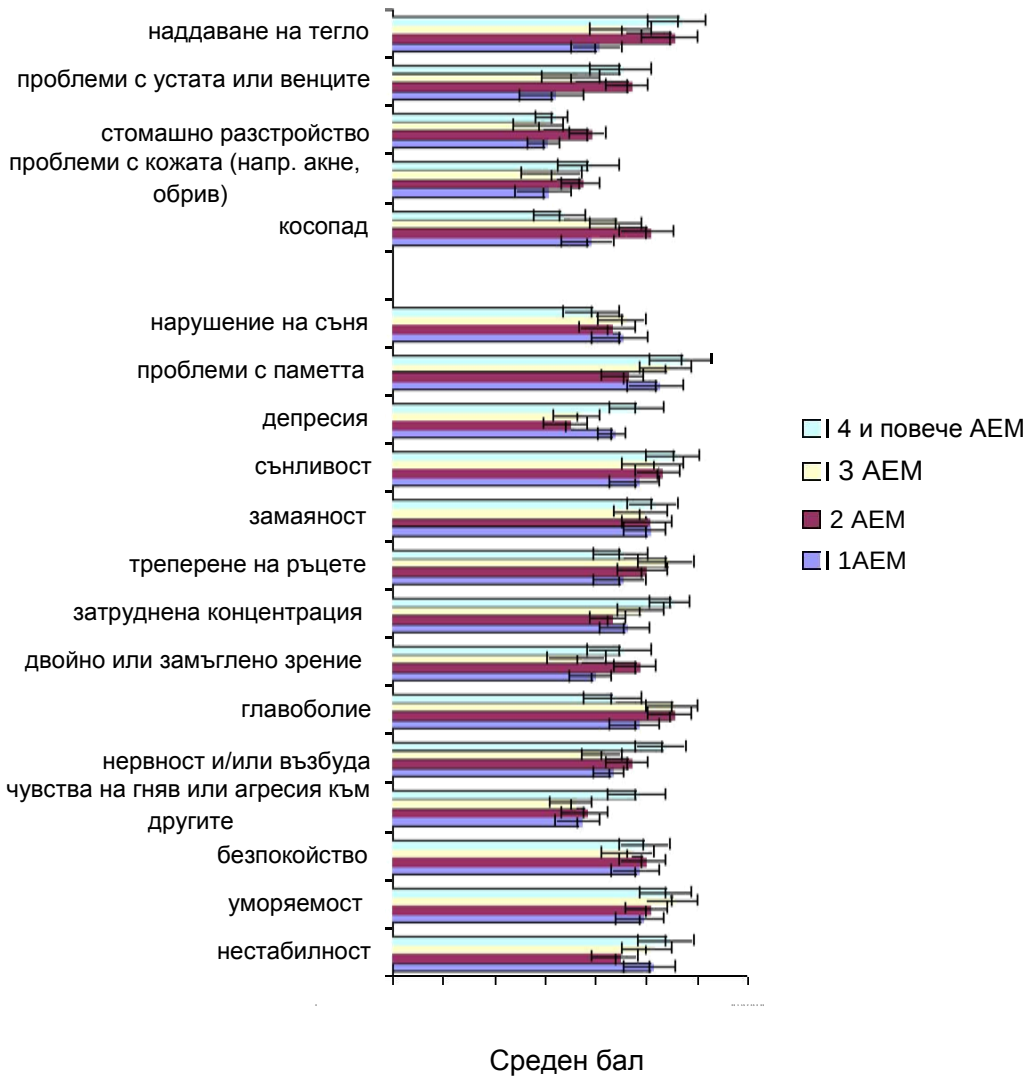


Фигура 73. Връзка на тежестта на НЛЕ с броя АЕМ при предишно лечение. * p<0.05 Mann Whithney U test

На фигури 74 и фиг. 75 са представени оценките на LAEP–BG при пациентите с предишно АЕЛ. При пациентите приемали по-голям брой АЕМ се установява лека тенденция за повишаване на стойностите на общата оценка и подскалата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“, както и за въпросите „Проблеми с паметта“, „Сънливост“, „Затруднена концентрация“, „Наддаване на тегло“. За целия въпросник не се наблюдават статистически значими разлики в субективната оценка на пациентите в зависимост от броя на приеманите АЕМ в миналото (фигури 74 и 75).



Фигура 74. Зависимост на оценката на въпросите включени в LAEP–BG от броя на приеманите АЕМ в миналото.



Фигура 75 Оценка на въпросите в LAEP–BG в зависимост от броя на приемани в миналото АЕМ.

VI. Качество на живот на пациентите с епилепсия и фактори, които го повлияват.

VI.1. Резултати от оценката на въпросника QOLIE – 89.

При оценката на КЖ при нашите пациенти сме използвали средните стойности на 17-те подскали на въпросника QOLIE – 89 (табл. 88).

Таблица 88. Вариационен анализ на стойностите на субскалите на QOLIE – 89.

Подскали QOLIE – 89	Крайна оценка			
	$\overline{X}$	SD	Min	Max
Перцепции за здраве	67.2	19.7	12,50	100,00
Цялостно КЖ	55.5	15.1	17,50	95,00
Физически функции	75.4	21,2	10,00	100,00
Физически ограничения	49.9	38.4	0	100,00
Емоционални ограничения	54.1	37.9	0	100,00
Болка	68.5	28.5	10,00	100,00
Работа/шофиране/ социална функция	62.2	21.2	2,27	97,73
Енергия/умора	52.9	19.7	15,00	100,00
Емоционално благополучие	59.9	19.8	12,00	100,00
Внимание/концентрация	61.8	19.5	13,33	100,00
Обезкуражаване за здравето	67.4	27.3	5,00	95,00
Притеснения за пристъпите	53.6	28.5	0	100,00
Памет	57.7	20.8	6,67	100,00
Език	72.7	21.7	12,00	100,00
Ефекти на медикаментите	41.0	25.2	0	100,00
Социална подкрепа	75.7	21.1	12,50	100,00
Социална изолация	77.1	23.5	0	100,00
Обща оценка	62.3	15.6	25,17	98,34

От анализа на стойностите резултатите за всички участници установяваме, че с най-високи средни стойности са субскалите „Социална изолация“ (77.1±23.5) и „Социална подкрепа“ (75.7±21.1), свързани със социалното функциониране при нашите пациенти, подкрепено от по-високите в сравнение с общата оценка на скалата (62.3±15.6) стойности на „Език“ (72.7±21.7) и „Работа/шофиране/социална функция“ (62.2±21.2). Значително по-високи от общата оценка на въпросника са и стойностите на „Физически функции“ (75.4±21.2) и „Болка“ (68.5±28.5), свързани с физическото здраве на пациентите.

С най-ниска стойност е подскалата „Ефекти на медикаментите“ (41.0±25.2), което показва значението на НЛЕ за пациентите с Е (табл. 88). Значително по-ниска от общата оценка на скалата е и свързаната с епилептичното заболяване подскала „Притеснения за пристъпите“ (53.6±28.5), следвана от **„**Перцепции за здраве“ (67.2±19.7). Стойността на подскалата

„Обезкуражаване за здравето“ (67.4±27.3), близка до средната оценка за въпросника, варира от много ниска (5,0) до много висока (95,0); същото се наблюдава и за „Памет“ (57.7±20.8) – от 6,67 до 100.

В таблица 89 са показани средните оценки и стандартното отклонение на подскалите на QOLIE-89 при нашите пациенти с Е, сравнени със сходни популации пациенти в Норвегия, САЩ и Китай (Zhao и с., 2011). Общата оценка и тази на много от подскалите на QOLIE-89 е сравнително намалена, като най-ниска е за „Ефект на медикаментите“, „Енергия/Умора“ и „Притеснения за пристъпите“ (41.0±25.2, 52.9±19.7 и 53.6±28.5). Оценките на QOLIE-89 при нашата група участници са по-ниски в сравнение с тези от САЩ и Норвегия и са близки до тези на пациентите от Китай. Не се наблюдават значими разлики в 4-те изследвани популации само за субскалите „Перцепции за здравето“, „Енергия/Умора“ и „Социална подкрепа“. Оценките на „Притеснения за пристъпите“, „Език“ и „Социална изолация“ за българската, американската и китайската популация са сходни и значително по-ниски тези на пациентите в Норвегия ($p<0.001$). Оценките на подскалите „Физически функции“, „Болка“, „Внимание/Концентрация“ на нашите пациенти са значимо по-ниски от тези на другите групи пациенти (табл. 89).

	България (n=131)		Китай	(n=303)	САЩ (n=304)		Норвегия n=(397)	
Перцепции за здравето	67.2	19.7	64.9	22.1	68	20	71.5	23.6
Цялостно КЖ	55.5	15.1	55.9	16.7	67 *	18	71.9 *	19.9
Физически функции	75.4	21.2	82.5 *	11.1	85 *	20	85.5 *	20.3
Физически ограничения	49.9	38.4	52.2	31.6	68 *	35	69.8 *	34.8
Емоционални ограничения	54.1	37.9	51.7	32.1	69 *	35	71 *	34.6
Болка	68.5	28.5	84.4 *	18.8	76 *	25	74.3 *	28
Работа/шофиране/социални функции	62.2	21.2	55.3 *	21.6	67 *	23	80.1 *	20.2
Енергия/Умора	52.9	19.7	58.9	19.9	55	21	56.6	23.4
Емоционално благополучие	59.9	19.8	55 *	17.4	67 *	19	76.4 *	19.9
Внимание/Концентрация	61.8	19.5	70 *	19.3	70 *	21	80 *	20.6
Обезкуражаване за здравето	67.4	27.3	58.5 *	28.3	69	21	83.4 *	24.2
Притеснения за пристъпите	53.6	28.5	51.3	13.7	58	26	78.2 *	25.7
Памет	57.7	20.8	66.5 *	16.3	54	24	72.4 *	24
Език	72.7	21.7	69.1	16.3	75	21	85.9 *	20.3
Ефекти на медикаментите	41.0	25.2	46.4	17.3	55 *	31	78.4 *	23.7
Социална подкрепа	75.7	21.1	76.9	19.7	72	23	74.8	23.3
Социална изолация	77.1	23.5	80.1	21.4	77	25	86.4 *	20.3
Обща оценка	62.3	15.6	63.1	15.8	70	16	77.5 *	17.3

Таблица 89. Сравнение между средните оценки на QOLIE-89 на пациенти с Е от България с три други популации (Китай, САЩ и Норвегия).
*- сигнификантна разлика с ниво на значимост $p<0.05$.

VI.2. Фактори повлияващи КЖ на пациентите с Е

VI.2.1. Влияние на социодемографските фактори върху КЖ на пациентите с Е

При анализа на стойностите на QOLIE–89 спрямо **половата принадлежност** на участниците, се установява, че единствено при подскалата „Емоционално благополучие“ ($p<0,05$) средните стойности при мъжете превъзхождат тези при жените; при „Език“ е налице гранична сигнификантност ($p<0,1$) с доминиране на мъжкия пол (табл. 90). При двата пола стойностите на подскалите „Перцепции за здраве“, „Болка“, „Енергия/умора“, „Ефекти на медикаментите“ и „Притеснения за пристъпите“ са близки.

Таблица 90. Зависимост между стойностите на подскалите QOLIE – 89 и показателя пол.

Подскали QOLIE – 89	Пол						p
	Мъже			Жени			
	n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
Перцепции за здраве	57	57,31	18,05	74	56,19	19,93	0,829
Цялостно КЖ	57	57,41	13,67	74	54,83	14,92	
Физически функции	57	78,60	17,95	74	73,92	21,92	0,304
Физически ограничения	57	47,37	35,98	74	52,43	40,23	0,468
Емоционални ограничения	57	55,44	35,66	74	53,78	39,58	0,870
Болка	57	68,90	26,19	74	69,26	29,43	0,728
Работа/шофиране/ социална функция	57	64,16	19,27	74	61,52	21,89	0,501
Енергия/умора	57	55,70	20,67	74	51,42	18,05	0,295
Емоционално благополучие	57	63,51	21,05	74	41,78	17,73	0,034
Внимание/концентрация	57	63,79	18,63	74	62,81	22,69	0,724
Обезкуражаване за здравето	57	64,21	18,77	74	60,61	22,24	0,302
Притеснения за пристъпите	57	54,81	28,17	74	53,17	28,73	0,733
Памет	57	58,20	19,04	74	57,90	21,73	0,559
Език	57	77,54	17,88	74	69,78	22,97	0,072
Ефекти на медикаментите	57	40,59	26,32	74	41,62	24,46	0,436
Социална подкрепа	57	79,50	18,59	74	73,65	21,56	0,144
Социална изолация	57	80,70	21,03	74	75,14	24,23	0,208
Обща оценка	57	62,06	14,95	74	59,94	17,27	0,272

По-високата **възраст** при нашите участници е свързана значимо с по-ниско КЖ, най-изразено за „Цялостно КЖ“, „Физически функции“, „Физически ограничения“, „Енергия/умора“ (табл. 91).

Таблица 91. Корелационни коефициенти между стойностите на подскалите QOLIE – 89, възрастта и давността на епилептичното заболяване. * - p<0.05, ** - p<0.01, *** - p<0.001

Подскали QOLIE – 89	Възраст	Давност на епилептичното заболяване
Перцепции за здраве	-0,265**	-0,003
Цялостно КЖ	-0,305***	-0,104
Физически функции	-0,449***	-0,051
Физически ограничения	-0,302***	-0,027
Емоционални ограничения	-0,288**	0,055
Болка	-0,218*	0,094
Работа/шофиране/ социална функция	-0,241**	-0,106
Енергия/умора	-0,345***	-0,010
Емоционално благополучие	-0,153	-0,039
Внимание/концентрация	-0,278**	-0,181*
Обезкуражаване за здравето	-0,274**	-0,114
Притеснения за пристъпите	-0,237**	-0,192*
Памет	-0,280**	-0,219*
Език	-0,222*	-0,177*
Ефекти на медикаментите	-0,153	0,063
Социална подкрепа	-0,187*	-0,079
Социална изолация	-0,118	-0,010
Обща оценка	-0,369***	-0,071

Семейният статус не е свързан статистически значимо със стойностите на подскалите QOLIE – 89, като резултатите не показват съществени различия между групите семейни и несемейни участниц (табл. 92).

Таблица 92. Зависимост между стойностите на подскалите QOLIE – 89 и показателя семеен статус.

Подскали QOLIE – 89	Семеен статус						P
	Семеен			Несемеен			
	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD	
Перцепции за здраве	81	57,00	18,16	50	56,17	20,64	0,818
Цялостно КЖ	81	55,62	15,52	50	56,50	12,48	0,800
Физически функции	81	76,73	19,19	50	74,70	22,23	0,797
Физически ограничения	81	48,40	37,93	50	53,20	39,30	0,518
Емоционални ограничения	81	52,10	38,82	50	58,40	36,10	0,379
Болка	81	68,30	27,58	50	70,40	28,81	0,587
Работа/шофиране/ социална функция	81	63,86	18,99	50	60,75	23,42	0,498
Енергия/умора	81	52,41	18,68	50	54,70	20,31	0,272
Емоционално благополучие	81	59,60	19,47	50	61,36	19,37	0,616
Внимание/концентрация	81	63,82	18,42	50	62,29	24,67	0,953
Обезкуражаване за здравето	81	64,38	19,77	50	58,60	22,11	0,148
Притеснения за пристъпите	81	54,70	28,03	50	52,56	29,20	0,677
Памет	81	57,39	17,13	50	59,08	25,24	0,677
Език	81	73,28	21,20	50	72,96	21,39	0,894
Ефекти на медикаментите	81	39,26	24,81	50	44,27	25,75	0,270
Социална подкрепа	81	75,31	21,24	50	77,63	19,24	0,713
Социална изолация	81	78,89	22,80	50	75,40	23,32	0,327
Обща оценка	81	60,78	15,30	50	61,01	17,90	0,802

Професионалната заетост за изследвания от нас контингент пациенти е важен фактор, като зависимостта е правопропорционална. Трудовата/учебна заетост се отразява положително върху оценката на подскалите „Емоционално благополучие“ ($p<0,001$), „Физически функции“ ($p<0,001$), „Енергия/умора“($p<0,001$), „Обезкуражаване за здравето“ ($p<0,001$), „Перцепции за здраве“ ($p<0,002$), „Внимание/Концентрация“ ($p=0.003$), „Език“ ($p=0,011$) „Емоционални ограничения“ ($p=0,013$), „Работа/шофиране/социална функция“ ($p=0,013$) „Социална изолация“

(p=0.057). Преобладаващото болшинство от подскалите QOLIE – 89 имат по-високи средни стойности при пациентите, които работят или учат (табл. 93). В най-голяма степен трудовата заетост е свързана с липсата на социална изолация и обезкуражаване за здравето, по-доброто физическо функциониране, когнитивни функции и език. Наличието на работа най-слабо повлиява ефектите на медикаментите, притесненията за пристъпите и физическите ограничения (табл. 93).

Таблица 93. Зависимост между стойностите на подскалите QOLIE – 89 и показателя професионална заетост.

Подскали QOLIE – 89	**Професионална заетост**						**p**
	Работи/учи			Не работи/не учи			
	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD	
Перцепции за здраве	81	60,75	17,76	50	50,08	19,44	0,002
Цялостно КЖ	81	57,38	15,82	50	53,65	11,51	0,114
Физически функции	81	80,62	18,48	50	68,40	21,13	0,001
Физически ограничения	81	53,58	37,26	50	44,80	39,91	0,207
Емоционални ограничения	81	61,23	34,55	50	43,60	40,55	0,013
Болка	81	70,34	26,42	50	67,10	30,46	0,592
Работа/шофиране/ социална функция	81	66,18	19,53	50	56,97	21,61	0,013
Енергия/умора	81	58,21	16,83	50	45,30	20,44	<0,001
Емоционално благополучие	81	65,88	16,34	50	51,20	20,60	<0,001
Внимание/концентрация	81	67,42	18,39	50	56,46	23,15	0,003
Обезкуражаване за здравето	81	67,47	19,69	50	53,60	19,85	<0,001
Притеснения за пристъпите	81	56,93	26,77	50	48,95	30,47	0,119
Памет	81	60,86	18,32	50	53,45	23,14	0,113
Език	81	76,84	20,22	50	67,20	21,58	0,011
Ефекти на медикаментите	81	44,03	23,80	50	36,55	26,90	0,058
Социална подкрепа	81	74,00	20,79	50	79,75	19,58	0,107
Социална изолация	81	80,86	20,51	50	72,20	25,82	0,057
Обща оценка	81	64,48	14,34	50	55,01	17,62	0,001

Степента на образование показва значима положителна корелация с общата оценка на QOLIE-89. Участниците с висше образование имат значимо по-високи средни стойности спрямо тези със средно и основно образование при подскалите „Емоционално благополучие“, „Внимание/концентрация“ и „Обезкуражаване за здравето“, а за подскалата „Език“ висшисти и среднисти са със сигнификантно по-високи стойности от имащите основно образование. Най-малка е разликата между групите по отношение на „Ефекти на медикаментите“ (табл. 94).

Таблица 94. Зависимост между стойностите на подскалите QOLIE – 89 и показателя образование. * - степен на значимост p<0,05

Подскали QOLIE – 89	Образование								
	Основно			Средно			Висше		
	N	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD
Перцепции за здраве	15	55,56	21,69	68	53,68	18,03	48	61,28	19,16
Цялостно КЖ	15	49,50	13,17	68	55,63	13,40	48	58,44	15,67
Физически функции	15	64,33	21,78	68	76,62	20,76	48	78,65	18,39
Физически ограничения	15	42,67	33,69	68	49,41	39,62	48	53,75	38,29
Емоционални ограничения	15	46,67	31,77	68	50,29	38,09	48	62,92	38,26
Болка	15	59,50	34,44	68	68,93	27,57	48	72,34	26,19
Работа/шофиране/ социална функция	15	58,94	25,37	68	59,77	21,14	48	67,94	17,83
Енергия/умора	15	50,33	15,29	68	51,25	19,95	48	57,08	19,15
Емоционално благополучие	15	54,93	18,11	68	57,35	20,38	48	66,08	17,11
Внимание/концентрация	15	50,70	25,65	68	62,37	21,06	48	68,38	17,53
Обезкуражаване за здравето	15	55,33	21,75	68	59,63	21,84	48	67,92	17,83
Притеснения за пристъпите	15	54,11	29,21	68	51,47	30,48	48	57,24	25,10
Памет	15	52,68	24,78	68	57,50	22,80	48	60,46	15,05
Език	15	60,53	20,94	68	72,41	20,28	48	78,17	21,17
Ефекти на медикаментите	15	43,88	24,56	68	42,77	25,00	48	38,08	25,86
Социална подкрепа	15	66,67	23,70	68	76,01	20,70	48	79,43	18,41
Социална изолация	15	76,00	22,93	68	73,24	23,78	48	84,17	20,61
Обща оценка	15	54,69	16,00	68	59,38	16,76	48	64,91	14,96

VI.2.2. Влияние на клиничните фактори върху КЖ на пациентите с Е

Клиничните характеристики на пациентите показват изразени статистически значими корелации със стойностите на субскалите на QOLIE – 89 (табл. 95).

Таблица 95. Мултирегресионен анализ за оценка на влиянието на клиничните фактори върху стойностите на QOLIE-89.

	Стандартизиран коефициент β	p
QOLIE-89		
Перцепции за здраве		
Съдействие	0.22	0.01
Вид епилепсия	-0.25	0.01
Честота на ЕП	-0.2	0.02
Цялостно КЖ		
Съдействие	0.32	0.01
Вид епилепсия	-0.25	0.01
Честота на ЕП	-0.31	0.01
Физически функции		
Съдействие	0.21	0.02
Вид епилепсия	-0.23	0.01
Честота на ЕП	-0.27	0.01
Физически ограничения		
Съдействие	0.29	0.01
Честота на ЕП	-0.2	0.03
Брой АЕМ	-0.25	0.01
Емоционални ограничения		
Съдействие	0.24	0.02
Честота на ЕП	-0.26	0.02
Брой АЕМ	-0.21	0.01
Работа/шофиране/социални функции		
Вид епилепсия	-0.37	0.01
Честота на ЕП	-0.24	0.02
Брой АЕМ	-0.22	0.03
Болка		
Вид епилепсия	-0.24	0.01
Съдействие	18	0.03
Енергия/умора		
Съдействие	0.28	0.02
Честота на ЕП	-0.19	0.02
Брой АЕМ	-0.24	0.02
Емоционално благополучие		
Съдействие	0.17	0.01
Честота на ЕП	-0.32	0.01
Внимание/концентрация		
Вид епилепсия	-0.21	0.02
Честота на ЕП	-0.18	0.03
Брой АЕМ	-0.2	0.02
Обезкуражаване за здравето		
Съдействие	0.26	0.01
Вид епилепсия	-0.31	0.01
Брой АЕМ	-0.21	0.02
Честота на ЕП	-0.25	0.04
Притеснения за пристъпите		
Съдействие	0.16	0.03
Вид епилепсия	-0.29	0.01
Честота на ЕП	-0.31	0.01
Брой АЕМ	-0.18	0.03
Памет		
Съдействие	0.25	0.02
Честота на ЕП	-0.27	0.03
Брой АЕМ	-0.2	0.03
Ефекти на медикаментите		
Съдействие	0.27	0.01
Вид епилепсия	-0.18	0.03

С мултирегресионен анализ се установява, че изследваните клинични показатели не са предикторни фактори за оценката на подскалите „Език“, „Социална подкрепа“ и „Социална изолация“.

Всички статистически достоверни корелации между стойностите на подскалите QOLIE – 89 и **давността на епилептичното заболяване** са обратнопропорционални. Стойностите на почти всички подскали QOLIE – 89 корелират с **възрастта**, докато с **давността** на епилептичното заболяване корелират слабо само подскалите „Внимание/концентрация“, „Притеснения за пристъпите“, „Памет“ и „Език“, т.е. по-голямата продължителност на заболяването е свързана негативно с по-голяма тревожност за пристъпите и влошени когнитивни функции. Подскалата „Ефекти на медикаментите“ не корелира с давността и възрастта (табл. 91).

Честотата на епилептичните пристъпи е най-важният клиничен показтел, който се използва за оценка на резултата от прилаганото АЕЛ.

Нашите резултати показват, че при почти всички подскали QOLIE – 89 (с изключение на „Болка“, „Ефекти на медикаментите“, „Социална подкрепа“ и „Социална изолация“) пациентите с ЕП са със значимо по-ниски стойности (табл. 96).

Установи се значителна разлика в оценките между групите с >4 ЕП месечно и групата пациенти без пристъпи за всички подскали, както и статистически значима разлика между пациентите с >4 и <3 ЕП месечно за повечето подскали, с изключение на „Физически функции“, „Болка“, „Памет“ и „Ефекти на медикаментите“ (табл. 96).

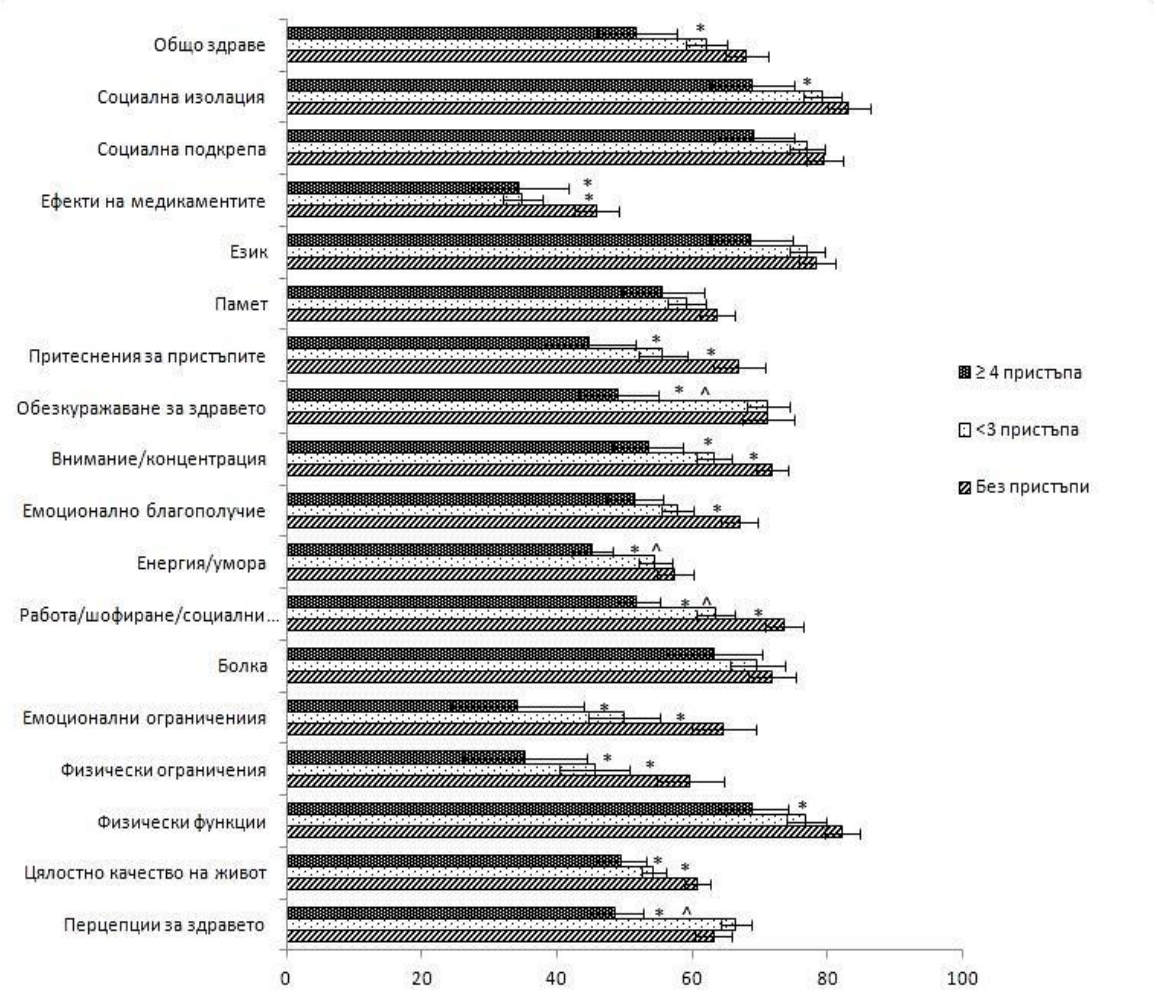
Табл. 1: Зависимост между стойностите на подскалите QOLIE – 89 и месечна честота на епилептичните пристъпи. * - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава (p<0,05)

Подскали QOLIE – 89	Месечна честота на епилептичните пристъпи								
	Без			До 3			4 и повече		
	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD
Перцепции за здраве	64	63,15[a]	17,19	50	51,17[b]	19,56	17	48,53[b]	16,92
Цялостно КЖ	64	60,74[a]	14,08	50	52,05[b]	13,16	17	49,41[b]	13,71
Физически функции	64	82,19[a]	19,70	50	70,40[b]	20,57	17	68,82[b]	15,26
Физически ограничения	64	59,69[a]	39,44	50	43,20[b]	35,31	17	35,29[b]	35,73
Емоционални ограничения	64	64,69[a]	34,69	50	48,40[b]	38,35	17	34,12[b]	37,26
Болка	64	71,88[a]	25,16	50	67,55[a]	31,07	17	63,24[a]	28,79
Работа/шофиране/ социална функция	64	73,57[a]	18,10	50	52,42[b]	18,45	17	51,79[b]	15,44
Енергия/умора	64	57,50[a]	19,98	50	50,60[b]	18,42	17	45,29[b]	15,66
Емоционално благополучие	64	67,06[a]	18,24	50	54,56[b]	18,48	17	51,53[b]	18,10
Внимание/концентрация	64	71,74[a]	19,73	50	55,66[b]	20,63	17	53,50[b]	12,57
Обезкуражаване за здравето	64	71,25[a]	18,06	50	55,00[b]	18,13	17	49,12[b]	23,53
Притеснения за пристъпите	64	66,95[a]	26,12	50	40,29[b]	24,54	17	44,66[b]	25,83
Памет	64	63,70[a]	20,46	50	51,58[b,c]	19,72	17	55,67[ac]	17,85
Език	64	78,44[a]	21,60	50	67,92[b]	21,66	17	68,71[b]	12,51
Ефекти на медикаментите	64	45,91[a]	26,20	50	37,44[a]	23,60	17	34,31[a]	23,75
Социална подкрепа	64	79,59[a]	19,04	50	74,25[a]	20,07	17	69,12[a]	25,05
Социална изолация	64	83,13[a]	16,80	50	73,40[a]	26,00	17	68,82[a]	29,13
Обща оценка	64	68,04[a]	15,21	50	54,74[b]	15,05	17	51,86[b]	11,78

Видно е, че факторът „Честотата на ЕП“ засяга всички аспекти на КЖ на пациентите – физическо, психично, социално здраве, както и въпросите, свързани с епилепсията.

С мултирегресионен анализ се установява значителна обратнопропорционална корелация между честотата на ЕП и общата оценка на QOLIE-89 (p=0.01) и оценката на подскалите „Обезкуражаване за здравето“ (β=−0.25, p=0.04), „Перцепции за здравето“ (β=−0.2, p=0.02), „Цялостно КЖ“ (β=−0.31, p=0.01), „Внимание/Концентрация“ (β=−0.18, p=0.03), „Памет“ (β=−0.27, p=0.03) „Работа/шофиране/социални функции“ (β=−0.24, p=0.01) и „Енергия/Умора“ (β=−0.19, p=0.04), „Физически функции“ (β=−0.27, p=0.01), Физически ограничения (β=−0.2, p=0.03), „Емоционални ограничения“ (β=−0.26, p=0.02), „Емоционално благополучие“ (β=−0.32, p=0.001) и „Притеснения за пристъпите“ (β=−0.31, p=0.01).

Разпределението на стойностите на подскалите на QOLIE – 89 спрямо месечната честота на ЕП е показано на фигура 76.



Фигура 76. Разпределение на стойностите на подскалите на QOLIE – 89 спрямо месечната честота на ЕП.

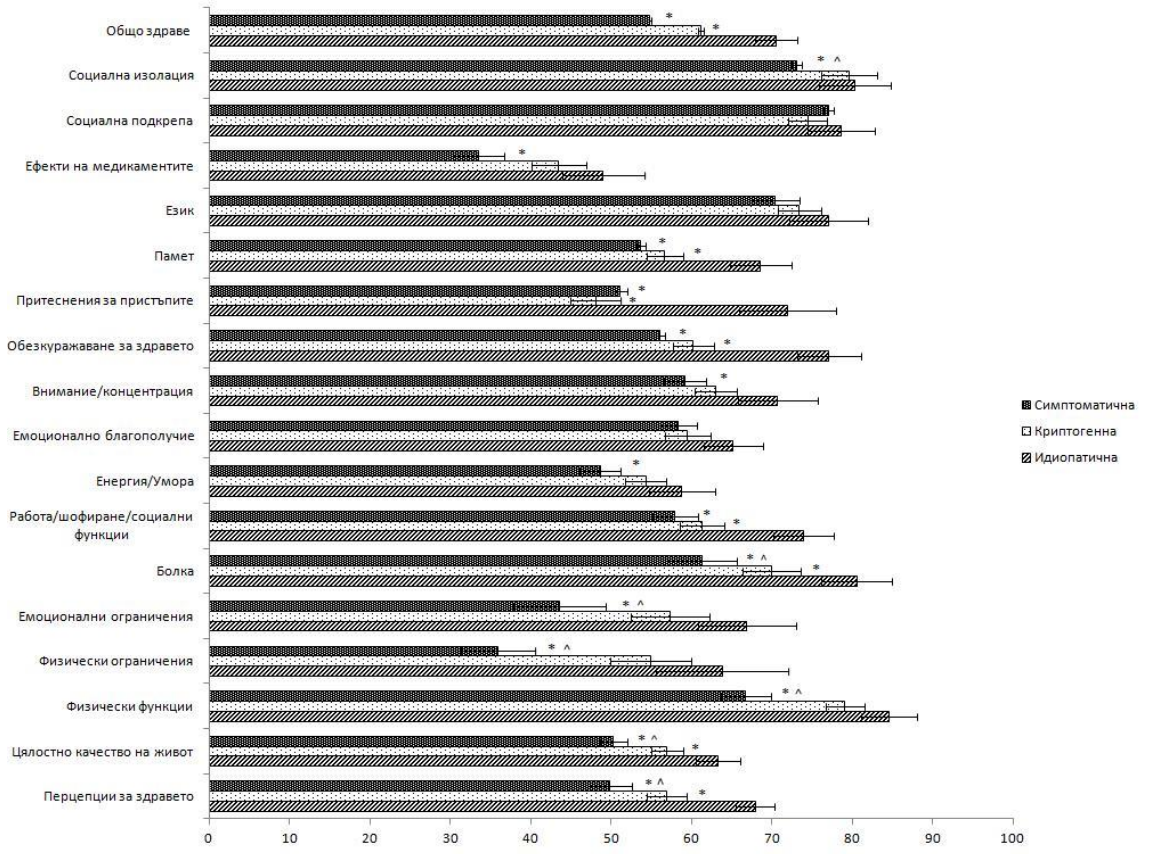
При сравнение на оценките на КЖ при групите участници с различен **вид Е**, се установява, че пациентите с идиопатична епилепсия имат сигнификантно по-високи стойности за общата оценка на QOLIE-89 (p=0.01) и при по-голяма част от подскалите QOLIE – 89: „Обезкуражаване за здравето“ (p=0.02), „Перцепции за здравето“ (p=0.01), „Цялостно КЖ“ (p=0.02), „Физически функции“ (p=0.02); „Физически ограничения“ (p=0.02). При три от подскалите „Цялостно КЖ“, „Физически функции“ и „Физически ограничения“ стойностите им не се различават значимо от тези на имащите криптогенна Е, но пациентите със симптоматична Е имат значимо по-ниски стойности на тези подскали в сравнение с групите с ИЕ и КЕ (табл. 97). Установяват се значителни обратнопропорционални корелации между различните видове Е и „Болка“ (β=−0.24, p=0.01), и „Ефекти на медикаментите“ (β=−0.18, p=0.03).

Като цяло най-ниските стойности на подскалите на QOLIE – 89 са свързани значимо със симптоматичната епилепсия, с изключение на подскалите „Енергия/умора“, „Емоционално благополучие“, „Език“, „Социална подкрепа“ и „Социална изолация“, където е налице същата тенденция, но изразена в по-лека степен (табл. 97).

Подскали QOLIE – 89	Видове епилепсия								
	Идиопатична			Криптогенна			Симптоматична		
	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD	N	$\overline{X}$	SD
Перцепции за здраве	26	67,95[a]	12,46	60	56,94[b]	19,48	45	49,81[b]	18,82
Цялостно КЖ	26	63,27[a]	14,08	60	57,00[a]	15,13	45	50,33[b]	11,26
Физически функции	26	84,62[a]	17,66	60	79,08[a]	18,51	45	66,78[b]	21,03
Физически ограничения	26	63,85[a]	41,96	60	55,00[a]	39,08	45	36,00[b]	30,93
Емоционални ограничения	26	66,92[a]	30,95	60	57,33[ac]	38,17	45	43,56[bc]	38,68
Болка	26	80,58[a]	22,44	60	70,00[ac]	27,80	45	61,28[bc]	29,09
Работа/шофиране/ социална функция	26	73,95[a]	18,88	60	61,34[b]	21,29	45	57,92[b]	19,03
Енергия/умора	26	58,85[a]	21,13	60	54,33[a]	19,54	45	48,67[a]	17,04
Емоционално благополучие	26	65,23[a]	18,89	60	59,53[a]	22,24	45	58,40[a]	14,98
Внимание/концентрация	26	70,73[a]	25,39	60	63,03[ac]	20,35	45	59,19[bc]	18,03
Обезкуражаване за здравето	26	77,12[a]	16,68	60	60,25[b]	20,05	45	56,11[b]	20,17
Притеснения за пристъпите	26	71,93[a]	22,50	60	48,12[b]	30,70	45	51,15[b]	24,18
Памет	26	68,63[a]	24,71	60	56,70[b]	19,55	45	53,68[b]	17,25
Език	26	77,08[a]	24,88	60	73,47[a]	20,57	45	70,49[a]	19,79
Ефекти на медикаментите	26	49,03[a]	26,04	60	43,52[ac]	26,34	45	33,51[bc]	21,34
Социална подкрепа	26	78,61[a]	21,59	60	74,48[a]	21,32	45	77,08[a]	18,80
Социална изолация	26	80,38[a]	13,41	60	79,67[a]	22,77	45	73,11[a]	27,04
Обща оценка	26	70,57[a]	15,22	60	61,17[b]	16,94	45	54,85[b]	13,18

Таблица 97. Зависимост между стойностите на подскалите QOLIE – 89 и различните видове епилепсия. * - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p<0,05$)

Разпределението на стойностите на подскалите на QOLIE – 89 спрямо вида Е е представено на фигура 77. Наблюдава се статистически значима разлика ($p<0.05$) между оценките на КЖ за почти всички субскали на QOLIE-89 при групите със симптоматична и идиопатична Е.

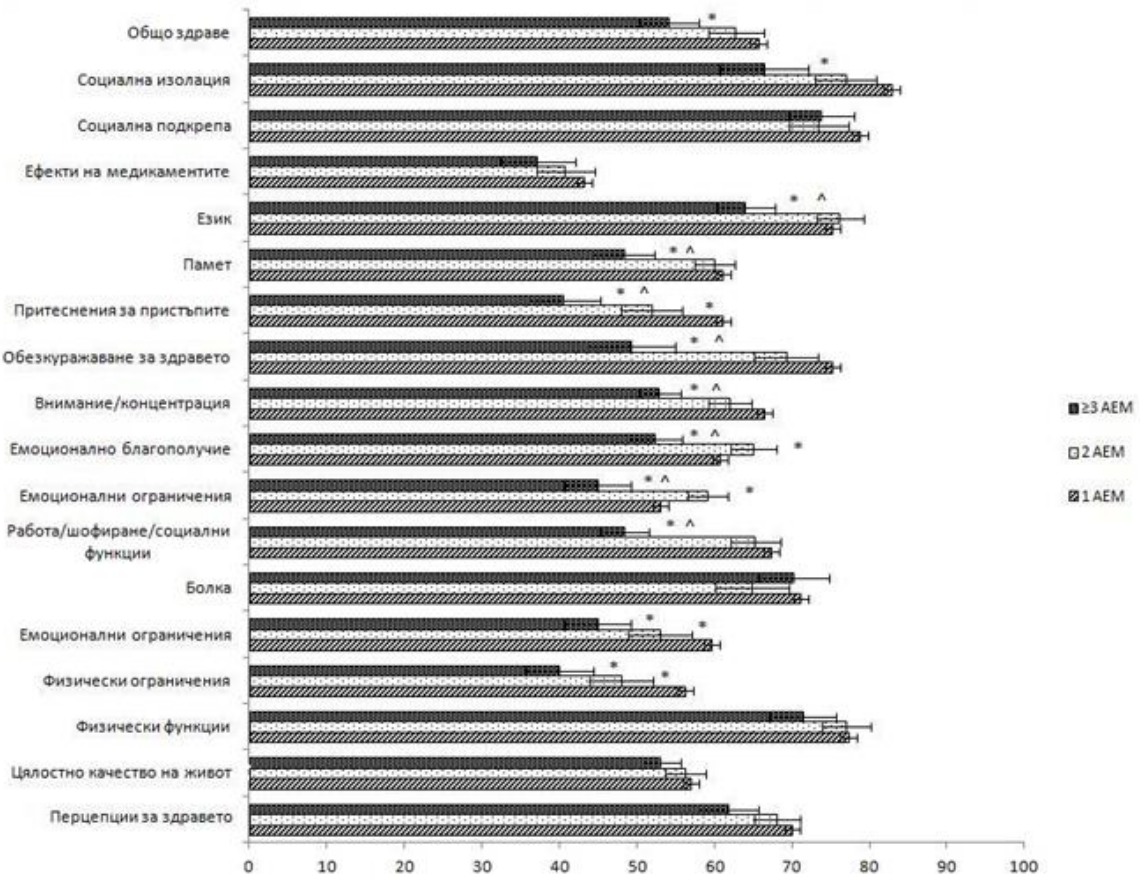


Фигура 77. Разпределение на стойностите на подскалите на QOLIE – 89 спрямо вида Е.

По отношение на **броя приемани АЕМ**, резултатите показват статистически значими разлики за групите пациенти, лекувани с 1 АЕМ и ≥3 АЕМ при подскалите „Физически ограничения“, „Емоционални ограничения“, „Работа/шофиране/социални функции“, „Внимание/Концентрация“, „Обезкуражаване за здравето“, „Притеснения за пристъпите“, „Памет“, „Език“, „Социална изолация“ и „Общо здраве“, като монотерапията е свързана с по-висока оценка на подскалите. Политерапията е белег, макар и индиректен, за по-тежък ход на заболяването и съответно по-лошо КЖ на пациентите.

Между групите пациенти лекувани с 2 АЕМ и тези с ≥3 АЕМ се установява значима разлика за подскалите „Физически ограничения“, „Емоционални ограничения“, „Работа/шофиране/социални функции“, „Енергия/Умора“, „Емоционално благополучие“, „Внимание/Концентрация“, „Обезкуражаване за здравето“, „Притеснения за пристъпите“,

„Памет“, „Език“, „Социална изолация“ и „Общо здраве“. Не се наблюдава значима разлика в оценките между групите пациенти лекувани с 1 и 2 АЕМ (фиг. 78).



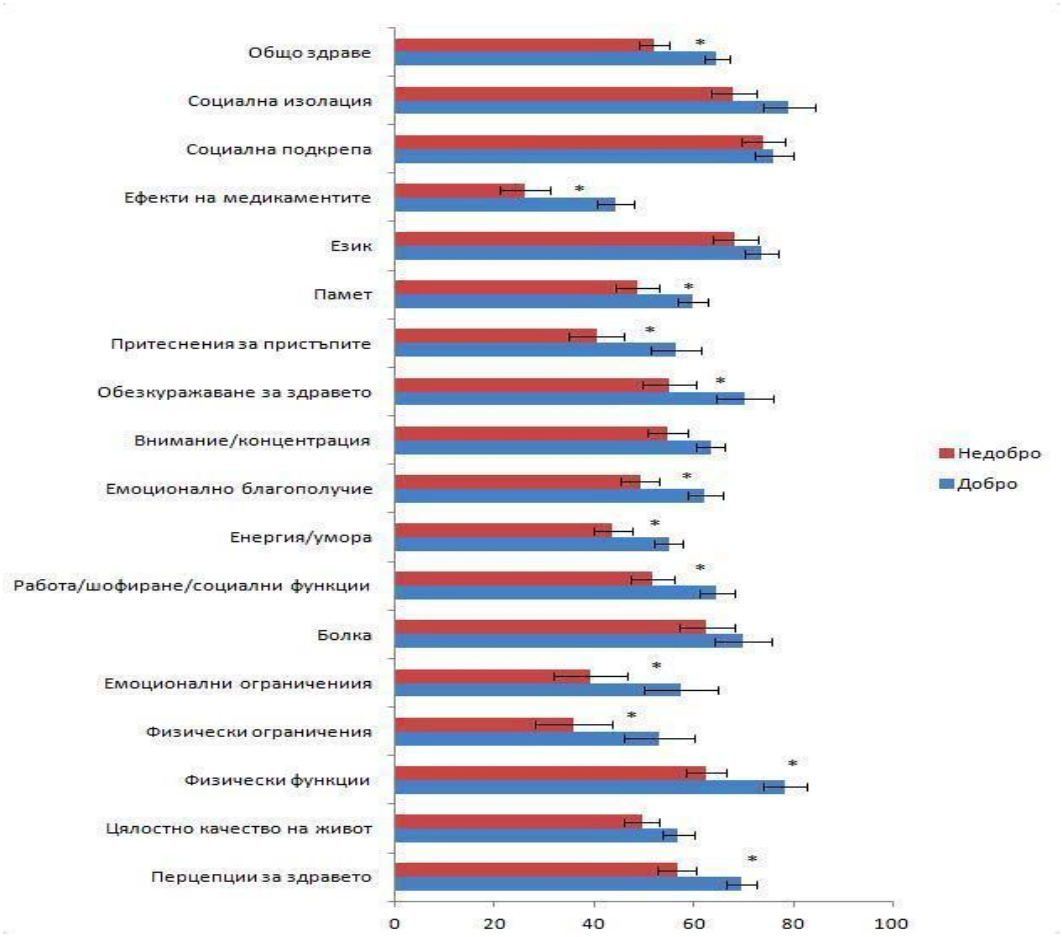
Фигура 78. Разпределение на стойностите на подскалите на QOLIE – 89 спрямо броя приемани АЕМ.

Броят приемани АЕМ повлиява в най-голяма степен аспекти от физическото и психичното здраве на пациентите. Проведеният мултирегресионен анализ показва статистически значима отрицателна корелация между броя приемани АЕМ и общата оценка на QOLIE-89 (p=0.02), както и с подскалите „Обезкуражаване за здравето“ (β=-0.21, p=0.02), „Физически ограничения“ (β=-0.25, p=0.01), „Емоционални ограничения“ (β=-0.21, p=0.01), „Внимание/Концентрация“ (β=-0.2, p=0.02), „Притеснения за пристъпите“ (β=-0.18, p=0.03), „Енергия/умора“ (β=-0.24, p=0.02), „Работа/шофиране/социални функции“ (β=-0.22, p=0.03) и „Памет“ (β=−0.2, p=0.03).

Наблюдава се значима положителна корелация между **съдействието на пациента** и общата оценка на QOLIE-89 (p=0.01), подскалите „Физически функции“ (β=0.21, p=0.02), „Притеснения за пристъпите“ (β=0.16, p=0.084), „Емоционално благополучие“ (β=0.17, p=0.01) „Перцепции за здравето“ (β=0.22, p=0.01), „Ефекти на медикаментите“ (β=0.27, p=0.01),

„Физически ограничения“ (β=0.29, p=0.01), „Емоционални ограничения“ (β=0.24, p=0.02), „Болка“ (β=0.18, p=0.03), „Енергия/Умора“ (β=0.28, p=0.02) и „Памет“ (β=0.25, p=0.02).

Влиянието на съдействието на пациента върху различните аспекти на КЖ е илюстрирано на фигура 79 чрез графично представяне на стойностите на подскалите на QOLIE – 89.



Фигура 79. Разпределение на стойностите на подскалите на QOLIE – 89 спрямо съдействието на пациента.

VI.2.3. Влияние на коморбидната тревожност и депресивност върху КЖ на пациентите с Е.

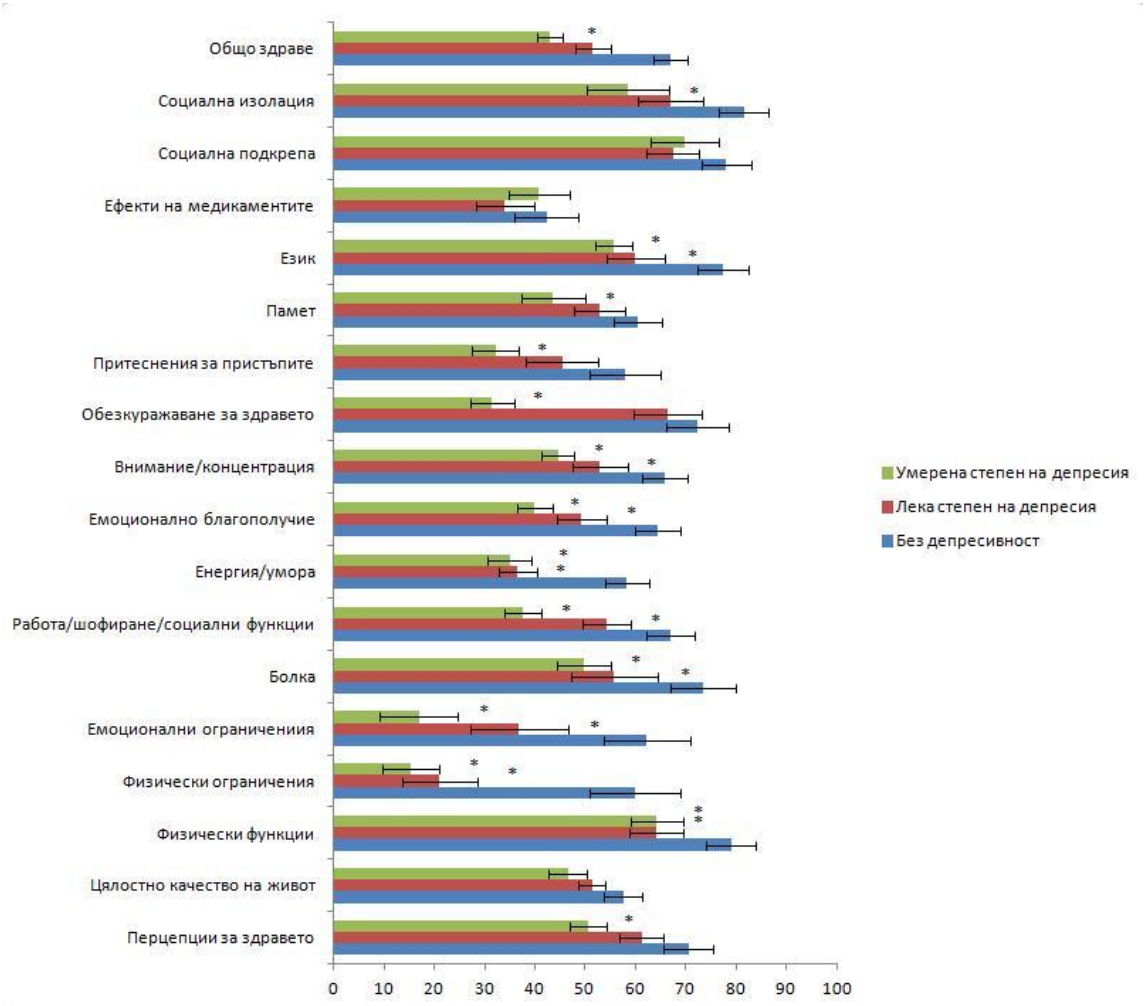
Въпреки че в нашето изследване един от изключващите критерии при подбора на участниците е диагностицирано и лекувано тревожно или депресивно разстройство, се установи, че наличната в лека и умерена степен проява на тези състояния съществено повлиява оценката за КЖ на пациентите.

С нарастване степента на депресивност най-изразено е намалението на оценката на подскалите „Емоционални ограничения“, „Работа/шофиране/ социална функция“ и „Обезкуражаване за здравето“ (табл. 98), т.е. засегнати са едновременно аспекти от физическото, психичното и социалното здраве на пациентите.

Таблица 98. Стойности на подскалите на QOLIE – 89 спрямо степента на депресивност.

	Депресивност					
	Без (n=99)		**Слаба** (n=19)		**Умерена** (n=13)	
	$\overline{X}$	SD	$\overline{X}$	SD	$\overline{X}$	SD
Перцепции за здраве	70.47	19.26	61.23	17.20	50.51	14.89
Цялостно КЖ	57.52	15.19	51.32	10.78	46.54	14.86
Физически функции	78.98	19.95	64.21	21.56	64.23	20.83
Физически ограничения	59.84	35.99	21.05	30.17	15.38	22.40
Емоционални ограничения	62.25	34.31	36.84	39.02	16.92	31.23
Болка	73.41	26.41	55.79	33.92	49.81	21.72
Работа/шофиране/ социална функция	66.98	19.59	54.19	19.15	37.62	14.51
Енергия/умора	58.30	17.39	36.58	15.10	35.00	17.76
Емоционално благополучие	64.49	18.03	49.26	19.87	40.00	13.59
Внимание/концентрация	65.77	17.93	52.90	21.79	44.61	12.97
Обезкуражаване за здравето	72.31	24.75	66.32	27.12	31.54	17.47
Притеснения за пристъпите	57.90	27.96	45.42	28.42	32.15	18.97
Памет	60.43	19.30	52.86	20.00	43.67	25.73
Език	77.34	20.02	60.00	23.40	55.69	15.09
Ефекти на медикаментите	42.31	25.50	34.06	22.96	40.81	24.13
Социална подкрепа	78.04	19.60	67.43	20.89	69.71	27.28
Социална изолация	81.47	19.40	66.84	25.83	58.46	33.01
Обща оценка	66.92	13.39	51.55	14.16	43.10	10.12

На фигура 80 е представено сравнение между показателите за КЖ по QOLIE – 89 и групите пациенти според нивото на депресивност в нашето изследване.



Фигура 80. Разпределение на стойностите на подскалите на QOLIE – 89 спрямо степента на депресивност.

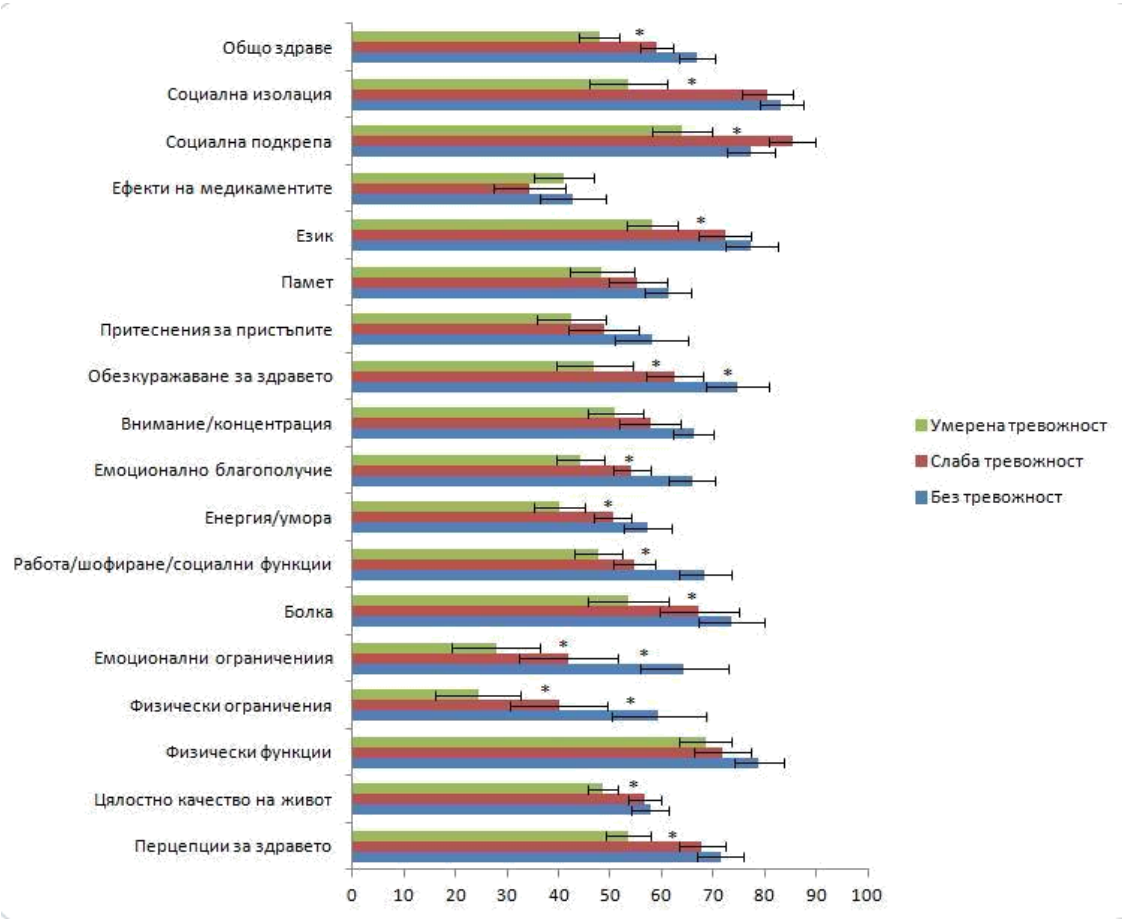
Зависимостта между КЖ и наличието на депресивна симптоматика е обратнопропорционална. Видно е, че по абсолютни стойности всички подскали за КЖ на пациентите с налична депресивност са със статистически по-ниска оценка, в сравнение с групата участници без депресивна коморбидност, с изкл. на „Социална подкрепа“ и „Ефекти на медикаментите“, където разликата също е налице, но по-слабо изразена. Наличието на депресивна симптоматика в най-голяма степен повлиява емоционалните и физическите ограничения на пациентите, както и притесненията за пристъпите и обезкуражаването за здравето.

Наличието и степента на изразеност на тревожната симптоматика в най-голяма степен повлиява оценката на подскалите „Физически ограничения“, „Емоционални ограничения“ и „Обезкуражаване за здравето“, т.е. сфери от физическото и психичното здраве на пациентите (табл. 99).

Таблица 99. Стойности на подскалите на QOLIE – 89 спрямо степента на тревожност.

	Тревожност					
	Без (n=87)		**Слаба** (n=17)		**Умерена** (n=23)	
	$\overline{X}$	SD	$\overline{X}$	SD	$\overline{X}$	SD
Перцепции за здраве	71.39	17.77	67.76	18.13	53.42	17.37
Цялостно КЖ	57.73	14.82	56.63	12.83	48.59	11.99
Физически функции	78.86	19.53	71.75	22.20	68.48	20.08
Физически ограничения	59.32	36.57	40.00	37.28	24.35	33.00
Емоционални ограничения	64.32	34.50	42.00	38.33	27.83	34.50
Болка	73.52	25.34	67.25	30.53	53.37	31.37
Работа/шофиране/ социална функция	68.42	19.77	54.66	16.52	47.61	18.33
Енергия/умора	57.23	18.75	50.50	14.41	40.22	19.74
Емоционално благополучие	65.86	17.77	54.20	14.77	44.17	18.74
Внимание/концентрация	66.18	15.72	57.74	23.73	51.00	21.57
Обезкуражаване за здравето	74.55	24.35	62.50	21.73	46.96	29.61
Притеснения за пристъпите	58.02	28.29	48.71	27.54	42.53	26.73
Памет	61.19	17.98	55.28	22.82	48.36	24.84
Език	77.32	20.21	72.20	20.25	58.09	19.40
Ефекти на медикаментите	42.77	25.11	34.44	27.99	40.94	22.99
Социална подкрепа	77.27	18.96	85.31	17.83	63.86	23.46
Социална изолация	83.18	17.12	80.50	19.32	53.48	29.94
Обща оценка	66.89	13.85	58.91	12.74	47.84	15.28

Зависимостта между КЖ и наличието на тревожна симптоматика е обратнопропорционална. Разпределението на стойностите на подскалите на QOLIE – 89 спрямо степента на тревожност е представено графично на фигура 81.



Фигура 81. Разпределение на стойностите на подскалите на QOLIE – 89 спрямо степента на тревожност.

Резултатите показват, че оценките на QOLIE – 89 се влияят в значителна степен от наличието на коморбидна тревожност и са значимо свързани с почти всички субскали, с изключение на „Памет“, „Притеснения за пристъпите“, „Физически функции“ и „Ефекти на медикаментите“, където разликата между пациентите без тревожност и тези с различна степен на тревожна симптоматика, е по-слабо изразена. Тревожността в най-голяма степен повлиява емоционалните и физическите ограничения на пациентите, както и социалната изолация и обезкуражаването за здравето.

VI.2.4. Зависимост между вид, честота и тежест на НЛЕ и КЖ на пациентите с епилепсия

При анализиране на резултатите от връзката между честотата на НЛЕ и КЖ се установява значителна отрицателна корелация между оценката на подскалата на **LAEP-BG** „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“ и всички подскали на QOLIE-89, най-висока за „Внимание/Концентрация“ ($-r_S=-0.601$) и най-ниска за „Социална подкрепа“ ($-r_S=-0.21$). Корелацията е значително по-слаба за „Несвързани с ЦНС нежелани ефекти“, при това само с подскалите „Перцепции за здраве“ ($r_S=-0.21$), „Цялостно КЖ“ ($r_S=-0.27$) и „Физически функции“ ($r_S=-0.22$).

Всички подскали на QOLIE-89 корелират значително ($p<0.001$) с въпросите от подскалата на LAEP-BG „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“, с изключение на „Социална изолация“ и „Социална подкрепа“, при които корелацията е значима, но по-лека ($p<0.05$). За „Несвързани с ЦНС нежелани ефекти“, се установява значима корелация само за „Цялостно КЖ“ ($p<0.01$), „Перцепции за здраве“ и „Физически функции“ ($p<0.001$) (табл. 19).

Аналогично при изследване връзката на тежестта на НЛЕ с КЖ се установяват обратнопропорционални, статистически достоверни корелации между стойностите на подскалите QOLIE–89 и всички подскали на **SIDAED-BG**, т.е. при по-голяма гежест на НЛЕ КЖ на пациентите е по-лошо. Стойностите на подскалите QOLIE-89 корелират най-силно с „ЦНС“, „Когнитивни функции“ и „Двигателни нарушения и координация“, а най-слабо с „Главоболие“, „Козметични и дерматологични оплаквания“. Подскалата „Социална подкрепа“ корелира единствено, при това слабо, с „Двигателни нарушения и координация“ (табл. 22).

ГЛАВА 5. ОБСЪЖДАНЕ

Епилепсията е хронично заболяване, при което основният терапевтичен подход е продължителното лечение с АЕМ. В хода на терапията съществува реална възможност за изява на различни нежелани ефекти от антиконвулсивното лечение. В ежедневната клинична практика е важно да се балансират терапевтичните ефекти на АЕМ с нежеланите странични реакции, произтичащи от продължителното АЕЛ.

НЛЕ са важен фактор при оценка на ефективността на антиепилептичната терапия, както и честа причина за промяна на лечението. Тяхното влияние е специфично в зависимост от вида и броя на приеманите АЕМ, вида на ЕП (парциални и генерализирани), етиологията на Е (идиопатична, криптогенна или симптоматична) и индивидуалните клинични, психологични и социални характеристики на пациента. Клиничното разнообразие при групирането на пациентите по определени признаци правят трудна обективната им оценка и сравнението за отделните медикаменти и лекарствени комбинации.

Въпреки че използваните в клиничната практика скринингови тестове и скали за оценка на НЛЕ не могат да заменят обективните методи на изследване, според експертите, те са относително обективен начин за получаване на важна информация за пациента.

Концепцията за КЖ, навлязла в медицинската терминология през последните години, означава изместване на вниманието единствено и изцяло от медицината, базираща се на доказателства, към възприятията на пациентите за заболяването, лечебния процес и начина, по който живеят с болестта. Терминът “Качество на живот” се отнася до физическите, психологичните и социални аспекти на здравето, повлияни от опита и възприятията на дадения индивид. Клиничната оценка е важна за обективното определяне на здравния статус, но субективните възприятия и очаквания по отношение на здравето са тези, които определят реалното КЖ на пациента. За специалиста оценката на КЖ е полезна не само като потвърждение на клиничния статус, но и с цел допълнителна информация, която да доведе до разработването на по-подходящи стратегии, специфични за дадената болест и за отделния индивид (Gilliam и с., 2004, Theodor, 2013).

От направения обзор на литературата става ясно, че Е оказва предимно негативно влияние върху КЖ на пациентите. Нежеланите реакции на АЕМ могат да компрометират лечението във всеки етап от болестта. КЖ на пациентите с Е е ясно повлияно от двете – болестта и нейното лечение. При някои състояния пациентите отбелязват, че ефектът от лечението е по-негативен от

самите ЕП. Усложненията, свързани с АЕМ и въздействието, което те оказват върху КЖ на пациентите трябва да се дискутират и да се имат предвид при оптимизиране на терапията. В България няма проведени проучвания за влиянието на НЛЕ върху КЖ при общата популация пациенти с Е. Значението на НЛЕ е важно поради хроничния ход на заболяването, в голяма част от случаите - продължителното лечение и скъпоструващи медикаменти, влошеното КЖ и адаптацията на болните.

Ето защо основната цел на настоящата работа бе установяване на честотата и определяне на тежестта на най-често срещаните НЛЕ при системно лечение с АЕМ и тяхното влияние върху хода на терапията и КЖ при пациенти с епилепсия.

Основната задача на изследването беше с помощта на валидирани и адаптирани на български език специфични въпросници да се установят най-често срещаните НЛЕ и връзката им с определени социодемографски и клинични фактори. При общо 131 пациента, хоспитализирани и амбулаторно проследявани в МБАЛНП „Св. Наум“, гр. София, ние потърсихме зависимости между вида, честотата и тежестта на НЛЕ, и социодемографските и клинични фактори: етиология на Е, вида и честотата на ЕП, вида и броя на приеманите АЕМ, дневната доза и плазмената концентрация на антиконвулсантите, и др. Бяха анализирани определени характеристики на предишното АЕЛ и сътрудничеството на пациента при лечението. Изследвани бяха различните аспекти на КЖ, значението на честотата и тежестта на НЛЕ, както и на пристъпната честота за влошеното КЖ при пациентите с Е.

I. Обсъждане на резултатите от валидацията на въпросниците LAEP и SIDAED

Настоящото проучване показа добра надеждност, валидност и чувствителност на българските версии на LAEP и SIDAED. При всичките 131 пациента с различен вид Е и различно АЕЛ изследвахме критериите за надеждност, вътрешна съгласуваност, конструктивната и дискриминативна валидност на скалите, а при 40 пациента - надеждността на повторното изследване.

LAEP–BG показа висока вътрешна съгласуваност със стойности сравними с оригиналната версия (Baker и с., 1994) и известните адаптирани китайска (Chen и с., 2011), испанска (Carreno и с., 2009), корейска (Park JM и с., 2012) и португалско-бразилска версии (Martins и с., 2009). Надеждността е с коефициент на Cronbach α 0.86 за цялата скала и >0.7 за двете подскали. Тези резултати отговарят на общоприетите минимални стандарти от 0.7 за групови сравнения (Georgieva-Zhostova, и с., 2014). Стойностите за коефициента на Cronbach α за различните езикови версии са доста близки. Обяснението вероятно е, че процесът на превод и културна адаптация на въпросника не е труден и

вътрешната съгласуваност е изследвана при сравними популации пациенти. Нашите резултати са най-близки с испанската (0.84) и се различават в най-голяма степен от китайската (0.92) версия на въпросника (Kuzmanova, 2014). Това намира обяснение в различния начин на живот, култура, емоционална и социална сфера на българските и китайски пациенти. При изследване на тест-ретест надеждността коефициентите на вътрешна съгласуваност (ICC) за всички въпроси са по-високи от препоръчителната стойност от 0.75. Групирането на въпросите в две подскали в българската версия на LAEP има предимство за по-лесна интерпретация и възможност за оценка на два обобщени показателя за неврологични и психиатрични НЛЕ, и несвързаните с ЦНС лекарствени ефекти.

Вътрешната съгласуваност (Cronbach α) на SIDAED–BG, за цялата скала беше 0.93. Коефициентът Cronbach α беше в границите от 0.37 до 0.86 (най-нисък за подскалите "Козметични и дерматологични оплаквания" и най-висок за "Когнитивни функции"). Тест-ретест надеждността (коефициент ICC), показа изразена положителна корелация между първото и второто изследване и вариране от 0.77 (за "Козметични и дерматологични оплаквания") до 0.91 (за "Когнитивни функции"), т.е. по-висок от препоръчителната стойност 0.7 (Nunnally, 1994). Това е първата валидирана в света чужда версия на въпросника SIDAED. Ние създадохме ново групиране на въпросите, което е с по-добра вътрешна съгласуваност на подскалите. Резултатите от нашето изследване показват надеждността на въпросника SIDAED-BG с новата конструкция (43 въпроса, разделени в 9 категории).

При изследването на конвергентната валидност беше установена статистически значимо висока корелация между субскалите на LAEP–BG, SIDAED–BG и QOLIE-89. Корелацията е значително по-изразена за въпросите, отнасящи се до неврологичните и психиатрични ефекти на АЕМ от LAEP–BG, и подскалите на SIDAED–BG „Когнитивни функции", „Поведение/повишена раздразнителност", „Двигателни проблеми и координация" и „Депресивни симптоми". Това показва, че невротоксичните лекарствени реакции са с голяма значимост и повлияват съществено цялостното КЖ на пациентите с Е. Категорията „Козметични и дерматологични оплаквания" от SIDAED–BG показа ниска конвергентна и дискриминативна валидност при българските пациенти с Е, което я определи като недостатъчно информативна и надеждна.

LAEP–BG и SIDAED–BG разграничават пациентите с различен вид Е – беше установен значим ефект на фактора "вид епилепсия" със значими разлики в общата оценка на пациентите с идиопатична и симптоматична форма на епилепсия ($p < 0.05$), което демонстрира много добрата дискриминативна валидност на въпросниците (Kuzmanova, 2014, Kuzmanova, 2015).

Доминирането на оплаквания свързани с когницията и ЦНС при нашата група пациенти подкрепя резултатите от други проучвания (Baker и с., 1997, Viteva , 2010, Carpay и с., 2005). Baker и съавт. в свое проучване с използване на оригиналния LAEP, показват, че >50% от пациентите съобщават проблеми с вниманието, концентрацията, паметта и уморяемост (Baker и с., 1995). Високата корелация между общата оценка на SIDAED-BG и подскалата на QOLIE-89 „Общо здраве“ показва връзката между НЛЕ и общото КЖ, демонстрирано и от други автори (Baker и с., 1997, Cramer и с., 2007, Luoni и с., 2011, Taylor и с., 2011, Uijl и с.,2009). Високата оценка на въпросника и подскалите при групата със СЕ отразява по-тежкия курс на заболяването и по-голямото лекарствено натоварване при тази популация пациенти.

В заключение, след анализиране на резултатите от превода и адаптацията на български език на двата въпросника, установихме, че LAEP–BG и SIDAED–BG са надеждни и устойчиви тестове за оценка на НЛЕ при прием на АЕМ. Предимство на въпросниците е тяхната простота, клинична приложимост и информативност за общото състояние на болните. Те са удобни за употреба в ежедневието и полезни за по-добър контрол на състоянието на пациентите с Е. В ежедневната клинична практика би било целесъобразно и интересно да се проследи чувствителността на промяна на теста, т.е. промяната в честотата и тежестта на НЛЕ, в резултат на промяна на антиепилептичната терапия.

II. Обсъждане на резултатите от изследването на социодемографските и клинични характеристики

Като цяло пациентите с Е имат по-нисък социално-икономически статус, процентно са с по-ниска степен на образование и по-висока степен на безработица, дори когато нямат други неврологични или психични отклонения (Baker, 2001). Анализът на установените социодемографските характеристики на нашите пациенти, характеризират по-голямата част от контингента като лица в активна и продуктивна възраст, изискваща личностова, семейна и професиална реализация. Средната възраст на пациентите е 40,13±13,37 години; с по-голям дял са семейните пациенти (61,8%); преобладават пациентите със средно образование (51,9%) и с трудова или учебна заетост (61,8%); с малко по-голям дял са жените (56,5%), като болните са пропорционално разпределени по пол във всички възрастови диапазони. Статистически значим вай-висок относителен дял ($p<0.05$) имат пациентите с продължителност на заболяването 11-20 години и тези с начало на заболяването между 11 и 25 години, а статистически значимо най-нисък дял ($p<0.05$) – участниците, при които заболяването е започнало на повече от 50- годишна възраст. Социодемографските и клинични характеристики при нашите пациенти са близки до

данните на други проучвания върху НЛЕ при прием на АЕМ и КЖ на пациенти с Е (Canevini и с., 2010, Carpay и с., 2005, Cramer и с., 2011, Luoni и с., 2011, Martins и с., 2009, Tomson, 1995).

Характерната за епилепсията клинична хетерогенност се потвърждава от клиничните параметри при нашата популация пациенти. Разпределението между групите участници с различни клинични характеристики (вид Е и ЕП, месечна честота на ЕП, различни АЕМ и лекарствени комбинации) е целесъобразно при сравнението и оценката на вида, честотата и тежестта на НЛЕ при провежданата антиепилептична терапия. Преобладаването на криптогенната (45,8%) и симптоматичната (34,4%) Е при нашата група пациенти отговаря на общото разпределение на епидемиологичните данни за заболяването в съответния възрастов диапазон (Banerjee и с., 2011). Липсата на огнищна неврологична симптоматика (60,3%), високият процент на нормална находка от КАТ/МРТ изследванията (69,5%) и дифузни промени в ЕЕГ (66%) са свързани с най-големия дял на криптогенната Е. Въпреки преобладаващия дял на парциалните и вторично генерализираните пристъпи (76,3%), огнищни/пароксизмални промени в ЕЕГ се установяват при 27% от пациентите, което е свързано с ефекта на прилаганите АЕМ, респ. високия процент болни без пристъпи. При пациентите с ДП и тези с ОА/ПА в ЕЕГ преобладават пациентите с монотерапия (25%, респ. 56%), докато политерапията е със значително по-голям относителнен дял при участниците с ДП+ОА/ПА (75%), което е свързано с по-голямата тежест на заболяването при пациентите с по-изразени ЕЕГ абнормности. Участниците в нашето изследване са пациенти с различна степен на повлияване на ЕП: болни с много добро повлияване (48,9% без пристъпи през последните 6 месеца) и такива с различна степен на резистентност - 38,2% с до 3 пристъпа месечно и 13,0% с 4 и повече пристъпа месечно. Преобладаването на по-високите дневни дози за CBZ (18-20 мг/кг - при 16 пациента от общо 21 приемащи CBZ), OxCBZ (26-50 мг/кг - при 28 от общо 42 приемащи OxCBZ) и LTG (5-8 мг/кг - при 11 от общо 21 приемащи LTG) намира обяснение в индикацията им за парциални и вторично генерализирани пристъпи (76,3% от нашите пациенти), обичайно изискващи по-голяма дозировка на АЕМ. Съответно по-ниските дневни дози на VPA (20-22 мг/кг - при 27 от общо 51 приемащи VPA), TPM (5-7 мг/кг - при 19 от общо 26 приемащи TPM) и LEV (2000-2500 мг - при 32 от общо 53 приемащи LEV) са обясними с прилагането им при нашите пациенти предимно при ГТКП, ГТКП и МП и/или АбП (23,7%) или като допълнителен АЕМ в случаите на комбинирано лечение (n=32 от общо 51 пациенти приемащи VPA; n=19 от общо 26 приемащи TPM; n=40 от общо 53 приемащи LEV). По-високото серумно ниво на CBZ (над 30 микромол/л - n=17 от общо 21 пациенти) и VPA (над 500 микромол/л - n=36 от общо 51 пациенти) свързваме с търсенето на по-ефективен контрол на ЕП –

почти половината от пациентите са без пристъпи през последните 6 месеца. Прави впечатление преобладаването на пациентите с по-високо серумно ниво при по-голям процент на относително по-ниски дози VPA, докато за CBZ по-високите дозировки са свързани съответно с по-високи серумни нива на медикамента. В клиничната си работа сме предпочитали монотерапията – най-голям е броя на болните, приемащи един АЕМ (48,1%). Процентът на нашите пациенти с монотерапия е по-висок от този в сходно изследване на Martins (2009 г.) - 37.2% (Martins и с., 2009) и по-нисък от този на Cramer (2011 г.) - 56.9% (Cramer и с., 2011). Данните показват, че политерапията е по-честа при пациентите с парциална епилепсия (63% - при пациенти с ПП и ВГП), в част от случаите с персистиращи и/или терапевтично резистентни ЕП, съответно с прием на по-голям брой и установените по-високи дози на предпочитаните при ПП антиконвулсанти - CBZ, OxCBZ и LTG.

В нашата група пациенти, най-малко са участниците, при които АЕМ, респ. комбинации от тях, са променяни многократно в миналото: 12,2% - 3 АЕМ; 19,1% - 4 и повече АЕМ. Най-големият относителен дял (29,8%) на пациентите с 1 АЕМ в миналото и на тези с 2 АЕМ (19,8%) съответства на разпределението на болните с различен брой антиконвулсанти при настоящото лечение - преобладаване на участниците, приемащи един АЕМ, следвани от пациентите с два АЕМ (30,5%), респ. най-малък дял на тези, лекувани с три и повече АЕМ (21,4)%. Резултатите от анализа на предишното АЕЛ корелират и с невисоката средна давност на заболяването и високия процент болни без ЕП за последните 6 месеца при нашата група пациенти.

III. Обсъждане на резултатите от изследването на вида, честотата и тежестта на НЛЕ, установени с въпросниците Профил на Неблагоприятни Събития (LAEP–BG) и Скала за оценка на страничните ефекти от АЕЛ (SIDAED–BG).

Наличието на поне един нежелан ефект при попълване на въпросниците за повечето от нашите пациенти, е близо до данните от други проучвания: според Uijl и съавт. (2006) 95% от пациентите съобщават за НЛЕ, от които 67% са умерено или тежко изразени (Uijl и с., 2006), сходни са данните и на Luoni (2011) (Luoni и с., 2011). Нашият процент е по-висок от съобщените в подобно проучване от Carpay (2005) - 65.2% (Carpay и с., 2005) и Canevini (2010) (Canevini и с., 2010). По литературни данни в зависимост от изследваната популация при използване на скринингови методи НЛЕ се установяват при 60-90% от пациентите (Baker и с., 1997, Perucca P. и с., 2009, Wieshmann и с., 2011). Нашият резултат потвърждава предишни твърдения, че процентът на съобщените от пациентите НЛЕ е по-висок при използването на въпросници и скали в сравнение със спонтанно

съобщените НЛЕ (Canevini и с., 2010, Carpay и с., 2005, Jarernsiripornkul и с., 2002). Това илюстрира факта, че НЛЕ могат да бъдат игнорирани в ежедневната клинична практика (Carreno и с., 2008, Uijl и с., 2006, Uijl и с., 2003).

При използването на LAEP–BG, освен общата оценка, сме изчислявали и стойността на подскалите, правили сме сравнение между отговорите на отделните въпроси, за да избегнем възможността определени неблагоприятни ефекти на АЕЛ да бъдат "маскирани" от други по-изразени оплаквания (Panelli и с., 2007).

За общата оценка на LAEP–BG 47.75 (SD±7.82) при нашите пациенти, основно допринася оценката на подскалата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти" - 32.82 (SD±7.86) и значително по-малко оценката на „Несвързани с ЦНС нежелани ефекти" - 9.42 (SD±3.17). Стойностите са близки до тези съобщени в други проучвания (Canevini и с., 2010, Carpay и с., 2005) и отговаря на социодемографската и клинична характеристика на участниците. При сравняване стойностите на LAEP от различни клинични проучвания, Gilliam и съвт. (2004) цитират резултати при изследване на пациенти с новодиагностицирана Е (n=22), обща оценка на LAEP (37.39±3.96), подобна оценка при изследване на пациенти с Е на темпоралния дял (n=40) с продължително АЕЛ (37.5±11.09) и трето проучване при обща популация пациенти с Е (n=200) с много по-висока оценка (52.3±6.0) (Gilliam и с., 2004). Данните от нашето проучване са също при обща популация пациенти с Е, но оценките са относително по-ниски.

По-високите стойности на въпросите от двете използвани скали за честота и тежест на НЛЕ в най-висока степен се отразява върху оценката на пациентите за подскалата „Неврологични и психиатрични неблагоприятни ефекти" на LAEP–BG и категориите „Когнитивни функции" и „Двигателни нарушения и координация" на SIDAED-BG, което показва голямото значение на невротоксичните ефекти при прием на АЕМ за нашата група пациенти.

Резултатите от анализа на използваните въпросници с преобладаване на проблеми свързани с когницията, паметта, настроението и поведението, особено при пациенти с комбинирано лечение, са близки до литературните данни (Baker и с., 1995, Uijl и с., 2006, Canevini и с., 2010, Carpay и с., 2005, Gilliam и с., 2004, Rahmann и с., 2002), както и на Auriel (2009), който установява оплаквания от страна на ЦНС в 92.2% от пациенти с добре контролирани ЕП (Auriel и с., 2009). Когнитивните оплаквания при Е не бива да се разглеждат еднопосочно като свързани единствено с АЕЛ; много автори подчертават тяхната мултифакторност и връзка с възрастта, тежестта и честотата на ЕП (Baker, 2001), броя, вида и дозите на приеманите АЕМ (Aldenkamp и с., 1990, Aldenkamp и с., 1994), мястото на мозъчната увреда или дисфункция, напр. темпоралнодяловата Е, наличието на

коморбидна депресия (Gates, 2000, May, 2013, Gilliam и с., 2004, Kanner и с., 2012, Weintraub и с., 2007). Нашите резултати потвърждават установената от други проучвания висока честота на когнитивните нарушения при пациентите с АЕЛ, както и необходимостта от използването на скринингови самооценъчни скали и въпросници за НЛЕ в рутинната практика (Baker и с.,1998, Baker и с.,1997, Gilliam и с., 2004, Louis., 2009, Smith и с., 2009).

Много автори изтъкват, че съобщените от пациента НЛЕ по отношение на когнитивните нарушения не могат да заместят невропсихологичните изследвания (Velissaris и с., 2009), особено при пациенти с тежки оплаквания от когнитивни нарушения, които може да бъдат повлияни и от разстройства на настроението, особено тревожността и депресивността (Giovagnoli и с., 1997, Liik и с., 2009, Marino и с., 2009, Salas-Puig и с., 2009, Velissaris и с., 2009). Въпреки всичко, проучвания, изследващи съотношението между невропсихологични изследвания и субективните оплаквания по отношение на когнитивното функциониране, установяват само умерени или слаби корелации (May, 2013, Brooks и с., 2001).

III.1. Обсъждане на зависимостта на оценката на НЛЕ от социодемографските фактори.

Нашите резултати потвърждават установените в много проучвания фактори за повишена изразеност на субективното възприятие за НЛЕ за женския **пол**, детската и старческа **възраст** (Baker, 2001, Canevini и с., 2010, Karceski и с., 2005, Perucca P. и с., 2011, Rowan и с., 2005, Yue и с. 2011).

Очаквано за нас най-младата възрастова група (18-29 години) е със статистически значими най-леки нежелани лекарствени реакции (обща оценка 36.65±9.44). Предположението, че за пациентите на възраст >49 години, НЛЕ ще бъдат с най-голяма честота (Gidal и с.., 2009, Karceski и с., 2005, Perucca E. и с., 2011, Rowan и с., 2005), се потвърди частично: за тази група в LAEP–BG доминират оценките само на въпросите „Замаяност", „Проблеми с паметта" и „Главоболие". Установените от нас със скалата SIDAED–BG статистически достоверни корелации между тежестта на НЛЕ и възрастта (най-изразена за факторите „ЦНС", „Депресивни симптоми", „Когнитивни функции", „Двигателни нарушения и координация"), потвърждават резултатите на Gidal и съавт. (2009) и Harms и съавт. (2005), които подчертават по-голямата изразеност на НЛЕ в напреднала възраст, особено при комбинирано лечение (Gidal и с.., 2009, Harms и с., 2005). Не всички данни от литературата за влиянието на възрастта върху субективното усещане за НЛЕ са еднозначни. При проучване на Uijl (2006) не е установена връзка между когнитивните нарушения и възрастта (p=0.24) (Uijl и с., 2006).

По отношение на **професионалната заетост** и **нивото на образование** наличната по-висока стойност на оценката на нежелани реакции при неработещите/неучещи и пациентите с основно образование за подскалата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти" в социален план е свързана със затрудненатa им професионална реализация, възможността за намиране на работа, както и успешното изпълнение на професионалните и учебни задължения (Jacoby и с., 1996). В литературата са налични данни за връзката между образованието и степента на повлияване на ЕП, типа Е (Jacoby и с., 1996), провежданото лечение (Perucca P. и с., 2009), но не намерихме такива за връзката между степента на изразеност на НЛЕ и нивото на образование.

III.2. Обсъждане на зависимостта на оценката на НЛЕ от клиничните фактори.

Въпреки очакванията за по-голяма честота и тежест на НЛЕ при пациентите с по-голяма **давност** на Е, от нашите резултати това се потвърди статистически значимо само по отношение на връзката с тежестта на оплакванията, за което съществуват данни и в литературата (Sillanpaa и с., 2004).

В зависимост от **етиологията** на епилепсията за трите групи участници, пациентите с криптогенна (n=60; 45,8%) и симптоматична (n=45; 34,4%) Е показват статистически значими по-високи средни оценки на НЛЕ в сравнение с тези с идиопатична Е (n=26; 19,8%). Установените сигнификантно по-ниски оценки, т.е. по-леки НЛЕ, на пациентите с ИЕ в сравнение с тези със СЕ, са свързани с обичайно по-доброкачествения ход на заболяването и по-ниските терапевтични дози на медикаментите при пациентите с ИЕ. При идиопатичната и криптогенната Е липсва и неблагоприятното въздействие на **органичната мозъчна увреда.** Установените по-високи оценки на НЛЕ при СЕ са обусловени от огнищния характер на пристъпите и по-голямото лекарствено натоварване. Martins и съавт. (2011) също намират по-изразени странични ефекти на АЕМ при пациентите със симптоматична, сравнени с пациентите с идиопатична Е при изследване на НЛЕ с въпросника LAEP (Martins и с., 2011). С по-изявените НЛЕ при СЕ е свързан и установеният по-неблагоприятен резултат за групата с **огнищна неврологична симптоматика** - повечето от тези пациенти са със СЕ, с по-труден контрол на АЕП, по-често с комбинирано лечение и по-високи дози на АЕМ. В тази връзка са и значимо по-високите стойности на повечето фактори от въпросниците за пациентите с **ВГП** и **ВГТКП и ПП**, в сравнение с участниците само с **ГТКП,** както и с **ГТКП и АбП и/или МП**, които обичайно са свързани с ИЕ, респ. сравнително по-лек ход на заболяването. При анализа на всичките тези съотношения с различни клинични фактори отново прави впечатление доминирането на оценките на въпросите от подскалата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти" на LAEP–BG, както и категориите „ЦНС", „Когнитивни

нарушения“ на скалата SIDAED-BG. Според Kwan пациентите с Е са изложени на нарастващ риск от когнитивен дефицит под влияние на множество сложно взаимодействащи си и наслагващи се фактори: особености на подлежащата невропатология, характеристиката на ЕП, психосоциалните фактори на средата и АЕМ (Kwan и с., 2001). Aldenkamp подчертава решаващата роля на 3 фактора за когнитивни нарушения при Е: етиологията, ЕП и НЛЕ на антиконвулсивната терапия, които допринасят за икталната и интериктална дисфункция и предразполагат към появата и развитието на вторичен когнитивен дефицит (Aldenkamp и с., 1997). Счита се, че всички АЕМ могат да увредят когницията, все още е неясно в каква степен и преимуществено кои области се засягат от различните АЕМ (Kwan и с., 2001).

Уточненият при нашите пациенти значим ефект на фактора **месечна честота на ЕП** за общата оценка на LAEP–BG (p=0.002) и SIDAED-BG, и оценката на подскалата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти” (p=0.001) се обяснява с по-високите дневни дози на АЕМ и по-честата комбинирана терапия при персистиране на ЕП – налична е умерена позитивна корелация между броя приемани АЕМ и честотата на пристъпите (Spearman Rank Correlation r_s=0.34, p <0.05). Най-отчетлива значимост се наблюдава при сравнението между средните оценки на групата пациенти без ЕП (38.84±10.12) с другите групи (45.28±9.16 – до 3 пристъпа месечно и 46.11±7.11 – с 4 и повече пристъпа месечно). В групата болни с добре контролирани ЕП се отчитат все пак неочаквано висока от нас честота на субективните оплаквания, което води до заключението, че е необходимо адаптиране на терапията и съответно проследяване на НЛЕ, подчертано и от други автори при сходна популация пациенти (Uijl и с., 2006). При изследване със скалата SIDAED–BG аналогично при наличие на ЕП спрямо пациентите без пристъпи сме установили значимо по-високи стойности на факторите: „ЦНС“; „Депресивни симптоми“ и „Когнитивни функции“ (без значение на честотата на пристъпите). Връзката между изразеността на субективното възприятие за НЛЕ и степента на повлияване на ЕП е отчетена от много автори (Alexandre и с., 2011, Gilliam и с., 2004, Yeager и с., 2005): най-ниска е степента при пациенти с пълен контрол на ЕП, средно изразена при смесени групи от епилептични клиники и е най-тежка при популацията с ФРЕ. Анализирайки причините за появата на изразени НЛЕ при персистиране на ЕП, Perucca (2005) отдава тези резултати на факта, че пациентите с терапевтично резистентни пристъпи са с повишен риск от свръхлечение, дефинирано като „излишно или прекомерно лекарствено натоварване, водещо до субоптимален баланс риск-полза“ (Perucca E. и с., 2005).

При приема на по-голям **брой АЕМ** отчетохме сигнификантно по-високи стойности на факторите „ЦНС“ (6,54), „Депресивни симптоми“ (5,14), „Когнитивни функции“ (12,64) и „Двигателни нарушения и координация“ (8,54). Статистически значимо по-високите оценки за нежелани реакции при пациентите приемащи 3 и повече АЕМ, както и установените умерени позитивни корелации между броя приемани АЕМ и честотата на пристъпите (r_s=0.34, p <0.05), между броя приемани АЕМ и НЛЕ при предишно лечение (r_s=0.42, p <0.05), между брой приемани АЕМ и влошеното съдействие на пациента (r_s=0.26, p <0.05), обясняваме с по-тежкия ход на заболяването в тези случаи, по-често по-големия брой прилагани неефективни АЕМ в хода на терапията, обичайно по-високите дози на антиконвулсантите, влошения комплаянс, междулекарствените взаимодействия, характерни за случаите с комбинирано лечение, както с класически, така и с новата генерация АЕМ. Тази теза е подкрепена от множество автори (Alexandre и с., 2011, Bourgeois, 1995, Canevini и с., 2010, Carpay и с., 2005, Deckers и с., 1997, Juszczki, 2009, Mather и с., 1996, Patsalos и с., 2002, Froscher и с., 1981, Patsalos и с., 2008, Perucca E. и с., 2005, Perucca P. и с., 2011). В предишно проучване Lammers и съавт. (1995) правят сравнение между моно- и политерапията с оценка на ефекта по отношение на пристъпната честота и НЛЕ, и анализ на индикациите за комбинирано лечение (Lammers и с., 1995). Подобни анализи правят Genton (1997) и Reynolds (1981) в още по-предишно проучване (Genton и с., 1997, Reynolds и с., 1981). Harms и съавт. (2005) коментира изявата на НЛЕ в случаи с подходящи и проблематични комбинации от АЕМ при пациенти в напреднала възраст (Harms и с., 2005).

Предимствата на монотерапията са добре известни: по-добра поносимост на АЕЛ, по-добър комплаянс, по-добра възможност за адекватно дозиране на АЕМ, липса на междулекарствени взаимодействия (Canevini и с., 2010, Lammers и с., 1995, Reynolds и с., 1981, Zaccara и с., 2009). Установеният резултат, че 43% от групата наши пациенти приемащи 1 АЕМ (n=63; 48,1%), не са имали предишно АЕЛ означава, че ЕП са се повлияли от първия АЕМ (пълен контрол или значителна редукция на пристъпите). Това са предимно пациенти с адекватно избран по профил АЕМ, оптимално дозиране, без изява на значими НЛЕ или с по-лек ход на заболяването, в част от случаите - с ИЕ (19,8%) или с първично генерализирани пристъпи (23,7%). Louis (2009) подчертава важността на монотерапията, особено при започване на АЕЛ и на избора на първия АЕМ (Louis и с., 2009). Baulac (2003) изтъква подобрената ефективност на цялостната терапия при преминаване от комбинирано лечение към монотерапия (Baulac, 2003), а Matsuura (2000) оценява общото удовлетворение на пациента при редукция на политерапията (Matsuura, 2000). От друга страна в свое изследване при пациенти с ФРЕ, Canevini и съавт. (2010) правят заключение, че

резултатът от AEP не е сигнификантно повлиян от моно- или политерапията, както и от дозировката на AEM, а корелира във висока степен с депресивното настроение (оценено със Скалата на Бек за депресия) (Canevini и с., 2010).

Установеното в нашето проучване значение на **дневната доза на AEM** за изявата на НЛЕ съвпада с множество данни в литературата (Alexandre и с., 2011, Canevini и с., 2010, Louis, 2010, Louis и с., 2007, Perucca E. и с., 2005, Troupin, 1996). Като потвърждние на това Lammers и съавтори установяват, че лекарственото натоварване, т.е. количеството на всички приемани медикаменти за определена индикация, може да има по-голямо значение за възникване на неблагоприятни ефекти от броя на приеманите медикаменти (Lammers и с., 1995). Canevini и съавт. (2010) в изследване при пациенти с ФРЕ, последователно сравнява групи болни с еднакво лекарствено натоварване с моно- и политерапия, и също така установяват, че при тези обстоятелства политерапията не е свързана с повече токсични ефекти (Canevini и с., 2010). В проучване при пациенти с новооткрита Е, Perucca и съавт. (2011) установяват, че оценката на LAEP при болните лекувани с ниски дози AEM, не се различава от тази на нелекуваните пациенти (Perucca P. и с., 2011). Louis (2009) дава препоръки за осъществяване на истинска „рационална“ политерапия чрез избор на AEM и правилно дозиране за постигане на максимална ефикасност с минимизиране на НЛЕ (Louis., 2009). Naritoku и съавт. (2005) в рандомизирано проучване изтъкват благоприятния ефект от намаляване на дозата при включване на допълнителен AEM (Naritoku и с., 2005).

Установените от нас разлики в НЛЕ между **различните AEM** най-често са свързани с оплаквания от страна на „ЦНС“, като с най-високи стойности са при пациентите приемащи TPM и LEV, следвани от OxCBZ, CBZ, VPA, и са особено по-изявени при **по-високите дози на медикаментите** и в сравнение с лекуваните с LTG. Този резултат е в контраст с общото убеждение, че новите AEM имат същата ефикасност, но по-добра поносимост в сравнение с класическите AEM (Heinemann и с., 1994). Напр. в мултицентрово проучване Cramer (2011) съобщава, че 68.3% от 1019 пациенти с Е съобщават ≥1 страничен ефект (най-често когнитивни нарушения, седация и психологични проблеми), значително по-рядко при пациенти приемащи LEV и LTG и обобщава, че при лечението с по-старата генерация AEM, неблагоприятните ефекти са по-чести (Cramer и с., 2011). Не всички автори подкрепят това становище, напр. Auriel (2009) не намира разлика при сравнението на НЛЕ при CBZ и LTG (Auriel и с., 2009). Велизарова в изследване при 43 болни (27 на лечение с CBZ и 16 - с OxCBZ) с идиопатична или криптогенна фокална Е, установява че OxCBZ притежава по-благоприятен когнитивен профил (внимание, екзекутивни функции и краткосрочна памет) в сравнение с CBZ (Велизарова и с., 2012). Нашите резултати, които

подкрепят тези данни, са за пациентите с по-ниски дози на двата медикамента, докато при лекуваните с по-високи дози съотношенията са обратни. При нашите пациенти по-високи стойности при оценката на НЛЕ **между приемащите определени АЕМ** (както при монотерапия, така и при общо приемащите) и **лекуваните с други** антиконвулсанти, се наблюдават при OxCBZ (при по-високи дози), LEV (при по-високи дози), TPM (при по-високи дози), CBZ (при по-ниски и по-високи дози). При участниците с **монотерапия** се установява статистически значима разлика между пациентите с по-висока и по-ниска доза при монотерапия за TPM, OxCBZ, LEV, като по-високата дневна доза е свързана с повече НЛЕ, докато при LTG общата оценка на скалата е дори по-ниска. Най-слабо проявени НЛЕ се наблюдават при ниска доза на TPM, а пациентите с по-високи дози TPM са общо с най-изразени НЛЕ. Установените от нас ниски стойности на НЛЕ при лечение с LTG се подкрепят и от друг автори. Brodie и съавт. в свое проучване показват сходна ефикасност на LTG и CBZ, като LTG е бил значимо по-добре толериран (Brodie и с., 1995). В публикуваното през 2007 г. проучване SANAD при 1721 пациенти с Е са сравнени ефектите на CBZ, GBP, LTG, OxCBZ и TPM, като е подчертана много по-добрата поносимост на LTG (Marson и с., 2007). Ние отчитаме **по-ниски** стойности при оценката на НЛЕ в сравнение с приемащите други АЕМ не само за LTG (при по-ниски и по-високи дози), а също така и за лекуваните с по-ниски дози LEV и TPM, както и за общо приемащите VPA (при по-ниски и по-високи дози).

Аналогично на резултатите за връзката на дневните дози на CBZ и VPA с изявата на НЛЕ, получените от нас данни относно влиянието на **серумните концентрации** при пациентите приемащи CBZ и VPA, показаха, че наличието на по-висока серумна концентрация на медикамента **CBZ** е свързано със сигнификантно по-високи стойности на факторите „ЦНС“ (6,76); „Когнитивни функции“ (13,41); „Двигателни нарушения и координация“ (10,53); „Зрителни нарушения“ (10,53) и „Главоболие“ (3,71) спрямо пациентите с по-ниска концентрация и лекуваните с други АЕМ. Наличието на по-висока серумна концентрация на медикамента **VPA** не е свързано с изявата на повече НЛЕ, което установихме и при анализа на връзката между НЛЕ и вида и дозата на отделните АЕМ. Съпоставката на измерените серумни концентрации и съобщените НЛЕ при нашите пациенти, приемащи CBZ и VPA са на фона на стойности в референтните граници. Преобладаването на пациентите с по-високи серумни нива на CBZ и VPA не е пряко свързано с дневните дози при нашите пациенти: докато за CBZ относителният дял на пациентите с по-висока дневна доза също така е по-голям (16 спрямо 5), за VPA липсва такава връзка - тези с по-ниска доза са малко повече (27 спрямо 24). В литературата съществуват противоречиви мнения за връзката между серумната концентрация на АЕМ и НЛЕ (Fröscher и с.,

1981, Meijer, 1991, Hirsch и с., 2006, Sattler и с., 2010). Терапевтичните граници за различните антиконвулсанти са установени, но нежелани ефекти е възможно да настъпят и при субтерапевтични стойности, което се обуславя от индивидуалната чувствителност на пациента (Lammers и с., 1995, May и с., 2009). От друга страна след достигане на прицелната доза настъпва адаптация и ефектите намаляват след началото на лечението въпреки покачване на серумните концентрации на медикаментите. Така например, в голямо клинично проучване за сравняване на благоприятните и НЛЕ на класическите АЕМ (Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study), Mattson и съавтори наблюдават пациентите за 12- седмичен период. Най-често пациентите са съобщавали за гастроинтестинални нарушения и замаяност. Въпреки че оплакванията са намалели значително за 3- месечния период, серумните нива на АЕМ са били по-високи в момента на по-добра поносимост: в края на първата седмица 10% от пациентите са имали стомашни оплаквания и замаяност, като серумните нива на CBZ и PHT са били 6.9 и респективно 10.1 μg/ml; в края на 12-та седмица НЛЕ са намалели до по-малко от 3% от пациентите, а серумните нива на CBZ и PHT са били 8.1 и респ. 12.7 μg/ml (Mattson и с., 1992). В друго клинично проучване Hirsch и съавтори сравняват серумната концентрация на LTG със степента на изява на НЛЕ. Въпреки че ефикасността на медикамента нараства успоредно с увеличаването на серумната концентрация до нива 20 μg/ml, токсичните ефекти също нарастват: до 7% от пациентите със серумни концентрации 5–10 μg/ml, 14% от пациентите със серумни концентрации 10–15 μg/ml, 24% от тях със серумни концентрации 15–20 μg/ml и 34% от пациентите със серумни нива над 20 μg/ml (Hirsch и с., 2006). Лекарственото мониториране намира място най-вече при изразени НЛЕ, неефективен контрол на ЕП при адекватна дозировка на АЕМ, за установяване комплаянса на пациента, в някои случаи с комбинирано лечение. В този смисъл ние смятаме, че в ежедневната клинична практика трябва да се стремим към минимална ефективна доза на АЕМ с комплексен анализ на самооценката на пациента за НЛЕ и всички обективни показатели за добър лечебен ефект.

Наличието на патология в **интерикталната ЕЕГ** при нашите пациенти, е свързано с по-високи стойности на факторите характеризиращи честотата, вида и тежестта на НЛЕ, като за „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“ при групите пациенти с ДП и ОА/ПА се достигат статистически значими разлики с участниците с нормална ЕЕГ. Спрямо вида промени в ЕЕГ най-често положителна корелация с тежестта на НЛЕ се установява при наличието на ОА/ПА ($p<0.05$). Преобладаването на ДП в нашата група пациенти и по-голямата степен на изразеност на НЛЕ при тях, потвърждава установената в литературата зависимост между появата на дифузни бавновълнови промени с влиянието на АЕМ върху ЦНС със засягане на нормалните

физиологични функции (Михайлова, 2002). Според Алексиев (2003) дифузното нарастване на бавновълната активност, предимно тета активността, е една от най-неспецифичните и най-често срещани находки в електроенцефалограмата и неговата количествена изразеност корелира със степента на мозъчната дисфункция при пациенти с Е (Алексиев, 2003). При потърсената корелация между вида промени в ЕЕГ и изразеността на НЛЕ според броя на приеманите АЕМ, при групите пациенти с ДП (n=87; 66%), ОА/ПА (n=16; 12%) и ДП и ОА/ПА (n=20; 15%), се установява засилване на НЛЕ при пациентите с по-голям брой АЕМ, най-изразено при групата с ДП и ДП и ОА/ПА (Mann Whitney U test, $p<0.05$). От друга страна наличието им може да се дължи на непълноценно терапевтично поведение с риск от рецидив на ЕП или на подлежаща структурна патология на главния мозък. Ето защо оценката на рутинната ЕЕГ като показател на цялостната ефективност на терапията трябва да се интерпретира внимателно и в комплекс с останалите обективни клинични показатели, като се анализират едновременно всички параметри на ЕЕГ. (Михайлова, 2002). Въпреки че това не е основна задача на настоящото изследване, за да се анализират лекарствените ефекти върху ЕЕГ находката, винаги трябва да е налице съпоставка с изходното ЕЕГ преди началото на лечението или неговата промяна. В тези случаи засилването на дифузните промени е основание да се приеме обективността на НЛЕ и знак за необходимостта от промяна на антиепилептичното лечение.

По отношение на **невроизобразяващите методи** установихме, че нормалната находка е предпоставка за по-слабо изразени НЛЕ, докато патологичните промени оказват влияние върху оценката за неблагоприятни събития и тя е значимо по-висока при наличието на корова атрофия, специално за „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“, „ЦНС“, „Когнитивни функции“, „Двигателни нарушения и координация“, „Зрителни нарушения“ и „Главоболие“. Влиянието на вида и дифузността на мозъчната лезия, придобита преди началото на ЕП, върху когнитивното функциониране е подчертано от много автори (Giovagnoli и с., 1997, Meador, 2002, Rahmann и с., 2002, Zaccara и с., 2008). Колкото по-дифузен е патологичния процес, толкова по-честа е асоциацията с ментална ретардация (Велизарова, 2007). Установената статистически значима разлика за неврологичните и психиатрични нежелани ефекти между групата с 3 и повече АЕМ в сравнение с тази с монотерапия при пациентите с корова атрофия показва допълнителното негативно влияние на по-големия брой приемани АЕМ. Патологията при КТ/МРТ променя лекарствените ефекти: докато при пациентите с нормална находка монотерапията с OxCBZ е свързана с най-високи стойности за неврологичните и психиатрични нежелани ефекти, а LTG – със значимо по-ниски в сравнение с всички останали АЕМ, при пациентите с корова атрофия най-тежки НЛЕ показва

монотерапията с CBZ, LEV и LTG. В същото време броят пациенти с монотерапия в групите с различна КТ/МРТ находка като цяло не е достатъчен за статистически достоверни изводи по отношение на връзката между изявата на НЛЕ при отделните АЕМ и данните от невроизобразяващите методи. По-високата оценка на НЛЕ при абнормна КТ/МРТ находка като цяло е свързана с установения по-неблагоприятен резултат за групата със **симптоматична Е**, **парциални и ВГП** и тази с **огнищна неврологична симптоматика.**

III.3. Обсъждане на влиянието на коморбидната тревожност и депресивност върху честотата и тежестта на НЛЕ.

В нашата група пациенти със скалата БСОТД не се установи високо общо ниво на тревожност и депресивност: средната степен на тревожност (6,54) и депресивност (5,02) са в границите на нормата, като 18% от изследваните лица са със симптоми на умерена тревожност, 16% - слабо изразени и 66% - с липсващи симптоми на тревожност, и респ. 10% - с умерено изразени симптоми на депресивност, 14% - със слабо изразени, а при 76% от пациентите такива липсваха. Тези резултати очевидно се дължат на един от изключващите критерии при подбора на пациентите: диагностицирани и лекувани разстройства на настроението и емоциите, които биха повлияли субективната оценка на пациента при попълване на въпросниците. Поставили сме този изключващ критерий с цел по-реална преценка на НЛЕ от нашите пациенти. В литературата многократно е изтъквано значението на психиатричната коморбидност за изразеността на лекарствените ефекти (Kanner и с., 2012, Wieshmann и с., 2011, Uijl и с., 2006). Kanner и съавт. (2012) при сравнение на групи пациенти без съществена разлика по отношение на повлияването на ЕП, подчертават, че наличието на тревожни и депресивни симптоми е основен фактор при оценката на страничните ефекти (Kanner и с., 2012). Честотата на **депресия** сред пациентите с Е по данни от различни изследвания е от 5% до 55% (Jacoby и с., 1996, Ottman и с., 2011, Asadi-Pooya и с., 2011). Присъствието на **тревожност** при пациенти с Е се установява в различна степен при различните проучвания, като варира от 15% до 25% (Aina и с., 2006, Wittchen, 2002), в много от случаите – заедно с депресивно разстройство (Kerr, 2009). Нашите данни се приближават до тези на Hecimovic H, според който 33% от пациентите с Е са с различна степен изразени депресивни и тревожни симптоми (Hecimovic и с., 2008).

Субсиндромно проявените депресивни и тревожни симптоми обуславят установената от нас позитивна корелация между степента на тяхната изразеност и стойностите при оценката на

честотата и тежестта на НЛЕ. При сравнение между групите с различно ниво на тревожност и депресивност, с нарастване на тяхната степен беше наблюдавано нарастване на всички оценки от двата въпросника. Засилване на НЛЕ беше отчетено и при криптогенната и симптоматична Е спрямо ИЕ, както и при нрастване на броя приемани АЕМ. Влиянието на тревожните и депресивни симптоми е изразено основно по отношение нарастването на стойностите за подскалата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“, което е наблюдавано и от други автори (Giovagnoli и с., 1997, Liik и с., 2009, Marino и с., 2009, Velissaris и с., 2009). Salas-Puig и съавт. (2009) установява значителна корелация между психиатричните симптоми (оценени с Hospital Anxiety and Depression Scale) и когнитивните нарушения при 661 пациента с Е (Salas-Puig и с., 2009). Тези факти от една страна налагат необходимостта от оценка на нивото на тревожност и депресивност при пациенти със сериозни когнитивни оплаквания, и от друга – обективно психиатрично и невропсихологично изследване при тези болни.

При нашите пациенти значението на тревожните и депресивни симптоми нараства значително при наличието на епилептични пристъпи, независимо от тяхната месечна честота - наблюдаваната умерена степен на тревожност и депресивност е сигнификантно по-голяма в сравнение с пациентите без ЕП. Подобни резултати са установени и в проучване на Asadi-Pooya (2011), където тревожността съществува като честа коморбидност при пациентите с Е, и нараства при зачестяване на ЕП (Asadi-Pooya и с., 2011). Въпреки че подобни резултати са докладвани в проучвания с различна методология (Kanner, 2006, Jacoby и с.,1996), безспорно депресивността е по-висока при ФРЕ. Според Baker (1997), високата пристъпна честота и непознаването на Е като заболяване водят до депресивни симптоми, понижено самочувствие и високо ниво на социална тревожност (Baker и с.,1997). Всички тези данни подчертават необходимостта от първоначална оценка на симптомите на тревожност и депресивност за оптималното лечение при наличие на епилептични пристъпи, особено при атипично (Kanner, 2006) или субсиндромно (Kanner и с., 2010) протичане на психиатричната коморбидност (LaFrance и с., 2008, Schachter, 2010). Според Gilliam (2002) 80% от специалистите не извършват рутинно скринингово изследване за депресия и тревожност при пациентите с епилепсия (Gilliam, 2002).

В проучванията, при които е използван АЕР (Canevini и с., 2010, Panelli и с.,2007, Kanner и с., 2012) е показано, че определени нежелани ефекти на АЕМ могат да се обяснят погрешно от лекаря с появата на депресивни и тревожни симптоми (Kanner, 2002). От друга страна много от симптомите на депресивно разстройство могат да бъдат интерпретирани като НЛЕ от АЕЛ: депресивно настроение, значително намаление или увеличение на телесното тегло, инсомния или

хиперсомния, психомоторна възбуда или подтиснатост, уморяемост или липса на енергия, сексуални дифункции, намалена възможност за концентрация, неувереност, соматични оплаквания като главоболие, стомашен дискомфорт, социална изолация (LaFrance и с., 2008, Schachter, 2010). Това налага двете състояния да се разграничават чрез внимателно и задълбочено разпитване и изясняване на проблемите на пациентите. Неправилната преценка може да доведе до по-изразени симптоми на депресия и тревожност или до задълбочаване на НЛЕ, и влошаване хода на заболяването.

IV. Обсъждане на влиянието на честотата и тежестта на НЛЕ върху хода на антиепилептичната терапия

Резултатът от провежданата антиепилептична терапия се определя от ефикасността на назначените АЕМ и поносимостта към тях, т.е. наличието на НЛЕ.

В нашата група пациенти преобладават участниците с предишно АЕЛ и тези, при които броя на неефективните АЕМ, респ. комбинациите от тях, прилагани в хода на заболяването са променяни повече от 1 път (n=67). Очакван е резултатът за участниците с предишно АЕЛ, че най-голям дял пациенти с добър контрол на ЕП са лекуваните в миналото само с 1 АЕМ (16.8%). Обяснимо е също така, че всички пациенти с голяма пристъпна честота в настоящето са имали предишно лечение, като най-голяма част от тях са лекувани с 4 и повече АЕМ/комбинации (6.9%).

В нашата група пациенти с предишно лечение (n=106) установихме, че по-големият брой приемани в миналото АЕМ/лекарствени комбинации е предиктор за по-голяма честота на ЕП, както и за повече НЛЕ в настоящето. С нарастването на броя на приеманите в миналото АЕМ/комбинации намалява относителния дял на пациентите без пристъпи при настоящото лечение с тенденция към нарастване на НЛЕ (по-високи стойности на общата оценка на LAEP–BG и подскалата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“). Тази зависимост до голяма степен може да обясним с установеното, че при пациентите, приемали 4 и повече АЕМ/комбинации най-голям относителен дял имат тези със СЕ (9.2%), следвани от тези с КЕ (8.4%) и най-малко са пациентите с ИЕ (1.5%). По-лошата прогноза за хода на заболяването по отношение на пристъпната честота и изявата на НЛЕ при по-голям брой АЕМ в миналото е обсъждана и от други автори (Louis и с., 2009).

От анализа на резултатите при пациентите с предишно АЕЛ, установяваме голямата значимост на НЛЕ като причина за промяна на терапията в миналото. Високият процент пациенти (56,5% от всички участници и 70,5% от пациентите с минало лечение), които отчитат като

причина за промяна на терапията едновременно лош контрол на ЕП и наличието на НЛЕ, вероятно е свързан с по-честата промяна в АЕЛ - налична е силна корелация между брой приемани АЕМ при предишно лечение и причини за промяна на лечението (r_s=0.69, p <0.05). При персистиране на пристъпите се прилагат по-високи дози АЕМ, по-често е политерапията с по-изразени НЛЕ, субективното чувство на неблагополучие в тези случаи е засилено. Вторият по важност фактор за промяна на терапията е било наличието само от НЛЕ (16,8% от всички пациенти и 21,0% от пациентите с минало лечение), като е налична умерена корелация между брой приемани АЕМ в миналото и НЛЕ при предишно лечение (r_s=0.47, p<0.05). Този резултат подчертава голямото значение на НЛЕ като причина за неуспешно АЕЛ и често смяна на терапевтичната схема. Най-малка част от пациентите (7,6% от всички пациенти и 8,5% от пациентите с минало лечение) посочват като причина за промяна в терапията единствено наличието на ЕП. Това илюстрира факта, че в голяма част от случаите влиянието на нежеланите медикаментозни ефекти в ежедневието на болния е изключително по-осезаемо, отколкото ЕП.

Във връзка с това, при обсъждане на резултати от цитираното вече голямо американско клинично проучване Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study е разгледана появата на токсичност при различни класически АЕМ (системна или с токсични ефекти от ЦНС, самостоятелна или с припадъци) и е установено, че тя е била причината за съществен брой неуспехи в лечението, напр. от 101 пациенти лекувани с CBZ лечението е било неуспешно за 45 болни: само поради прояви на токсичност - в 12 случая, при 30 – наличие на токсичност и ЕП, само ЕП – единствено в 3 от случаите (Mattson и с., 1992).

Като друг критерий за влиянието на НЛЕ върху хода на антиепилептичната терапия, отчитаме значението им за адекватното дозиране на антиконвулсантите с цел достигане на оптимален контрол на ЕП. Важността на НЛЕ се подчертава от факта, че при 67,9% от всички пациенти наличието на НЛЕ в миналото не е позволило да се достигне терапевтичната, т.е. ефективна дневна доза на АЕМ. Съответно при 84,8% (n=89) от пациентите с предишно АЕЛ, НЛЕ са били фактор за намаляване на необходимата дневна доза на АЕМ и съответно влошен контрол на пристъпите.

Лимитиращата роля на НЛЕ за достигане на адекватна доза, въпреки правилния подбор на АЕМ, води до лечение със субтерапевтични дози и до т.нар. псевдорезистентност на заболяването, което се подкрепя от умерената позитивна корелация между броя приемани АЕМ при настоящото лечение и НЛЕ при предишно лечение (r_s=0.42, p <0.05). Притесненията свързани с появата и персистирането на НЛЕ нерядко е повод за спиране на медикамента. Тези резултати са още едно

доказателство за необходимостта от адекватна корекция на терапията при наличие на НЛЕ (оптимизиране на дозовия режим с преразпределение на приемите, при необходимост своевременна замяна на АЕМ според вида ЕП и профила на страничните реакции).

Съдействието на пациента е важен фактор за успешното АЕЛ и означава спазване препоръките за прием на медикамента – време, дозировка, честота на приема, спазване на определен режим и др. (Cramer и с., 2007). Нашите резултати от анализа на съдействието на пациента при лечението показаха, че относителният дял на участниците в изследването с недобър комплаянс е относително малък (18,3%), което корелира с високия брой пациенти без ЕП. Установеният процент е по-нисък в сравнение с изследването на Jones (2006), според което между 30% и 50% от пациентите с Е не спазват режима на лечение (Jones и с., 2006) и проучването на Martins (2009 г.) при пациенти с ювенилна миоклонична епилепсия - между 30% и 60% (Martins и с., 2009). Нашите резултати са по-близки до долната граница на данните, съобщени от Tomson (1995) при пациенти с ФРЕ, според който около 1/5 до 2/3 от болните с Е показват липса на съдействие при лечението им в някаква степен (Tomson, 1995). Според Cramer (2002) пациентите с Е приемат средно 75% от назначените медикаменти (Cramer JA, Glassman). При настоящото изследване е отчетена сигнификантна връзка между по-изразените НЛЕ и влошеното съдействие на пациента. Влиянието на НЛЕ върху неспазване на препоръките за лечение в крайна сметка води до по-слаба ефективност на провежданата терапия. Подобни корелации са намерени при други изследвания (Schiller и с., 2008, Naritoku и с., 2005, Yeager и с., 2005, Hovinga и с., 2008, Jones и с., 2006). Установената еднопосочна корелация ($p<0,05$) при изследване на зависимостта между съдействието на пациента при предишното и сегашно лечение с преобладаване и на пациентите с добър комплаянс в миналото обясняваме с индивидуалните особености на отделния пациент: лична мотивация за редовен прием на АЕМ, спазване на дозовия режим, периоди с редуциране на пристъпната честота с последващо самоволно решение за намаляване на дозата, липса на контрол от страна на близките, режим на живот – липса на сънна депривация, алкохолна и лекарствена злоупотреба, склонност към отрицание на болестта или отказ от лечение, очакване на тератогенност при жените, определени социални фактори, подчертана и от други автори (Buck и с., 1997, Tomson, 1995, Cramer и с., 2002). При анализа на резултатите прави впечатление, че в общата група пациенти процентът болни с недобро съдействие при предишно лечение (38,2%) е по-висок в сравнение с установения в момента на изследването (18,3%). Във връзка с това трябва да се има предвид, че в по-голямата част пациентите отчитат по-дълъг период от време за предишно лечение, включващ различна терапевтична схема, дозов режим и различна степен на повлияване на ЕП, което

рефлектира в отговора на въпроса за съдействието им. До голяма степен това може да бъде свързано с по-големият дял на пациентите с персистиране на пристъпите в миналото в сравнение с пациентите с пристъпи при лечението в момента на изследването, както и големият процент на съобщените при предишно лечение НЛЕ.

Анализът на тези резултати показва лимитиращата роля на НЛЕ при провеждането на адекватно и резултатно АЕЛ, както и връзката им с клиничния ход и тежест на епилептичното заболяване.

V. Обсъждане на резултатите от изследването на КЖ на пациентите с епилепсия и зависимостта между оценката на QOLIE-89 и честотата и тежестта на НЛЕ.

Понятието качество на живот е широко застъпено в медицинската терминология през последните десетилетия и добива особена важност, когато се отнася за хронични заболявания с дългосрочно лечение. КЖ включва субективното чувство за благополучие и удовлетворение от живота, което има множество определящи фактори.

Оценката на КЖ е многоизмерна и субективна, и зависи от клинични, демографски и **с**оциоикономически фактори, като позволява на пациентите да изразят своето виждане за различни влияния върху тяхното състояние и как те живеят с болестта. Двама души с еднакъв здравен статус могат да имат напълно различно качество на живот. За да се оцени КЖ при отделния пациент с Е и да се прецени терапевтичния подход, е необходимо да се разгледат широк спектър от фактори – тук се включват както параметри от физическото състояние, така и от психичното и социално здраве, и някои специфични аспекти на болестта – етиология на Е, вид и честота на ЕП, провеждано в миналото и настоящо лечение. Въпреки липсата на единна дефиниция, повечето автори приемат, че физическите, социалните, психологичните и икономическите фактори са важни детерминанти на качеството на живот. При анализа на оценката на въпросника QOLIE–89 при нашата група пациенти сме разглеждали различните аспекти на КЖ: 1) подскали свързани с **физическото здраве: „**Перцепции за здраве“, „Физически функции“, „Физически ограничения“, „Болка“, „Енергия/умора“, „Обезкуражаване за здравето“, „Сексуални взаимоотношения“ (84-ти въпрос); 2) подскали свързани с **психичното здраве: „**Емоционали ограничения“, „Емоционално благополучие“, „Внимание/концентрация“, „Памет“, „Език“; 3) подскали свързани със **социалното здраве: „**Работа/шофиране/социална функция“, „Социална подкрепа“, „Социална изолация“; 4) подскали свързани с **епилепсията:** „Притеснения за пристъпите“, „Ефекти на медикаментите“; 5) подскали, свързани с **по-обща оценка**: „Цялостно

КЖ“, „Общо здраве“ (89-ти въпрос), „Промяна в здравето“ (3-ти въпрос), като към тях е включена и общата оценка на QOLIE-89.

Установената от нас средна обща стойност на въпросника QOLIE – 89 (62.3±15.6) е по-висока от установената средна стойност за общата епилептична популация, което вероятно се дължи на последователния подбор на пациентите – с различна етиология на заболяването, различна степен на повлияване на ЕП, както и изискването за липса на соматична и психиатрична коморбидност при участниците в нашето изследване.

Най-високите средни стойности за субскалите „Социална изолация“ (77.1±23.5) и „Социална подкрепа“ (75.7±21.1) предполагат като цяло относително по-добро мнение за собственото социално функциониране при нашите пациенти, както и значително по-високите от общата оценка на въпросника стойности на „Физически функции“ (75.4±21.2) и „Болка“ (68.5±28.5), свързани с физическото здраве.

Най-ниската стойност на подскалата „Ефекти на медикаментите“ (41.0±25.2) показва значението на НЛЕ и изключително негативния им ефект върху КЖ на пациентите с Е, вкл. при сравнение с „Притеснения за пристъпите“ (53.6±28.5). Двете подскали, които са свързани с епилептичното заболяване, са със значително по-ниски стойности от средната обща оценка на въпросника, свързано с негативното влияние на болестта върху общото КЖ на пациентите.

Оценките на QOLIE-89 при нашата група участници, като цяло са по-ниски в сравнение с тези на сходни популации от САЩ и Норвегия и са близки до тези на пациентите от Китай, което се дължи вероятно на кулутурални, социални и икономически различия (стандарт на живот и социално подпомагане), и показва необходимостта от допълнителни грижи в здравеопазването за българските пациенти с Е.

От изследваните **социодемографски характеристики** се установи значимо влияние върху КЖ за факторите професионална заетост, възраст и степен на образование, като за отделните показатели подреждането на субскалите на QOLIE-89 е в различен ред.

Обяснимо **професионалната заетост** повлиява положително аспектите, свързани с физическото, психическо и социално здраве на пациентите, рефлектиращо в значимо по-високите стойности на участниците с трудова/учебна заетост за подскалите„Емоционално благополучие“ ($p<0,001$), „Физически функции“ ($p<0,001$), „Енергия/умора“($p<0,001$), „Обезкуражаване за здравето“ ($p<0,001$), „Перцепции за здраве“ ($p<0,002$), „Внимание/Концентрация“ ($p=0.003$), „Език“ ($p=0,011$) „Емоционални ограничения“ ($p=0,013$), „Работа/шофиране/социална функция“ ($p=0,013$) „Социална изолация“ ($p=0.057$). Професионалната заетост не оказва значимо влияние

върху сферата на живот, свързана с епилепсията. Липсата на работа води до нисък социоикономически статус, ниска себеоценка и и понижено КЖ (Bishop и с., 2003) Трудовата реализация е по-ниска при пациентите с Е, което включва проблемите със стигматизацията и ограниченията при намиране на работа, и нейното задържане (Auriel и с., 2009). **Степента на образование** повлиява положително подскалите на QOLIE-89, свързани предимно с психичното и социално здраве - „Емоционално благополучие“, „Внимание/концентрация“, „Език“ и „Обезкуражаване за здравето“, т.е. участниците с по-високо образование са настроени по-оптимистично по отношение на здравето си, имат по-високо КЖ, по-добър емоционален статус и по-добро когнитивно функциониране. По-доброто образование е свързано с по-високо платена работа, както и с по-благоприятно интелектуално, професионално и социално развитие на пациентите. При изследване на връзката между **възрастта** на пациента и КЖ, се установява обратно-пропорционална зависимост. Напредналата възраст е свързана с по-малко активен живот, физически дейности, очаквания и отговорности, което повлиява негативно общата оценка на QOLIE-89 и „Цялостно КЖ“, както и свързаните с физическото здраве подскали „Физически функции“, „Физически ограничения“, „Енергия/умора“. McLaughlin и съавт. (2008) установяват значимо по-ниски стойности при по-възрастните пациенти на общата оценка на QOLIE-31 и подскалите „Енергия/умора“, „Когнитивни функции“ и „Ефекти на медикаментите“ (McLaughlin и с., 2008). Нашите резултати за професионалната заетост като най-силен социодемографски фактор за КЖ, както и влошаването на КЖ с напредването на възрастта, подкрепят данните на редица автори (Витева, 2010, Тодорова-Ненова, 2011, Balabanov и с., 2006; Auriel и с., 2009, Suurmeijer и с., 2001, Szaflarski и с., 2006, Yue и с., 2011).

Не установихме връзка между **половата принадлежност** и оценката на КЖ при нашите пациенти – стойностите на подскалите при двете групи бяха без значима разлика, с изкл. на „Емоционално благополучие“ ($p<0,05$) и „Език“ с гранична сигнификантност ($p<0,1$), за които средните стойности при мъжете превъзхождат тези при жените. Липсваха и съществени различия между групите с различен **семеен статус**. Нашите резултати подкрепят частично данните на други автори за по-силното въздействие на болестта при жените. Auriel и съавт. (2009) установяват по-ниски стойности на подскалата „Притеснения за пристъпите“ без значима разлика за общата оценка на КЖ, като я свързва преди всичко с фертилността при жените и по-високия риск от проблеми с бременността, вродени малформации на плода, перинатална смъртност и зачестяването на пристъпите по време на бременността, както и с по-изразената тревожност и депресивност при женския пол (Auriel и с., 2009). Barbosa и съавт. (2008) намират по-лошо КЖ при

жените по отношение на общата оценка (p=0.022) и подскалите „Притеснения за пристъпите“ (p=0.018), и „Внимание/концентрация“ (p=0.005) (Barbosa и с., 2008).

Клиничните характеристики на нашите пациентите показват статистически значими корелации със стойностите на субскалите на QOLIE – 89.

По-голямата **давност** на епилепсията обичайно е свързана с по-ранна възраст в началото на заболяването, политерапия, повече сменени в хода на болестта АЕМ и лекарствени комбинации, респ. по-лошо КЖ (Szaflarski и с., 2006). В нашата група пациенти установените обратнопропорционални зависимости между давността и стойностите на QOLIE-89 са слаби и само за подскалите „Внимание/концентрация“, „Притеснения за пристъпите“, „Памет“ и „Език“ ($p<0.05$). Това вероятно е свързано с различията в клиничната характеристика на участниците в нашето изследване. Auriel E и съавт. (2009) при изследване на КЖ при пациенти с добре контролирани ЕП не намират значима връзка с давността на заболяването (Auriel и с., 2009).

Високата **честота на ЕП** ограничава обичайната ежедневна активност и води до влошаване на физическото, социалното и емоционално функциониране, и в крайна сметка до влошаване на цялостното КЖ. Нашите данни показват, че при почти всички подскали QOLIE – 89 (с изключение на „Болка“, „Ефекти на медикаментите“, „Социална подкрепа“ и „Социална изолация“) пациентите с ЕП са със значимо по-ниски стойности в сравнение с групата пациенти без пристъпи, като разликата се увеличава с нарастване на пристъпната честота. Пристъпната честота е най-важната детерминанта на КЖ, както при ФРЕ, така и при групи пациенти с добре повлияна Е (Jacoby и с., 2008, Perucca P. и с., 2009). Пациентите с добре контролирани ЕП често достигат оценка на КЖ подобна на индивидите от общата популация (Leidy и с., 1999, Stavem и с., 2000). Нашите резултати за изразена корелация между влошеното КЖ и по-голямата честота на ЕП потвърждават данни от много други проучвания (Божинова, 2005, Божинова и с., 2006, Витева, 2010, Тодорова-Ненова, 2011, Jacoby и с., 2008, Stern и с., 2011, Szaflarski и с., 2006). Други автори не повърждават определящата роля на честотата на ЕП за по-лошото КЖ. В отделни публикации Alexandre (2010) и Canevini (2010) обобщавайки резултатите от проучването SOPHIE (Study of Outcome of PHarmacoresistance In Epilepsy) при популация деца и възрастни с ФРЕ, подчертават, че резултатите от АЕР са били най-силният фактор за всички подскали на QOLIE-31 с изключение на подскалата „Цялостно качество на живот“, където Beck depression inventory (BDI-II) е бил най-силният предиктор. Стойностите на QOLIE-31 са намалявали с повишаване стойностите на АЕР (по-голяма токсичност на АЕМ), повишаване стойностите на BDI-II (депресия), повишаване на възрастта, и липса на разрешение за шофиране, докато по-ниската степен на

фармакорезистентност (неуспешно лечение само с 1 АЕМ) е било свързано с по-високи стойности на QOLIE-31. Интересното е, че честотата на ЕП и появата на тонично-клонични припадъци не са се оказали независими фактори за КЖ, и само честотата на ЕП слабо е корелирала с оценката на QOLIE-31 (Alexandre и с., 2011, Canevini и с., 2010).

В нашето изследване групите с различен **вид Е** се различават основно по отношение на сферите на КЖ, свързани с физическото здраве: „Обезкуражаване за здравето“ (p=0.02), „Перцепции за здравето“ (p=0.01), „Физически функции“ (p=0.02); „Физически ограничения“ (p=0.02), както и „Цялостно КЖ“ (p=0.02) и общата оценка на QOLIE-89 (p=0.01). Пациентите с ИЕ показват сигнификантно по-добро КЖ, докато тези със СЕ имат значимо по-ниски стойности на тези подскали (p<0,05) в сравнение с групите с ИЕ и КЕ. При подскалите „Енергия/умора“, „Емоционално благополучие“, „Език“, „Социална подкрепа“ и „Социална изолация“ е налице същата тенденция, но изразена в по-лека степен, което показва, че психическото и социалното здраве на пациентите се повлиява по-слабо от фактора вид епилепсия. Установената значителна обратнопропорционална корелация между СЕ и „Ефекти на медикаментите“ (β=−0.18, p=0.03) е свързана вероятно с по-големия брой и по-високите дози АЕМ при парциалните и ВГП, характерни за СЕ.

Нашите резултати подкрепят данните на Canevini и съавт. (2010), които в проучване за връзката между НЛЕ, броя и дневната доза на предписаните АЕМ установяват, че симптоматичната и криптогенната Е, и свързаната с тях II и III степен фармакорезистентност са негативни предиктори за подскалите на QOLIE-31 (Canevini и с., 2010). Barbosa (2008) не намира значима разлика в подскалите на QOLIE-31 между различните видове парциални пристъпи, като установява по-ниски стойности на „Социална подкрепа“ (p=0.019) за ГТКП и „Внимание/концентрация“ (p=0.038) и общата оценка на въпросника за МП (Barbosa и с., 2008).

При нашите пациенти **броят на приеманите АЕМ** повлиява в най-голяма степен аспекти от физическото и психичното здраве на пациентите, с установяване на статистически значима отрицателна корелация между броя приемани АЕМ и оценките на QOLIE-89, като политерапията понижава и стойностите на подскали, свързани със социалното здраве и епилептичното заболяване. Това е обяснимо поради по-лекия лекарствен режим на пациентите с монотерапия, свързано с по-благоприятно протичане на епилепсията, вероятно по-добра прогноза и с повече очаквания за пълен контрол на пристъпите, свързано с усещането за по-добро КЖ. Установените статистически значими разлики между групите пациенти лекувани с 2 АЕМ и тези с ≥3 АЕМ са белег за по-тежък ход на заболяването, повече странични реакции от АЕЛ и съответно по-лошо

КЖ при пациентите, лекувани с повече АЕМ. Изследвайки влиянието на клиничните характеристики върху КЖ, Barbosa и съавт. (2008) отчитат сигнификантното влияние на политерапията (p=0.005) върху аспектите на КЖ, свързани с епилептичното заболяване (Barbosa и с., 2008). По-ниското КЖ, свързано с повече НЛЕ при пациентите, приемащи по-голям брой АЕМ е показано и в други проучвания (Gilliam и с., 2004), като са докладвани умерени към тежки странични ефекти, най-често свързани с ЦНС. В тази връзка ранното и адекватно диагностициране на когнитивните нарушения при Е, наред с доброто познаване на когнитивните и невропротективни ефекти на АЕМ, има голямо значение за правилния подход в лечението на болните и за повишаване КЖ (Велизарова, 2007). Негативното влияние на комбинираното лечение върху КЖ е подчертано от много автори (Gilliam и с., 2004, Perucca P. и с., 2012, Szaflarski и с., 2006), като в редица случаи не се отчита разлика между класическите и новите АЕМ по отношение на изразеността на НЛЕ и влиянието им върху оценката за КЖ (Auriel и с., 2009, Marson и с., 2007, Schiller и с., 2008).

Недоброто **съдействие на пациента** е една от многото причини за неуспех на АЕЛ и зачестяването на ЕП. При нашите пациенти установихме значима положителна корелация между съдействието на пациента и общата оценка на QOLIE-89 (p=0.01), и повечето от подскалите, свързани с всички аспекти на КЖ. Значението на този фактор за влошеното КЖ се обяснява в голяма степен с връзката на недоброто съдействие на пациента и степента на изява на НЛЕ, като при нашите пациенти е налице значителна корелация с подскалата „Ефекти на медикаментите“ (β=0.27, p=0.01). Tomson (1995) в клинично изследване при пациенти с ФРЕ (Tomson, 1995) и Cramer (2002) в изследване на обща популация пациенти с Е (Cramer и с., 2002) правят корелации между липсата на съдействие и честотата на ЕП, респ. по-лошо КЖ. Във връзка с това при нашите пациенти отчитаме значима корелация с подскалата „Притеснения за пристъпите“ (β=0.16, p=0.084). Нашите данни за връзката на добрия комплаянс с по-добро КЖ на пациентите с Е подкрепят напълно резултатите на други автори (Da Silva и с., 2007, Martins и с., 2009). Martins и съавт. (2009) при изследване на съдействието към лечението при пациенти с ювенилна миоклонична Е, установяват значима връзка на влошеното съдействие с ниски стойности на общата оценка QOLIE-31 (p<0.05) и всички подскали, с изключение на „Притеснение за пристъпите“ (p=0.09), както и между по-доброто КЖ и ниски стойности на скалата LAEP (Martins и с., 2009).

Данните от проведения корелационен анализ при нашите пациенти показаха, че наличието на неврологични и психиатрични НЛЕ допринася значително повече за ниската оценка на общото КЖ в сравнение с несвързаните с ЦНС нежеални ефекти. Установихме обратнопропорционални, статистически достоверни корелации между стойностите на подскалите QOLIE–89 и повечето

подскали на LAEP-BG и SIDAED-BG, т.е. при по-голяма тежест на НЛЕ КЖ на пациентите е по-лошо. Най-силно е влиянието на НЛЕ върху КЖ, свързано с факторите „ЦНС“, „ Когнитивни функции“ и „Двигателни нарушения и координация“ ($p<0.001$), а най-слабо с „Главоболие“ и „Козметични и дерматологични оплаквания“. Най-слабо изразени са корелациите със свързаните със социалното здраве подскали на QOLIE–89 „Социална изолация“ и „Социална подкрепа“. Установените значителни корелации показват значението на НЛЕ за субективния здравен статус на пациента. Оценката на пациента, както за общата поносимост, така и за общата ефикасност от лечението, повлияват в значителна степен цялостната оценка за КЖ. НЛЕ на АЕМ са един от най-силните предиктори на влошеното КЖ, независимо от повлияването на ЕП. НЛЕ влошават КЖ чрез влиянието на АЕМ върху поведението, когницията, физическото и психично функциониране.

Установените от нас статистически значими отрицателни корелации между показателите за честота и тежест на НЛЕ и стойностите на подскалите QOLIE – 89 потвърждават данните от много проучвания (Baker и с., 1997, Cramer и с., 2007, Fisher и с., 2001, Gilliam, 2002, Luoni и с., 2011, May и с., 2001, Perucca P. и с., 2009, Taylor и с., 2011), които доказват, че КЖ и общата оценка на здравето са свързани със съобщените от пациента НЛЕ и поносимостта към АЕМ. В някои случаи не се отчита разлика между класическите и новите АЕМ по отношение на изразеността на НЛЕ и влиянието им върху оценката за КЖ (Auriel и с., 2009, Marson и с., 2009), докато други автори дават предимство на новите АЕМ (Cramer и с., 2011, Gilliam, 2002). НЛЕ повлияват КЖ при пациенти с различна степен на контрол на ЕП. При пациенти с ФРЕ поносимостта към провежданото АЕЛ и съобщените от пациентите НЛЕ, могат да обяснят повече отклонения в КЖ, от много други клинични показатели (Beghi и с., 2005, Canevini и с., 2010, Leidy и с., 1999, Pledger, 2001). Elsharkawy et al. показват, че влиянието на поносимостта към медикаментите върху общия резултат от QOLIE-31 и неговите субскали, специално при пациенти с ФРЕ, е значително по-висока в сравнение с влиянието на ефикасността от терапията, за разлика от показаното в други изследвания (Elsharkawy и с., 2012). Подобни резултати са съобщени и при мултицентрово проучване в Италия при 933 пациенти с ФРЕ от Luoni и съавт. (2011). Най-голямо негативно значение за общата оценка на КЖ са имали резултатите от въпросника AEP, вкл. при 362 пациенти без депресивна симптоматика (BDI-II < 10); вторият по важност фактор е резултатът от BDI-II; други фактори са били възрастта, разрешението за шофиране, степента на фармакорезистентност. Пациентите с неуспешно лечение само с един АЕМ са показали по-добро КЖ. Свързаните с Е фактори (честота на ЕП, наличие на тонично-клонични припадъци, използвано като индекс за тежест на Е, възрастта на поява и продължителността на заболяването) са имали по-малко значение при оценката на КЖ. Честотата

на пристъпите е имала роля при подскалата „Притеснения за пристъпите“ и „Социална функция“, появата на ГТКП е била негативен предиктор при подскалата „Притеснения за пристъпите“ (Luoni и с., 2009). Трябва да се подчертае, че резултатите от AEP са корелирали значително с оценката на подскалите ‘‘Притеснения за пристъпите’’, ‘‘Общо качество на живот’’ и ‘‘Социални функции’’ които съдържат въпроси, невключени в AEP (Luoni и с., 2009).

Някои автори в проучвания при пациенти с добре контролирана Е, правят извода, че при тази популация болни НЛЕ са най-важният фактор при оценката на КЖ (Uijl и с., 2006, Auriel и с., 2009).

Друг важен клиничен фактор за КЖ на пациентите с Е е психиатричната коморбидност, в частност **депресията и тревожността**. Депресивността и тревожността влошават директно и поотделно КЖ (Велизарова, 2007, Viteva и с., 2009). От друга страна по-голямата тежест и честота на ЕП, както и продължителността на заболяването може да повишат нивото на депресивност и тревожност, което индиректно влошава КЖ (Gilliam и с., 2004).

При нашите пациенти, наличната в лека и умерена степен проява на депресивна и тревожна симптоматика съществено повлиява оценката за всички аспекти на КЖ на пациентите, като зависимостта между КЖ и наличието на тези състояния е обратнопропорционална и най-значително са засегнати ограниченията свързани с физически проблеми, емоционалното благополучие и когнитивните функции (концентрация, внимание и памет). С нарастване степента на депресивност най-изразено е намалението на оценката на подскалите „Емоционални ограничения“, „Работа/шофиране/социална функция“ и „Обезкуражаване за здравето“, докато наличието на тревожна симптоматика в най-голяма степен повлиява оценката на подскалите „Физически ограничения“, „Емоционални ограничения“ и „Обезкуражаване за здравето“. Наличието на депресивност освен аспекти от физическото и психичното здраве, засяга и социалното здраве на пациентите, въпреки че и при двете психиатрични коморбидности в най-лека степен е засегната социалната сфера на КЖ.

В много проучвания депресията и тревожността са изтъквани като по-важен фактор от тези, свързани с ЕП (Ettinger и с., 2004, Gilliam и с., 2003, Lehrner и с., 1999, Gilliam и с., 2004, Park и с., 2010, Suurmeijer и с., 2001, Tracy и с., 2007), особено при пациенти с недобре контролирана Е, при които превалирането на депресивните симптоми е по-голямо, в сравнение с пациентите с добре контролирани ЕП (Kanner, 2003, Kanner и с., 2010, Viteva и с., 2009). При клинично проучване в САЩ при голяма група с пациенти с Е, Gilliam и съавтори установяват, че комбинацията от депресия и резултатите от AEP обясняват >70% от оценката на повечето от подскалите на КЖ (Gilliam и с., 2006). В проучване при

87 пациента с ФРЕ Boylan и съавтl. (2004), намират, че депресията е най-важният фактор при оценяване на КЖ (Boylan и с., 2004). В българско проучване върху КЖ при 94 пациенти с ФРЕ, Витева и Захариев (2009) установяват коморбидна депресия при 63.44% от болните и тревожност при 96.81%, с най-голям процент на случаите с тежка депресивност (42.37%) и лека тревожност (57.14%), като във всички случаи депресивността е била комбинирана с различна степен тревожност. Оценката на пациентите за КЖ е била ниска при повечето от пациентите (57.45%) със средна стойност 46.98 ± 1.25, което е по-ниско от това за общата популация пациенти с (Витева и с., 2009). Пациентите с добре контролирани ЕП често достигат оценка на КЖ подобна на индивидите от общата популация (Leidy и с., 1999, Stavem и с., 2000), като при някои пациенти с добре повлияни пристъпи субективното усещане за здраве е повлияно от коморбидни състояния, особено депресията (Gilliam и с., 2003, Kwon и с., 2011, Park и с., 2010, Taylor и с., 2011). Ако токсичността на АЕМ е ниска, както е при много пациенти с пълно повлияване на ЕП от монотерапия, влиянието на НЛЕ върху оценката за КЖ е неколкократно по-ниска от влиянието на психиатричната коморбидност (Kwon и с., 2011).

Сравнението на относителното влияние на НЛЕ и депресията при оценката на КЖ, трябва да се интерпретират внимателно. Двата фактора са интерпретирани като самостоятелни, но те не могат да се разглеждат като напълно независими, тъй като от една страна депресивните симптоми са добре познати НЛЕ на АЕМ (Boylan и с., 2002), а от друга пациентите с депресия по-често съобщават за нежелани ефекти от лечението (Kwon и с., 2011).

В заключение: Оценката на КЖ намалява с възрастта, по-ниската степен на образование, трудовата незаетост, по-високата честота на ЕП, случаите със симптоматична Е, броя на приеманите АЕМ, наличието на психиатрична коморбидност. Всичките тези фактори същевременно повишават оценките на скалите за НЛЕ. По-младата възраст, професионалната реализация, по-високото ниво на образование и свързания с тях по-добър икономически статус, монотерапията, идиопатичният вид Е, добрият контрол на ЕП, по-ниската токсичност на АЕМ, са протективни фактори по отношение на КЖ при пациентите с Е.

Обобщение:

В ежедневната клинична практика специалистите по-често са фокусирани повече върху лечението и повлияването на ЕП, отколкото върху наличието и проследяването на НЛЕ. Не съществува всеобщо признат метод за оценка на НЛЕ, както при научни изследвания, така и в клиничната практика. Включително и при клиничните проучвания на нови медикаменти, които са златният стандарт в медицната базираща се на доказателства, не се акцентира достатъчно върху

страничните реакции. При някои се документират спонтанно съобщените от пациента странични ефекти, при други се използват въпросници или директни въпроси към пациента, а в трети случаи вниманието се фокусира предимно към симптоми, водещи до отпадане на пациента от проучването. Не винаги адекватно се отчитат и плацебо ефектите при плацебо контролираните проучвания (Cramer и с., 2011).

Съобщените от пациента НЛЕ и поносимост към АЕЛ са свързани с КЖ. Системното скриниране с използване на стандартизирани инструменти улеснява пациента и помага на лекаря за установяването на НЛЕ и необходимостта от промяна в терапията, като в резултат подобрява КЖ.

Изследването ни може да бъде критикувано поради неизползване на „по-обективни“ критерии за оценка на нежеланите лекарствени ефекти. Обективната оценка може да е осъществима за определени проблеми като увеличаване на телесното тегло, тремор, кожни реакции, атаксия, но повечето от другите съобщени лекарствени ефекти са индивидуални и трябва да се основават на субективните усещания на пациента.

НЛЕ могат да бъдат намалени или елиминирани при повечето пациенти чрез намаляване на броя на използваните АЕМ, или чрез преминаване към по-добре толериран медикамент в случаи с по-тежки нежелани реакции.

Въпросниците за установяване на НЛЕ са по-информативни при повторно използване за оценка на специфични въпроси, отколкото като обща оценка на състоянието на пациента. Оценката на НЛЕ може да бъде затруднена при пациенти с персистираши ЕП, тъй като притеснението от пристъпите в някои случаи е по-силно от притеснението за наличие на странични ефекти от медикаментите. При оценката на субективни оплаквания трябва да се имат предвид и да се оценяват разстройствата на настроението, които са тясно свързани с епилептичното заболяване. Използването на самооценъчни скали може да помогне при установяване на депресивни състояния, но диагнозата не може да бъде поставена единствено въз основа на тези инструменти, без допълнително по-задълбочено изследване от специалист.

Своевременното разпознаване и лечение на депресията при пациентите с епилепсия е важна, защото нейното персистиране е независим предиктор за лошо КЖ, повишен суициден риск, по-големи здравни грижи и повишени разходи на здравеопазването, независими от психиатричното лечение.

Епилепсията е хронично заболяване с множество последици и комплексно влияние върху живота на пациентите. При лечението на Е трябва да бъде отделено повече внимание на

психосоциалните проблеми на пациентите, да се анализират причините за по-ниското им КЖ и да се предприемат мерки за подобряване на психологичното и социалното им функциониране. Това включва програми за публично познаване на заболяването, обучителни програми за постигане на по-добра професионална заетост и реализация на пациентите в обществото. Социалните последици от заболяването често са по-трудни за повлияване от самите ЕП и са тясно свързани с психичното здраве и благополучие на пациентите.

ИЗВОДИ

1. Българските версии на въпросниците LAEP и SIDAED за изследване на вида, честотата и тежестта на НЛЕ на АЕМ са с добра надеждност, валидност и чувствителност и дават възможност за тяхната бърза и лесна клинична оценка и интерпретация. Установените със самооценъчни въпросници НЛЕ се срещат при голяма част от пациентите с епилепсия и се проявяват основно с неврологични и психиатрични симптоми.
2. Социодемографските фактори повлияващи изявата на НЛЕ са напреднала възраст, липса на трудова или учебна заетост, по-ниска степен на образование. Те повлияват в по-лека степен наличието на НЛЕ в сравнение с клиничната характеристика на заболяването.
3. Етиологията на епилепсията и видът на ЕП са основни клинични фактори за поява на НЛЕ. Симптоматичната епилепсия, наличието на парциални и вторично генерализирани пристъпи и на огнищна неврологична симптоматика са предпоставка за по-чести и по-тежки НЛЕ. Политерапията, по-високата честота на ЕП, наличието на коморбидна депресия или тревожност оказват значително влияние върху проявата на нежеланите лекарствени реакции.
4. Както при монотерапия, така и при комбинирано лечение с OxCBZ, LEV, TPM и CBZ, се наблюдават по-силно изразени НЛЕ с наличие на значима разлика между по-високата и по-ниска доза. По-високите серумни концентрации на CBZ са свързани с по-голяма честота и тежест на НЛЕ, докато за пациентите с VPA не се установява такава зависимост.
5. Наличието на патологични промени в интерикталната ЕЕГ е свързано с по-чести НЛЕ, най-изразени при пациентите с огнищна или пароксизмална активност.
6. Патологичните промени от невроизобразяващите изследвания оказват влияние върху оценката на НЛЕ. Тя е значимо по-висока при наличието на корова атрофия.
7. Проявата на НЛЕ оказва негативно влияние върху провежданото АЕЛ и води до честа промяна на терапията, влошено съдействие на пациента и затруднение при достигане на необходимата терапевтична доза на АЕМ.
8. КЖ при пациентите с Е се влошава с напредване на възрастта, при по-ниска степен на образование, липса на професионална реализация и по-висока честота на ЕП. Симптоматичната Е, по-големият брой на приеманите АЕМ, недоброто съдействие на пациента, наличието на НЛЕ и психиатричната коморбидност са свързани с по-ниски оценки на КЖ.

9. НЛЕ оказват неблагоприятно въздействие върху всички аспекти на КЖ при пациентите с епилепсия посредством влиянието на АЕМ върху поведението, когницията, физическото и психично функциониране.
10. Наличната депресивна и тревожна симптоматика повлиява негативно оценката за всички аспекти на КЖ на пациентите с епилепсия, като най-значително са засегнати тези, свързани с физическите проблеми, емоционалното благополучие и когнитивните функции.

ПРИНОСИ

Методични приноси

1. За първи път в България е създаден алгоритъм за оценка на НЛЕ при пациенти с Е с използване на валидирани и адаптирани на български език въпросници LAEP-BG и SIDAED-BG. Систематизирани са данните от самооценката на пациентите за честота и тежест на НЛЕ при прием на АЕМ и влиянието на социодемографските и клинични фактори за изявата им при обща популация пациенти с Е.
2. Определен е относителният профил на НЛЕ за най-често използваните в клиничната практика АЕМ и са сравнени ефектите им при различните дозировки на медикаментите. Анализирани са данните от изследването на честотата и тежестта на НЛЕ и влиянието им върху хода на АЕЛ.
3. Изяснено е значението на НЛЕ и определени социодемографски и клинични фактори за влошаването на КЖ при обща популация пациенти с епилепсия.

Научно-приложни и теоретични приноси

4. За първи път в България е осъществена адаптация и валидизация на въпросници за установяване на вида, честотата и тежестта на НЛЕ при прием на АЕМ. SIDAED-BG е първата валидирана в света версия на въпросника.
5. Приложеният нов подход при оценка на ефективността на АЕЛ с установяване на честотата и тежестта на НЛЕ посредством паралелното използване на два стандартизирани въпросника дава възможност за по-пълен анализ и по-голяма достоверност на резултатите.
6. За първи път в България е направена комплексна оценка на връзката между НЛЕ при прием на АЕМ и аспектите на КЖ при обща популация пациенти с Е.

Приноси с потвърдителен характер

7. НЛЕ повлияват негативно ефективността на АЕЛ и клиничния ход на заболяването.
8. Пациентите с Е са с по-ниска самооценка във всички сфери на КЖ – физическо, психическо и социално здраве, и проблеми, свързани със заболяването.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александър Д. Алексиев. Клинична елктроенцефалография, 2003.
2. Божинова В. Детски епилепсии и синдроми- прогноза и принципи на лечение. Епилепсията днес, 2006; 1:11-20.
3. Божинова В. Диагностика и терапия на епилепсиите и епилептичните синдроми в детската възраст. Педиатрия, 2005; 1:7-15.
4. Божинова В. Епилептичните пристъпи в детската възраст - диагностика, диференциална диагноза и терапевтични подходи. Педиатрия, 2010; 50(1):23-29.
5. Божинова В. Съвременна диагностика и терапия при епилептичните пристъпи и епилепсиите в детската възраст. Медика арт, 2011; 1:59-65.
6. 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.
7. Божинова В, Димова П. Ефективност и поносимост на Levetiracetam при лечение на терапевтично-резистентните епилепсии в детската и юношеска възраст. Педиатрия, 2006; 46(2):48-52.
8. Велизарова Р. Основни фактори увреждащи когницията при епилепсия. Епилепсията днес, 2007; 1:57-62.
9. Велизарова Р, Трайков Л. Когнитивни нарушения при епилепсия. Неврология и психиатрия, 2012; 2:93-96.
10. Витева Е. Клинична, медико-психо-социална характеристика и качество на живот на пациенти с фармакорезистентна епилепсия. Дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен "доктор", Научен ръководител: Проф. д-р Захари Захариев, Пловдив, 2010.
11. Димова П, Божинова В. Когнитивни и поведенчески ефекти на Lamotrigine (Lamictal ®) - допълнително предимство при лечение на детските епилепсии. Педиатрия, 2006; 46(2):44-47.
12. Димова П. Кетогенна диета – терапевтична възможност за рефрактерни епилепсии. Епилепсията днес, 2008; 1: 4-10.
13. Димова П. Медикаментозно-резистентна епилепсия – от съвременната дефиниция към напредък в лечението. Българска неврология, 2010; 10(3):103-106.

14. Димова П, Божинова В. Lamotrigine в лечението на идиопатичните детски фокални епилепсии с атипично протичане. Педиатрия, 2005; 2:48-51.
15. Димова П., Божинова В. Комплексен парциален епилептичен статус в детска възраст: случай с отлично повлияване от Levetiracetam (Keppra®) и кратък обзор на литературата. Педиатрия 2009; 49(2):55-59.
16. Захариев З, Витева Е, Маркова Т. Tiagabine при лечение на пациенти с епилепсия. Епилепсията днес, 2006; 3:4-11.
17. Захариев, З. Епилепсия. В: Шотеков, П, С: Неврология, Арсо, София, 2004; 274-285.
18. Захариев, З., Хранов, Л. Епилепсия, София, 1999.
19. Колев, П. Клинична Неврофизиология. В: Миланов, И., Янчева, С. Неврология. Медицина и физкултура, София, 2007; 228-237.
20. Маринов П. Аспекти на ефективната скринингова диагностика на депресивни и тревожни разстройства в общата медицинска практика в България. СТЕНО, Варна, 2013.
21. Миланов И, Чипилски Л, Колев П. Depakine-chrono в профилактиката на мигрената. Cephalgia, 1999; 1(2):13-16.
22. Михайлова Т. Възможности на електроенцефалографията в избора налекарствено средство и контрола на терапията на епилепсиите. Дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен "доктор", Научен ръководител: Проф. д-р Димитър Чавдаров, София, 2002.
23. Национален консенсус за диагностика и лечение на епилепсията. Българска неврология, 2014; 15(1).
24. Рашева, М. Чести диференциално-диагностични проблеми на новооткритата епилепсия и епилептичните пристъпи и поведение за разрешаването им. Епилепсията днес, 2006; 1, 21, 22-29.
25. Станев, В., Петрова, Д., Бумбаров, Н. Симптоматична епилепсия при псевдотуморно протичане на обтурация на дясната вътрешна сънна артерия. Транспортна медицина, 2002; 24, 57-58.
26. Тодорова-Ненова, К. Качество на живот и депресивни разстройства при епилепсия. Дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен "доктор" Научен ръководител Вихра Миланова, Димитър Минчев - Варна, 2011.
27. Цеков, С. Епилепсия – същност, диагностични възможности и терапевтични принципи. Зограф, Варна, 2003.

28. Чавдаров, Д. Терапия на епилепсията. Гея-Либрис, София, 2004.
29. Adkins JC, Noble S. Tiagabine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in the management of epilepsy. Drugs, 1998; 55:437–460.
30. Aina Y, Susman JL. Understanding comorbidity with depression and anxiety disorders. J Am Osteopath Assoc, 2006; 106:9–14.
31. Albus H, Williamson RW. Electrophysiological analysis of the action of valproate on the action on pyramidal neurons in the rat hippocampal slice. Epilepsia, 1998; 39:124-39.
32. Aldenkamp AP, Alpherts WC, Dekker MJ, Overweg J. Neuropsychological aspects of learning disabilities in epilepsy. Epilepsia, 1990; 31(4):9-20.
33. Aldenkamp AP, Alpherts WC, Diepman L, et al. Cognitive side effects of phenytoin compared with carbamazepine in patients with localization-related epilepsy. Epilepsy Res, 1994;19:37-43.
34. Aldenkamp AP, Baker G, Pieters MS, Schoemaker HC, Cohen AF, Schwabe S. The Neurotoxicity Scale: the validity of a patient-based scale, assessing neurotoxicity. Epilepsy Research, 1995; 20:229–239.
35. Aldenkamp AP, Baker GA. The Neurotoxicity Scale II: results of a patient-based scale assessing neurotoxicity in patients with epilepsy. Epilepsy Research, 1997;27:165–173.
36. Aldenkamp AP, van Meel HF, Baker GA, Brooks J, Hendriks MP. The A-B neuropsychological assessment schedule (ABNAS): the relationship between patient-perceived drug related cognitive impairment and results of neuropsychological tests.Seizure, 2002; 11:231–237
37. Alexandre V, Monteiro E A, Freitas-Lima P, Pinto KD, Velasco TR, Terra VC, et al. Addressing overtreatment in patients with refractory epilepsy at a tertiary referral centre in Brazil. Epileptic Disorders, 2011; 13:56–60.
38. Alpherts WC, Aldenkamp AP. Computerized neuropsychological assessment of cognitive functioning in children with epilepsy. Epilepsia, 1990; 31 (4):35-40.
39. Anderson GD, Gidal BE; Messenheimer JA; Gilliam FG. Time course of lamotrigine deinduction: impact of step-wise withdrawal of carbamazepine or phenytoin. Epilepsy Res, 2002; 49:211-217.
40. Asadi-Pooya AA. Drug compliance of children and adolescents with epilepsy. Seizure, 2005;14:393-5.
41. Asadi-Pooya AA, Sperling MR. Depression and Anxiety in Patients with Epilepsy, With or Without Other Chronic Disorders. Iran Red Crescent Med J, 2011; 13:112–116.

42. Auriel E, Landov H, Blatt I, Theitler J, Gandelman-Marton R, Chistik V, et al. Quality of life in seizure-free patients with epilepsy on monotherapy. Epilepsy and Behavior, 2009; 14:130–133.
43. Baker GA. Assessment of quality of life in people with epilepsy: some practical implications. Epilepsia, 2001; 42(3):66–9.
44. Baker GA, Camfield C, Camfield P, et al. Commission on Outcome Measurement in Epilepsy, 1994 - 1997: Final Report. Epilepsia, 1998; 39(2):213–231.
45. Baker GA, Jacoby A, Buck D, Stalgis C, Monnet D: Quality of life of people with epilepsy: a European study. Epilepsia, 1997; 38:353–362.
46. Baker GA, Frances P, Middleton A, Jacoby A, Schapel GJ, Defalla B. Initial development, reliability, and validity of a patient-based adverse event scale. Epilepsia, 1994; 35(7):80.
47. Baker GA, Jacoby A, Francis P, Chadwick DW: The Liverpool adverse drug events profile. Epilepsia, 1995; 36(3):59.
48. Baker GA, Jacoby A, Smith DF, Dewey ME, Chadwick DW. Development of a novel scale to assess life fulfilment as part of the further refinement of a quality-of-life model for epilepsy. Epilepsia, 1994; 35:591-6.
49. Balabanov P., Zahariev Z. Quality of life profile in Bulgarian patients with focal and generalized epilepsy. Bulgarian neurology, 2006; 6:38-41.
50. Banerjee PN, Filippi D, Hauser WA. The descriptive epidemiology of epilepsy- a review. Epilepsy Res, 2009; 85:31-45.
51. Barbosa FD, Guerreiro MM, et al. The Brazilian version of the Quality of Life in Epilepsy Inventory for Adolescents: Translation, validity, and reliability. Epilepsy & Behavior, 2008; 13:218–222.
52. Barry JJ, Ettinger AB, Friel P, Gilliam FG, Harden CL, Hermann B, KannerAM, Caplan R, Plioplys S, Salpekar J, Dunn D, Austin J, Jones J; Advisory Group of the Epilepsy Foundation as part of its Mood Disorder.Consensus statement: the evaluation and treatment of people with epilepsy and affective disorders. Epilepsy Behav, 2008; 13:1–29.
53. Baulac M. Rational conversion from antiepileptic polytherapy to monotherapy. Epileptic Disorders, 2003;5:25-132.
54. 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.

55. Beghi E, Niero M, Roncolato M. Validity and reliability of the Italian version of the Quality-of-Life in Epilepsy inventory (QOLIE-31). Seizure, 2005; 14:452–8.
56. Belliotti TR, Capiris T, Ekhato IV, Kinsora JJ, Field MJ, Heffner TG, et al. Structure–activity relationships of pregabalin and analogues that target the alpha(2)-delta protein. Journal of Medicinal Chemistry, 2005; 48:2294–2307.
57. Benarroch EE. GABAA receptor heterogeneity, function, and implications for epilepsy. Neurology, 2007; 68:612–614.
58. Benarroch E.E. Sodium channels and pain. Neurology, 2007; 68:233–236.
59. Ben-Menachem E. "Retigabine: Has the Orphan Found a Home?". Epilepsy Currents, 2007; 7(6):153–4.
60. Berg AT., Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, 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.
61. 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.
62. Beyreuther BK, Freitag J, Heers C, Krebsfanger N, Scharfenecker U, Stohr T. Lacosamide: a review of preclinical properties. CNS Drug Reviews, 2007; 13:21–42.
63. Bialer, M, Johannessen, S.I., Kupferberg, H.J. et al. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Eighth Eilat Conference (EILAT VIII). Epilepsy Res, 2007; 73:1–52.
64. Bialer M, White HS. Key factors in the discovery and development of new antiepileptic drugs. Nature Reviews Drug Discovery, 2010; 9:68–82.
65. Bishop M., Allen C.A. The impact of epilepsy on quality of life: a qualitative analysis. Epilepy Behav, 2003; 4:226-33.
66. Biton V. Effects of antiepileptic drugs on body weight: overview and clinical implications for the treatment of epilepsy. CNS Drugs, 2003; 17:781–91.
67. Biton V., Rosenfeld W.E., Whitesides J., Fountain N.B., Vaiciene, N., Rudd, G.D. Intravenous lacosamide as replacement for oral lacosamide in patients with partial-onset seizures. Epilepsia, 2008; 49:418-424.
68. Bjornsson E. Hepatotoxicity associated with antiepileptic drugs. Acta Neurol Scand, 2008; 118:281-90.
69. Bohan KH; Mansuri TF; Wilson NM. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: implications for pharmaceutical care. Pharmacotherapy, 2007; 27:1425-1439.

70. Bonanno G, Fassio A, Schmid G, Severi P, Sala R, Raiteri M. Pharmacologically distinct GABA(B) receptors that mediate inhibition of GABA and glutamate release in human neocortex. Br J Pharmacol, 1997; 120:60-4.
71. Boro A, Haut S. Medical comorbidities in the treatment of epilepsy. Epilepsy Behav, 2003; 4(2):2–12.
72. Bourgeois BFD. Important pharmacokinetic properties of antiepileptic drugs. Epilepsia, 1995; 36(5):1-7.
73. Boylan LS, Devinsky O, Barry JJ, Ketter TA. Psychiatric uses of antiepileptic treatments. Epilepsy Behav, 2002; 3:54–59.
74. Boylan LS, Flint LA, Labovitz DL, Jackson SC, Starner K, Devinsky O. Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. Neurology, 2004; 62:258–261.
75. Bradford H. Glutamate, GABA and epilepsy. Progr Neurobiol, 1995; 47:477-511.
76. Braga MF, Aroniadou-Anderjaska V, Li H, Rogawski MA. Topiramate reduces excitability in the basolateral amygdala by selectively inhibiting GluK1 (GluR5) kainate receptors on interneurons and positively modulating $GABA_A$ receptors on principal neurons. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2009; 330:558–566.
77. Britton, J. W., Cunningham J. Antiepileptic drugs: pharmacology, epilepsy indications, and selection. In: Adult Epilepsy (eds G. D. Cascino and J. I. Sirven), John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK. 2011: Chapter 10:131-147.
78. Britton, J. W., Zakaria, T. M. and 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.
79. 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.
80. Brodie, M.J.; Richens, A.; Yuen, A.W. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. UK Lamotrigine-Carbamazepine Monotherapy trial Group. Lancet, 1995; 345:476-479.
81. Brodie MJ, Rosenfeld WE, 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.

82. Bromley RL, Mawer G, Love J, et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. Epilepsia, 2010; 51:2058-65.
83. Brooks J, Baker GA, Aldenkamp AP. The A-B neuropsychological assessment schedule (ABNAS): the further refinement of a patient-based scale of patient-perceived cognitive functioning. Epilepsy Research. 2001; 43:227–237
84. Brown DA, Passmore GM. "Neural KCNQ (Kv7) channels". British Journal of Pharmacology, 2009; 156(8):1185–95.
85. Brown SW, Tomlinson LL. Anticonvulsant side-effects: a self-report questionnaire for use in community surveys. British Journal of Clinical Practice Symposium Supplement, 1982; 18:147–149
86. Buck D, Jacoby A, Baker GA, Chadwick DW. Factors influencing compliance with antiepileptic drug regimes. Seizure, 1997; 6:87-93.
87. Canevini MP, Giovambattista DS, Galimberti CA, Gatti G, Liccherta L, et al.: Relationship between adverse effects of antiepileptic drugs, number of coprescribed drugs, and drug load in a large cohort of consecutive patients with drug-refractory epilepsy. Epilepsia, 2010; 51(5):797-804.
88. Carpay JA, Aldenkamp AP, van Donselaar CA. Complaints associated with the use of antiepileptic drugs: results from a community-based study. Seizure, 2005; 14:198–206.
89. Carreno M, Donaire A, Falip M, Maestro I, Fernandez S, Nagel AG, et al. Validation of the Spanish version of the Liverpool Adverse Events Profile in patients with epilepsy. Epilepsy and Behavior, 2009; 15:154–159.
90. Carreno M, Gil-Nagel A, Sanchez JC, Elices E, Serratosa JM, Salas-Puig J, et al. Strategies to detect adverse effects of antiepileptic drugs in clinical practice. Epilepsy and Behavior. 2008; 13:178–183.
91. Catterall WA, Few AP Calcium channel regulation and presynaptic plasticity. Neuron, 2008; 59:882–901.
92. Celano CM, Huffman JC. Depression and cardiac disease: a review. Cardiol Rev, 2011; 19:130–142.
93. Chaushev N., I. Milanov, K. Stambolieva. Comparison of Quality of life in patients with migraine and other chronic diseases. Comp. Rend. Acad. Bulg.Sci, 2011; 64(10):1435-1442. -
94. Chen HF, Tsai YF, Shih MS, Chen JC. Validation of the Chinese version of the Liverpool Adverse Events Profile in patients with epilepsy. Epilepsy Research, 2011; 94:45–52.

95. Chung WH, Hung SI, Hong HS, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. Nature, 2004; 428:486.
96. Commission on classification and terminology of the International league against epilepsy (ILAE). Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia, 1981; 22(4):489-501.
97. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy: Proposal for revised classification of epilepsies andepileptic syndromes. Epilepsia, 1989; 30:389–399.
98. Coulter DA. Antiepileptic drug cellular mechanisms of action: where does lamotrigine fit in? J Child Neurol, 1997; 12(1):2–9.
99. Cramer JA, Tolerability of antiepileptic drugs: Can we determine differences? Epilepsy and Behavior, 2012; 23(3):187-192.
100. Cramer JA, Blum D, Reed M, Fanning K. The influence of comorbid depression on quality of life for people with epilepsy. Epilepsy Behav, 2003; 4:515–521.
101. Cramer JA, Brandenburg NA, Xu X, Vera-Llonch M, Oster G. The impact of seizures and adverse effects on global health ratings. Epilepsy and Behavior, 2007; 11:179–184.
102. Cramer JA, Glassman, M., and Rienzi, V. The relationship between poor medication compliance and seizures. Epilepsy Behav, 2002; 3:338–342.
103. Cramer JA, Mintzer S, Wheless J,Mattson RH. Adverse effects of antiepileptic drugs: a brief overview of important issues. Expert Rev Neurolother, 2010; 10:885–91.
104. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild J, Fuldeore J, Ollendorf A, 6 Wong K. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. Val Health, 2007; 11(1):44-7.
105. Cramer JA, Steinborn B, Striano P, Hlinkova L, Bergmann A, et al. Non-interventional surveillance study of adverse events in patients with epilepsy. Acta Neurologica Scandinavica, 2011; 124:13–21.
106. Crawford P. Interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraception. CNS Drugs, 2002; 16:263-72.
107. Cronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of tests. Psychometrika 1951; 16:297-334.
108. Custer KL, Austin NS, Sullivan JM, Bajjalieh SM. Synaptic vesicle protein 2 enhances release probability at quiescent synapses. The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience, 2006; 26:1303–1313.

109. Czapinski P, Blaszczyk B, Czuczwar SJ. Mechanisms of action of antiepileptic drugs. Curr Top Med Chem, 2005; 5:3–14.
110. Da Silva TI, Ciconelli R, Alonso NB, Azevedo AM, at al. Validity and reliability of the portuguese version of the quality of life in epilepsy inventory (QOLIE-31) for Brazil. Epilepsy Behav, 2007; 10:234-41.
111. De Lacerda, G.C.B. Treating seizures in renal and hepatic failure. J Epilepsy Clin Neurophysiol, 2008; 14:46–50.
112. Deckers CL, Hekster YA, Keyser A, Lammers MW, Meinardi H, Renier WO. Adverse effects in epilepsy therapy. Wait and see or go for it? Acta Neurologica Scandinavica, 1997; 95:248–252.
113. DeLorey, T.M. and Olsen, R.W. Gamma-aminobutyric acidA receptor structure and function. J Biol Chem, 1992; 267:16747–16750.
114. Doty, P., Rudd, G.D., Stoehr, T., and Thomas, D. Lacosamide. Neurotherapeutics 2007; 4: 145–148.
115. Dreifuss FE. Valproic acid: toxicity. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS,editors. Antiepileptic drugs. 4th ed. New York: Raven Press, 1995; 641-648.
116. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Lancet, 2000; 356:1255–59.
117. Ekinci O, Titus, JB, Rodopman AA, Berkem M, Trevathan E. Depression and anxiety in children and adolescents with epilepsy: prevalence, risk factors, and treatment. Epilepsy Behav, 2009; 14:8–18.
118. El Hasnaoui A, Crespel A, Daures JP, Baldy-Moulinier M, Picot MC. Psychometric validation of the French version of the side-effects and life satisfaction inventory (SEALS) in epileptic patients: comparison with the QOLIE-31 inventory and a generic quality of life questionnaire. Epileptic Disorders, 2005; 7:103–113.
119. Elsharkawy AE, Thorbecke R, Ebner A, May TW. Determinants of quality of life in patients with refractory focal epilepsy who were not eligible for surgery or who rejected surgery. Epilepsy and Behavior, 2012; 24:249–255.
120. Errington AC, Stohr T, Heers C, Lees G. The investigational anticonvulsant lacosamide selectively enhances slow inactivation of voltage-gated sodium channels. Mol Pharmacol, 2008; 73:157–169.
121. Ettinger A, Reed M, Cramer J; Epilepsy Impact Project Group. Depression and comorbidity in community-based patients with epilepsy or asthma. Neurology, 2004; 63:1008–1014.

122. Fattore C, Perucca E. Novel medications for epilepsy. Drugs 2011; 71:2151-78.
123. Faught E, Morris G, Jacobson M. et al. Postmarketing Antiepileptic Drug Survey (PADS) Group. Adding lamotrigine to valproate: incidence of rash and other adverse effects. Epilepsia, 1999; 40:1135–1140.
124. Ferrendelli JA, Mathews GC. Neuropharmacology of antiepileptic medication: mechanisms of action. In: Wyllie E, editor. The treatment of epilepsy: principles and practice. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993; 735-42.
125. Ferrendelli JA. Relating pharmacology to clinical practice: the pharmacologic basis of rational polypharmacy. Neurology, 1995; 45(2):12-6.
126. Ferron GM, 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.
127. Fink K, Dooley DJ, Meder WP, Suman-Chauhan N, Duffy S, Clusmann H, et al. Inhibition of neuronal Ca(2+) influx by gabapentin and pregabalin in the human neocortex. Neuropharmacology, 2002; 42:229–236.
128. Fisher JL. The effects of stiripentol on GABA(A) receptors. Epilepsia, 2011; 52(2):76–78.
129. Fisher RS; Sachdeo RC; Pellock J; Penovich PE; at al. Rapid initiation of gabapentin: a randomized, controlled trial. Neurology, 2001; 56:743-748.
130. Fisher RS, Vickrey BG, Gibson P, Hermann B, Penovich P, Scherer A, et al. The impact of epilepsy from the patient's perspective II: views about therapy and health care. Epilepsy Research, 2000; 41:53–61.
131. Fitzpatrick R, Bowling A, Gibbons E et al. A structured review of patient-reported measures in relation to selected chronic conditions, perceptions of quality of care and carer impact. November 2006 http://phi.uhce.ox.ac.uk/Patient-reported Health Instruments GroupNational Centre for Health Outcomes Development (Oxford site) University of Oxford.
132. French, J.; Arrigo, C. Rapid onset of action of levetiracetam in refractory epilepsy patients. Epilepsia, 2005; 46:324-326.
133. French J, Faught E. Rational polytherapy.Epilepsia, 2009; 50(8):63–68.
134. French J, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, 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.

135. 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.
136. Frings L, Wagner K, Maiwald T, Carius A, Schinkel A, Lehmann C, et al. Early detection of behavioral side effects of antiepileptic treatment using handheld computers. Epilepsy and Behavior, 2008; 13:402–406.
137. Fröscher W, Eichelbaum M, Gugler R, Hildenbrand G, Penin H. A prospective randomized trial on the effect of monitoring plasma anticonvulsant levels in epilepsy. J Neurol, 1981; 224:193-201.
138. Gaitatzis A, Trimble Mr, Sander JW. Psychiatric comorbidity in epilepsy. Acta Neurol Scand, 2004; 10:207–220.
139. Gale K. GABA and epilepsy: basic concepts from preclinical research. Epilepsia, 1992; 33(5):3-12.
140. Garnett WR; LouisSt. EK; Henry TR; Bramley T. Transitional polytherapy: tricks of the trade for monotherapy to monotherapy AED conversions. Curr. Neuropharmacol, 2009; 7:83-95.
141. Gates JR. Side effect profiles and behavioral consequences of antiepileptic medications. Epilepsy Behav, 2000; 1(3):153-159.
142. Gee NS, Brown JP, Dissanayake VU, Offord J, Thurlow R, Woodruff GN. The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin), binds to the alpha2 delta subunit of a calcium channel. The Journal of Biological Chemistry, 1996; 271:5768–5776
143. Genton P, Roger J. Antiepileptic drug monotherapy versus polytherapy: a historical perspective. Epilepsia, 1997; 38(5):2-5.
144. Georgieva-Zhostova S, Kolev O, Stambolieva K. Translation, cross-cultural adaptation and validation of the Bulgarian version of the Dizziness Handicap Inventory. Quality of Life Research., 2014, 23(7):2103-2107.
145. Gidal BE, French JA, Grossman P. et al. Assessment of potential drug interactions in patients with epilepsy: impact of age and sex. Neurology, 2009; 72:419–425.
146. Gilad R; Izkovitz N; Dabby R; Rapoport A; Sadeh M; et al. Treatment of status epilepticus and acute repetitive seizures with i.v. valproic acid vs. phenytoin. Acta Neurol Scand, 2008; 118:296-300.

147. Gill-Body KM, Beniato M, Krebs DE. Relationship among balance impairments,functional performance, and disability in people with peripheral vestibular hypofunction. Phys Ther 2000; 80:748-58.
148. Gilliam F, Barry JJ, Hermann BP, Meador KJ, Vahle V, Kanner AM: Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicentre study. Lancet Neurol, 2006; 5:339–405.
149. Gilliam F, Carter J, Vahle V: Tolerability of antiseizure medications: implications for health outcomes. Neurology, 2004; 63(4):S9–12.
150. Gilliam F, Fesler A, Baker G, Vahle V, Carter J, Attarian H: Systematic screening allows reduction of adverse antiepileptic drug events. A randomised trial. Neurology, 2004; 62:23–27.
151. Gilliam F, Hecimovic H, Sheline Y. Psychiatric comorbidity, health,and function in epilepsy. Epilepsy Behav, 2003; 4:26–30.
152. Gilliam F. Optimizing health outcomes in active epilepsy. Neurology, 2002; 58:(5):9–19.
153. Gilliam F, Santos J, Vahle V, Carter J, Brown K, Hecimovic H. Depression in epilepsy: ignoring clinical expression of neuronal network dysfunction? Epilepsia, 2004; 45(2):28–33.
154. Gillham R, Baker G, Thompson P, Birbeck K, McGuire A, Tomlinson L, et al. Standardisation of a self-report questionnaire for use in evaluating cognitive, affective, and behavioral side-effects of anti-epileptic drug treatments. Epilepsy Research, 1996; 24:47–55
155. Gillham R, Bryant-Comstock L, Kane K. Validation of the side effect and life satisfaction (SEALS) inventory. Seizure, 2000; 9:458–463
156. Giovagnoli AR, Mascheroni S, Avanzini G. Self-reporting of everyday memory in patients with epilepsy: relation to neuropsychological, clinical, pathological and treatment factors. Epilepsy Research, 1997; 28:119–128.
157. Glauser T, Kluger G, Sachdeo R et al. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. Neurology, 2008; 70:1950–1958.
158. 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.
159. Graves NM. Felbamate. Ann Pharmacother, 1993; 27:1073–1081.
160. Greenamyre JT, Porter RHP. Anatomy and physiology of glutamate in the CNS. Neurology, 1994; 44 (8):7-13.
161. Greenwood RS. Adverse Effects of Antiepileptic Drugs. Epilepsia, 2000; 41(2):42-52.

162. Guberman AH, Besag FM, Brodie MJ, et al. Lamotrigine-associated rash: risk/benefit considerations in adults and children. Epilepsia, 1999; 40:985–91.
163. Guerrini R, Dravet C, Genton P. et al. Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy. Epilepsia 1998; 39:508–512.
164. Gunthorpe MJ, Large CH, Sankar R. The mechanism of action of retigabine (ezogabine), a first-in-class K+ channel opener for the treatment of epilepsy. Epilepsia, 2012; 53:412–424.
165. Handoko KB, Souverein PC, van Staa TP, et al. Risk of aplastic anemia in patients using antiepileptic drugs. Epilepsia, 2006; 47:1232–36.
166. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB. et al. Management issues for women with epilepsy-focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Epilepsia, 2009; 50:1237–1246.
167. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy- focus on pregnancy (an evidence-based review): teratogenesis and perinatal outcomes: report of the Quality Standarts Subcommittee and Therapeutics an Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. Neurology, 2009; 73:133-41.
168. Harden, C.L., Pennell, P.B., Koppel, B.S. et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy—focus on pregnancy (an evidence-based review): Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast feeding: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. Neurology, 2009; 73:142–149.
169. Harms SL, Eberly LE, Garrard JM, Hardie NA, Bland PC, Leppik IE. Prevalence of appropriate and problematic antiepileptic combination therapy in older people in the nursing home. JAGS, 2005; 53:1023-1028.
170. Harris JA, Murphy JA. Lacosamide: an adjunctive agent for partial-onset seizures and potential therapy for neuropathic pain. Ann Pharmacother 2009; 43:1809–1817.
171. Hartman AL, Vining EP. Clinical aspects of the ketogenic diet. Epilepsia, 2007; 48:31-42.
172. Hecimovic H, Bosnjak J, Demarin V. Prevalence of Mood Dysfunction in Epilepsy Patients in Croatia Coll. Antropol, 2008; 32(1):65–68.

173. Hendrich J, Van Minh AT, Heblich F, Nieto-Rostro M, Watschinger K, Striessnig J, et al. Pharmacological disruption of calcium channel trafficking by the alpha2delta ligand gabapentin. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2008; 105:3628–3633.
174. Hermann B, Jones J. Intractable epilepsy and patterns of psychiatric comorbidity. Adv in Neurology, 2006; 97:367-74.
175. Hermann BP, Seidenberg M, Bell B. Psychiatric comorbidity in chronic epilepsy: identification, consequences, and treatment of major depression. Epilepsia, 2000; 41:31–41.
176. Hernandez-Diaz S, Smith CR, Shen A, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy.Neurology, 2012; 78:1692-99.
177. Hirsch LJ, Weintraub DB, Buchsbaum R, et al. Predictors of lamotrigine-associated rash. Epilepsia, 2006; 47: 318–22.
178. Hirsch LJ, Arif H, Nahm EA. et al. Cross-sensitivity of skin rashes with antiepileptic drug use. Neurology, 2008; 71: 1527–1534.
179. Hoffman A, Habib G. Valproic acid intensifies the depressant action of phenobarbital and ethanol by a pharmacodynamic mechanism. J Pharm Sci, 1994; 83:733-5.
180. Hosford DA, Lin FH, Wang Y, Caddick SJ, Rees M, Parkinson NJ, et al. Studies of the lethargic (lh/lh) mouse model of absence seizures: regulatory mechanisms and identification of the lh gene. Adv Neurol, 1999; 79:239-52.
181. Hovinga CA, Asato MR, Manjunath R, Wheless JW, Phelps SJ, 17. Sheth RD, Pina-Garza JE, Zingaro WM, Haskins LS. Association of non-adherence to antiepileptic drugs and seizures, quality of life, and productivity: survey of patients with epilepsy and physicians. Epilepsy Behav, 2008; 13:316-22.
182. Hung SI, Chung WH, Jee SH, Chen WC, Chang YT, Lee WR. et al. Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. Pharmacogenet. Genomics, 2006; 16:297-306.
183. 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.
184. Jackson MJ, Turkington D. Depression and anxiety in epileps. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005; 76:45–47.

185. Jacoby A, Baker GA. Quality-Of-Life trajectories in epilepsy: a review of the literature. Epilepsy Behav, 2008; 12:557–571.
186. Jacoby A, Baker GA, Steen N, Potts P, Chadwick DW. The clinical course of epilepsy and its psychosocial correlates: findings from a U.K. community study. Epilepsia, 1996; 37:148–161.
187. Jallon P, Picard F. Bodyweight gain and anticonvulsants: a comparative review. Drug Saf, 2001; 24:969–78.
188. Jarernsiripornkul N, Krska J, Capps PA, Richards RM, Lee A. Patient reporting of potential adverse drug reactions: a methodological study. British Journal of Clinical Pharmacology, 2002; 53:318–325.
189. Jarernsiripornkul N, Senacom P, Uchaipichat V, Chaipichit N, Krska J. Patient reporting of suspected adverse drug reactions to antiepileptic drugs: factors affecting attribution accuracy. Epilepsy and Behavior, 2012; 24:102–106.
190. Jeng YM, Tien HF, Su IJ. Phenitoin-induced pseudolymphoma: reevaluation using modern molecular biology techniques. Epilepsia, 1996; 37:104–07.
191. Jin LJ, Schlesinger F, Song YP, Dengler R, Krampfl K. The interaction of the neuroprotective compounds riluzole and phenobarbital with AMPA-type glutamate receptors: a patch-clamp study. Pharmacology, 2010; 85:54–62.
192. Johannessen, SI. Pharmacokinetics and interaction profile of topiramate: review and comparison with other newer antiepileptic drugs. Epilepsia, 1997; 38:18–S23.
193. Johannessen SI, Landmark C, Patsalos PN. Drug interactions involving the new second- and third generation antiepileptic drugs. Expert Rev. Neurother, 2010; 10:119-140.
194. Johnson EK, Jones JE, Seidenberg M, Hermann BP. The relative impact of anxiety, depression, and clinical seizure features on health related quality of life in epilepsy. Epilepsia, 2004; 45:544–550.
195. Jones JE, Watson R, Sheth R, et al. Psychiatric comorbidity in children with new onset epilepsy. Dev Med Child Neurol, 2007; 49:493–497.
196. Jones RM, Butler JA, Thomas VA, Peveler RC, Prevett M. Adherence to treatment in patients with epilepsy: associations with seizure control and illness beliefs. Seizure, 2006; 15:504-8.
197. Juszczki JJ. "Third-generation antiepileptic drugs: mechanisms of action, pharmacokinetics and interactions". Pharmacology Reports, 2009; 61 (2):197–216.
198. Kaminski RM, Gillard M, Klitgaard H. Targeting SV2A for Discovery of Antiepileptic Drugs. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV, editors. Jasper's

Basic Mechanisms of the Epilepsies [Internet]. 4th edition. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012.

199. Kanner AM. Depression and Epilepsy: A New Perspective on Two Closely Related Disorders. Epilepsy Currents, 2006; 6, (5):141–146.
200. Kanner AM. Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment. Biol Psychiatry, 2003; 54:388–398.
201. Kanner, A.M. Epilepsy and mood disorders. Epilepsia, 2007; 48:20–22.
202. Kanner AM. Epilepsy, suicidal behaviour, and depression: do they share common pathogenic mechanisms? Lancet Neurol, 2006; 5:107–108.
203. Kanner AM, Barry JJ, Gilliam F, Hermann B, Meador KJ. Anxiety disorders, subsyndromic depressive episodes, and major depressive episodes: do they differ on their impact on the quality of life of patients with epilepsy? Epilepsia, 2010; 5:1152–1158.
204. Kanner AM, Barry JJ, Gilliam F, Hermann B, Meador KJ. Depressive and anxiety disorders in epilepsy: do they differ in their potential to worsen common antiepileptic drug-related adverse events? Epilepsia, 2012; 53:1104–1108.
205. Kanner AM, Frey M. Adding valproate to lamotrigine: a study of their pharmacokinetic interaction. Neurology, 2000; 55:588-91.
206. Kanner AM, Palac S. Neuropsychiatric complications of epilepsy. Curr Neurol Neurosci Rep, 2002; 2:365–72.
207. Karceski S, Morrell MJ, Carpenter D. Treatment of epilepsy in adults: expert opinion. Epilepsy Behav, 2005; 7:S1-S64.
208. Kassel J. Evaluation eines Fragebogens zur Erfassung subjektiver Nebenwirkungen von Medikamenten zur Behandlung von Epilepsien. Diploma Thesis, University of Bielefeld, Department of Psychology; 2007.
209. Kaufman DW, Kelly JP, Anderson T, Harmon DC, Shapiro S. Evalution of case reports of aplastic anemia among patients treated with felbamate. Epilepsia, 1997; 38:1265–69.
210. Kennedy GM, Lhatoo SD. CNS adverse events associated with antiepileptic drugs. CNS Drugs, 2008; 22:739-60.
211. Kerr M. On behalf of the Guidelines Working Group: Scheepers M, ArvioM, Beavis J, Brandt C, Brown S, Huber B, Iivanainen M, Louisse AC,Martin P, Marson AG, Prasher V, Singh BK, Veendrick M, Wallace RA. Consensus guidelines into the management of epilepsy in adults with an intellectual disability. J Intellect Disabil Res, 2009; 53:687–694.

212. Khosravani H, Zamponi GW. Voltage-gated calcium channels and idiopathic generalized epilepsies. Physiol Rev, 2006; 86:941–966.
213. Klitgaard H, Knudsen ML, Jackson HC. Synergism between drugs with different mechanisms of action against audiogenic seizures in DBA/2 mice. Epilepsia, 1993; 34(6):93-4.
214. Kuzmanova R, Stefanova I, Velcheva I, Stambolieva K. Translation, adaptation and validation of the Bulgarian version of the SIDAED questionnaire. Journal of Biomedical & Clinical Research. 2015; 8:1.
215. Kuzmanova R, Stefanova I, Velcheva I, Stambolieva K. Translation, cross-cultural adaptation and validation of the Bulgarian version of the Liverpool adverse event profile. Epilepsy & Behavior, 2014; 39:88-91.
216. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen HW, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia, 2010; 51:1069-1077.
217. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med, 2000; 342:314-19.
218. Kwan P, Brodie MJ. Effectiveness of the first antiepileptic drug. Epilepsia, 2001; 4:1255-1260.
219. Kwan P, Brodie MJ. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? Seizure 2000; 9:464-468.
220. Kwan P, Brodie MJ. Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. Lancet, 2001; 357:216-22.
221. Kwon OY, Park SP. What is the role of depressive symptoms among other predictors of quality of life in people with well-controlled epilepsy on monotherapy? Epilepsy Beha, 2011; 20:528–32.
222. Labar DR. Antiepileptic drug use during the first 12 months of vagus nerve stimulation therapy: a registry study. Neurology, 2009; 59:38-43.
223. Lacerda G, Krummel T, Sabourdy, C. et al. Optimizing therapy of seizures in patients with renal or hepatic dysfunction. Neurology, 2006; 67:28–33.
224. LaFrance WC Jr, Kanner IS, Hermann B. Psychiatric comorbiditiesin epilepsy. Int Rev Neurobiol, 2008; 83:347–383.
225. Lambert MV, Robertson MM. Depression in epilepsy: etiology, phenomenology, and treatment. Epilepsia, 1999; 40:21–47.
226. Lammers MW, Hekster YA, Keyser A, Meinardi H, Renier WO, van-Lier H. Monotherapy or polytherapy for epilepsy revisited: a quantitative assessment. Epilepsia, 1995; 36:440-446.

227. Lammers MW, Hekster YA, Keyser A, van-Lier H, Meinardi H, Renier WO. Neither doses nor serum levels are predictive for efficacy and adverse effects. Pharm World Sci, 1995; 17:201-6.
228. Langfitt J, Meador K. Want to improve epilepsy care?: ask the patient. Neurology, 2004; 62: 6–7.
229. LaRoche SM, Helmers SL. The new antiepileptic drugs: scientific review. J Am Med Assoc, 2004; 291:605–614.
230. 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.
231. Lehrner J, Kalchmayr R, Serles W, Olbrich A, Pataraia E, et al. Health related quality of life (HRQOL), activity of daily living (ADL) and depressive mood disorder in temporal lobe epilepsy patients. Seizure 1999; 8:88–92.
232. Leidy NK, Elixhauser A, Vickrey B, Means E, Willian MK. Seizure frequency and the health-related quality of life of adults with epilepsy. Neurology, 1999; 53:162–166.
233. Leppik IE. Three new drugs for epilepsy: levetiracetam, oxcarbazepine, and zonisamide. J Child Neurol, 2002; 17(1):53–57.
234. Leppik IE. Zonisamide: chemistry, mechanism of action, and pharmacokinetics. Seizure, 2004; 13(1):5–9.
235. Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, et al. Antileptic Drugs, 5th edn, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA. 2002.
236. Liik M, Vahter L, Gross-Paju K, Haldre S. Subjective complaints compared to the results of neuropsychological assessment in patients with epilepsy: the influence of comorbid depression. Epilepsy Research, 2009; 84:194–200.
237. Liljequist S, Engel JA. Reversal of the anti-conflict action of valproate by various GABA and benzodiazepine antagonists. Life Sci, 1984; 34:2525-33.
238. 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.
239. Loring DW, Marino S, Meador KJ. Neuropsychological and behavioral effects of antiepilepsy drugs. Neuropsychol Rev, 2007; 17:413-425.
240. Loring DW, Meador KJ, Lee GP. Determinants of quality of life in epilepsy. Epilepsy Behav, 2004; 5:976–980.

241. Löscher W. Valproate: a reappraisal of its pharmacodynamic properties and mechanisms of action. Progr Neurobiol, 1999; 58:31-59.
242. Löscher W, Ebert U. Basic mechanisms of seizure propagation: targets for rationaldrug design and rational polypharmacy. In: Homan RW, Leppik IE, Lothman EW,Penry JK, Theodore WH, editors. Rational polypharmacy. Amsterdam: ElsevierScience B.V. Epilepsy Research,1996; 11:17-43.
243. Löscher W, Schmidt D. Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: ways out of the current dilemma. Epilepsia, 2011; 52:657–678.
244. Lothman EW. Basic mechanisms of seizure expression. In: Homan RW, Leppik IE,Lothman EW, Penry JK, Theodore WH, editors. Rational Polypharmacy.Amsterdam: Elsevier Science B.V. Epilepsy Research, 1996; 11:9-16.
245. Lothman EW. Neurobiology as a basis for rational polypharmacy; section overview for rational polypharmacy conference. In: Homan RW, Leppik IE, Lothman EW,Penry JK, Theodore WH, editors. Rational Polypharmacy. Amsterdam: ElsevierScience B.V. Epilepsy Research, 1996; 11:3-7.
246. Louis St. EK. Monitoring antiepileptic drugs: a level-headed approach. Curr. Neuropharmacol, 2009; 7:115-119.
247. Louis St. EK. Minimizing AED adverse effects: improving quality of life in the interictal state in epilepsy care. Curr. Neuropharmacol, 2009; 7:106-114.
248. Louis St. EK. The Art of Managing Conversions between Antiepileptic Drugs: Maximizing Patient Tolerability and Quality of Life. Pharmaceuticals, 2010; 3:2956-2969.
249. Louis St. EK. Truly "rational" polytherapy: maximizing efficacy and minimizing drug interactions, drug load, and adverse effects. Curr. Neuropharmacol, 2009; 7:96-105.
250. Louis St. EK, Chang S, Granner MA, Howard M; Kawasaki H. Reduction of antiepileptic drug treatment following epilepsy surgery. Epilepsia, 2007; 48:150.
251. Louis St. EK, Dennhardt J, Luck SJ. Visual attention is impaired in epilepsy. Epilepsia, 2006; 47:104.
252. Louis St. EK, Gidal BE, Henry TR, Kaydanova Y, Krumholz A, at al. Conversions between monotherapies in epilepsy: expert consensus. Epilepsy Behav, 2007; 11:222-234.
253. Louis St. EK, McEvoy S, Shi QC, Rizzo M. Useful Field of View Impairment in Partial Epilepsy. Proceedings of the 3rd International Driving Symposium on Human Factors in Driver Assessment, Training, and Vehicle Design, University of Iowa Press: Iowa City, Iowa, 2005.

254. Louis St. EK, Rosenfeld WE, Bramley T. Antiepileptic drug monotherapy: the initial approach in epilepsy management. Curr. Neuropharmacol, 2009; 7:77-82.
255. Luoni C, Bisulli F, Canevini MP, et al. Determinants of health-related quality of life in pharmacoresistant epilepsy: results from a large multicenter study of consequtively enrolled patients using validated quantitative assessments. Epilepsia, 2011; 52:2181–91.
256. Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, Kensel-Hammes P, Bajjalieh SM, Matagne A, et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2004; 101:9861–9866.
257. Lynch JM, Tate SK, Kinirons P, Weale ME, Cavalleri GL, Depondt C, et al. No major role of common SV2A variation for predisposition or levetiracetam response in epilepsy. Epilepsy Research, 2009; 83:44–51.
258. Macdonald RL. Carbamazepine: mechanism of action. In: Levy RH, Mattson RH,Meldrum BS, editors. Antiepileptic drugs. 4th ed. New York: Raven Press, 1995; 491-498.
259. Macdonald RL. Is there a mechanistic basis for rational polypharmacy ? In: Homan RW, Leppik IE, Lothman EW, Penry JK, Theodore WH, editors. Rational Polypharmacy. Amsterdam: Elsevier Science B.V.Epilepsy Research, 1996; 11:79-93.
260. Macdonald RL, Meldrum BS. Principles of antiepileptic drug action. In: Levy RH,Mattson RH, Meldrum BS, editors. Antiepileptic Drugs. 4th ed. New York: RavenPress, 1995; 61-77.
261. Macdonald RL, Kelly KM. Antiepileptic drug mechanisms of action. Epilepsia, 1995; 36(2):2–12.
262. Maguire MJ, Hemming K, Wild JM, Hutton JL, Marson AG. Prevalence of visual field loss following exposure to vigabatrin therapy: a systematic review. Epilepsia, 2010; 51:2423–31.
263. Main MJ, Cryan JE, Dupere JR, Cox B, Clare JJ, Burbidge SA. "Modulation of KCNQ2/3 potassium channels by the novel anticonvulsant retigabine". Molecular Pharmacology, 2000; 58 (2):253–62.
264. Malow BA, Levy K, Maturen K, Bowes R. Obstructive sleep apnea is common in medically refractory epilepsy patients. Neurology, 2000; 55:1002-1007.
265. 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.

266. Man CB, Kwan P, Baum L, et al. Association between HLA-B*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese. Epilepsia, 2007; 48:1015–18.
267. 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.
268. Marais E, Klugbauer N, Hofmann F. Calcium channel alpha(2)delta subunits-structure and Gabapentin binding. Molecular Pharmacology, 2001; 59:1243–1248.
269. Marino SE, Meador KJ, Loring DW, Okun MS, Fernandez HH, Fessler AJ, et al. Subjective perception of cognition is related to mood and not performance. Epilepsy and Behavior, 2009; 14:459–464.
270. Marson AG, Al-Kharusi A, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. Lancet, 2007; 369:1000–15.
271. Martins HH, Alonso NB, et. al. Adherence to Treatment in Patients with Juvenile Myoclonic Epilepsy: Correlation with Quality of Life and Adverse Effects of Medication.J Epilepsy Clin Neurophysiol, 2009; 15(4):192-196.
272. Martins HH, Alonso NB, Vidal-Dourado M, Carbonel TD, de Araujo Filho GM, et al. Are adverse effects of antiepileptic drugs different in symptomatic partial and idiopathic generalized epilepsies? The Portuguese-Brazilian validation of the Liverpool Adverse Events Profile. Epilepsy and Behavior, 2011; 22:511–517.
273. Mather G, Levy RH. Pharmacokinetics of polypharmacy: prediction of drug interactions. In: Homan RW, Leppik IE, Lothman EW, Penry JK, Theodore WH,editors. Rational Polypharmacy. Amsterdam: Elsevier Science B.V. Epilepsy Research, 1996; 11:113-121.
274. Mathur S, Sen S, Ramesh L, Kumar MS. 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.
275. Matsuura M. Patient satisfaction with polypharmacy reduction in chronic epileptics. Psychiatry and Clinical Neurosciences, 2000; 54:249–253.
276. Mattson RH, Cramer JA. 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.
277. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF. The Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study No. 264 Group. A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of

complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults. N Engl J Med, 1992; 327: 765–771.

278. Mauro AM, Bomprezzi C, Morresi S, Provinciali L, Formica F, Iacoangeli M, Scerrati M. Prevention of early postoperative seizures in patients with primary brain tumors: preliminary experience with oxcarbazepine. J. Neurooncol, 2007; 81:279-285.
279. May TW, Brandt C, Kassel J. Evaluation of a self-report questionnaire for the assessment of adverse effects of antiepileptic drugs. Epilepsia, 2009; 50(4):104.
280. May TW, Pfafflin M, Cramer JA. Psychometric properties of the German translation of the QOLIE-31. Epilepsy and Behavior, 2001; 2:106–114.
281. May TW. Assessment of adverse effects of antiepileptic drugs: The patients view. Epileptology, 2013; 1:46-54.
282. McComack M, Alfirevic A, Bourgeois S, et al. HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. N Engl J Med, 2011; 364:1134–43.
283. McLaughlin DP, Pachana NA, McFarland K. Stigma, seizure frequencyn and quality of life: the impact of epilepsy in late adulthood. Seizure, 2008; 17:281–287.
284. Meador KJ. Cognitive outcomes and predictive factors in epilepsy. Neurology, 2002; 58:21-26.
285. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et.al. Effects of fetal antiepileptic drugs exposure: outcomes at age 4.5 years. Neurology, 2012; 78:1207–14.
286. Meijer JWA. Knowledge, attitude and practice in antiepileptic drug monitoring. Acta Neurol Scand, 1991; 83(134):1-128.
287. Meldrum BS. Update on the mechanism of action of antiepileptic drugs. Epilepsia, 1996; 37(6):4-11.
288. Meldrum, B.S. Chapman, A.G. Basic mechanisms of gabitril (tiagabine) and future potential developments. Epilepsia, 1999; 40(9):2–6.
289. Meldrum BS, Rogawski MA. Molecular targets for antiepileptic drug development. Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics, 2007; 4:18–61.
290. Messenheimer J, Mullens E, Giorgi L, Young F. Safety review of adult clinical trial experience with lamotrigine. Drug Safety, 1998; 18:281-296.
291. Michalets EL: Update: clinically significant cytochrome P-450 drug interactions. Pharmacotherapy, 1998; 18(1):84-112.

292. Miles R, Blaesse P, Huberfeld G, Wittner L, Kaila K. Chloride homeostasis and GABA signaling in temporal lobe epilepsy. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV, editors. Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies [Internet]. 4th edition. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012.
293. Mintzer S. Metabolic consequences of antiepileptic drugs. Curr. Opin. Neurol, 2010; 23:164-169.
294. Mintzer S, Skidmore CT, Abidin CJ, Morales MC, Chervoneva I, et al. Effects of antiepileptic drugs on lipids, homocysteine, and C-reactive protein. Ann.Neurol, 2009; 65:448-456.
295. Mockenhaupt M, Messenheimer J, Tennis P, Schlingmann J. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. Neurology, 2005; 64:1134–38.
296. Mula M, Trimble MR, Lhatoo SD, Sander JW. Topiramate and psychiatric adverse events in patients with epilepsy. Epilepsia, 2003; 44:659–63.
297. Mula M, Trimble MR, Yuen A, Liu RS, Sander JW. Psychiatric adverse events during levetiracetam therapy. Neurology, 2003; 61:704–06.
298. Naritoku DK, Hulihan JF, Schwarzman LK, Kamin M, Olson WH. Effect of cotherapy reduction on tolerability of epilepsy add-on therapy: a randomized controlled trial. Annals of Pharmacotherapy, 2005; 39:418-423.
299. Niespodziany I, Klitgaard H, Margineanu DG. Is the persistent sodium current a specific target of anti-absence drugs? Neuroreport, 2004; 15:1049–1052.
300. Nixon A, Kerr C, Breheny K, Wild D. Patient Reported Outcome (PRO) assessment inepilepsy: a review of epilepsy-specific PROs according to the Food and Drug Administration (FDA) regulatory requirements. Health and Quality of Life Outcomes, 2013; 11:38.
301. Nunnally JC. Psychometric theory. Third ed. New York: Basic Books, 1994; 265.
302. Ottman R., Lipton R.B., Ettinger A.B., Cramer J.A., Reed M.L., Morrison A., Wan G.J. Comorbidities of epilepsy: Results from the Epilepsy Comorbidities and Health (EPIC) survey. Epilepsia, 2011; 52(2):308–315.
303. Overstreet LS, Westbrook GL. Paradoxical reduction of synaptic inhibition by vigabatrin. Journal of Neurophysiology, 2001; 86:596–603.
304. Pack AM. Treatment of epilepsy to optimize bone health. Curr treat Options Neurol, 2011; 13:346-54.
305. Panelli RJ, Kilpatrick C, Moore SM, Matkovic Z, D'Souza WJ, O'Brien TJ. The Liverpool Adverse Events Profile: relation to AED use and mood. Epilepsia, 2007; 48:456–463.

306. Paparrigopoulos T, Ferentinos P, Kouzoupis A, Koutsis G, Papadimitriou GN. The neuropsychiatry of multiple sclerosis: focus on disorders of mood, affect and behaviour. Int Rev Psychiatry, 2010; 22:14–21.
307. Park JM, Seo JG, Park SP. Validity and Reliability of the Korean Version of the Liverpool Adverse Events Profile (K-LAEP) in People with Epilepsy. Journal of Korean Epilepsy Society, 2012; 16(2):43-48.
308. Park SP, Song HS, Hwang YH, Lee HW, Suh CK, Kwon SH. Differential effects of seizure control and affective symptoms on quality of life in people with epilepsy. Epilepsy Behav, 2010; 18:455–459.
309. Paschal AM, Hawley SR, Romain TS, Ablah E. Measures of adherence to epilepsy treatment: review of present practices and recommendations for future directions. Epilepsia, 2008; 49(7):1115-22.
310. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, et al. Antiepileptic drugs: best practice guidelines for therapeutic drug monitoring – a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on TherapeuticStrategies. Epilepsia, 2008; 49:1239–76.
311. Patsalos PN. Properties of antiepileptic drugs in the treatment of idiopathic generalized epilepsies. Epilepsia, 2005; 46(9):140–148.
312. Patsalos PN, Froscher W, Pisani F, Van Rijn CM. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. Epilepsia, 2002; 43:365-385.
313. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. Lancet Neurol, 2003; 2:347–56.
314. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. Lancet Neurol, 2003; 2:473–81.
315. Perez-Reyes E. Molecular physiology of low-voltage-activated T-type calcium channels. Physiol Rev, 2003; 83:117–161.
316. Perucca E. Clinical pharmacokinetics of new-generation antiepileptic drugs at the extremes of age. Clin Pharmacokinet, 2006; 45:351–363.
317. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. Br J Clin Pharmacol, 2006; 61:246–255.
318. Perucca E. Pharmacokinetics.In: Engel Jr J, Pedley T, editors. Epilepsy – a comprehensive textbook. New York: Raven Press, 1997; 1131–53.

319. Perucca E, Bialer M. The clinical pharmacokinetics of the newer antiepileptic drugs. Focus on topiramate, zonisamide and tiagabine. Clin Pharmacokinet, 1996; 31:29–46.
320. Perucca E, Gram L, Avanzini G, et al. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. Epilepsia, 1998; 39:5–17.
321. Perucca E, Kwan P: Overtreatment in epilepsy: how it occurs and how it can be avoided? CNS Drugs, 2005; 19:897–908.
322. Perucca E, Meador KJ: Adverse effects of antiepileptic drugs: Acta Neurol Scand Suppl, 2005; 181:30–35.
323. Perucca E, Tomson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. Lancet Neurol, 2011; 10:446–456.
324. Perucca P, Carter J, Vahle V, Gilliam FG: Adverse antiepileptic drug effects: toward a clinically and neurobiologically relevant taxonomy. Neurology, 2009; 72:1223–1229.
325. Perucca P, Gilliam F: Adverse effects of antiepileptic drugs. Lancet Neurology, 2012; 11:792–802.
326. Perucca P, Gilliam F, Schmitz B. Epilepsy treatment as a predeterminant of psychosocial ill health. Epilepsy and Behavior, 2009; 5(1):46–50.
327. Perucca P, Jacoby A, Marson AG, Baker GA, Lane S, Benn EK, et al. Adverse antiepileptic drug effects in new-onset seizures: a case-control study. Neurology, 2011; 76:273–279.
328. Peters DH, Sorkin, EM. Zonisamide: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in epilepsy. Drugs, 1993; 45:760–787.
329. Petrovski S, Szoeke CE, Jones NC, Salzberg MR, Sheffield LJ, Huggins RM, Brien T. Neuropsychiatric symptomatology predicts seizure recurrence in newly treated patients. Neurology, 2010; 75:1015–1021.
330. Picot MC, Crespel A, et al. Psychometric validation of the French version of the Quality of Life in Epilepsy Inventory (QOLIE-31): comparison with a genertic health related quality of life questionnaire. Epileptic Disord, 2004; 6:275–85.
331. Pledger G. Monotherapy trials: presurgical studies. Epilepsy Res, 2001; 45:67-71, discussion 73-74.
332. Plosker GL, Scott LJ. "Retigabine: in partial seizures". CNS Drugs, 2006; 20(7):601–8, discussion 609–10.
333. Poolos NP. Hyperpolarization-Activated Cyclic Nucleotide-Gated (HCN) Ion Channelopathy in Epilepsy. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV, editors.

Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies [Internet]. 4th edition. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012.

334. Poolos NP, Migliore M, Johnston D. Pharmacological upregulation of h-channels reduces the excitability of pyramidal neuron dendrites. Nature Neuroscience, 2002; 5:767–774.
335. Porter RJ, Baulac M, Nohria V. Clinical development of drugs for epilepsy: a review of approaches in the United States and Europe. Epilepsy Research, 2010; 89:163–175.
336. Porter RJ, Partiot A, Sachdeo R, Nohria V, Alves WM. "Randomized, multicenter, dose-ranging trial of retigabine for partial-onset seizures". Neurology, 2007; 68(15):1197–204.
337. Potschka H. Pharmacological treatment strategies: Mechanisms of antiepileptic drugs. Epileptology, 2013; 1(1): 31-37.
338. Rahmann A, Stodieck S, Husstedt IW, Evers S. Pre-attentive cognitive processing in epilepsy: a pilot study on the impact of epilepsy type and anti-epileptic treatment. European Neurology, 2002; 48:146-152.
339. Reynolds EH, Shorvon SD. Monotherapy or polytherapy for epilepsy? Epilepsia, 1981; 22:1-10.
340. Rogawski MA. "Diverse Mechanisms of Antiepileptic Drugs in the Development Pipeline". Epilepsy Research, 2006; 69 (3):273–94.
341. Rogawski MA, Bazil CW. New Molecular Targets for Antiepileptic Drugs: α2δ, SV2A, and Kv7/KCNQ/M Potassium Channels". Current Neurology and Neuroscience Reports, 2008; 8(4):345–52.
342. Rogawski MA, Löscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs. Nature Reviews Neuroscience, 2004; 5:553–564.
343. Rosche J, Uhlmann C, Froscher W. Low serum folate levels as a risk factor for depressive mood in patients with chronic epilepsy. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2003; 15:64–66.
344. Rosenstein DL. Depression and end-of-life care for patients with cancer. Dialogues Clin Neurosci, 2011; 13:101–108.
345. Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, Pryor F, Boardman KD, et al. VACooperative Study 428 Group. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. Neurology, 2005; 64:1868-1873.
346. Roy T, Lloyd CE, Pouwer F, Holt RI, Sartorius N. Screening tools used for measuring depression among people with Type 1 and Type 2diabetes: a systematic review. Diabet Med, 2012; 29(2):164-75.

347. Ruble J, Matsuo H. Anticonvulsant-induced cutaneous reactions: incidence, mechanism and management. CNS Drugs, 1999; 12:215–36.
348. Rundfeldt C. The new anticonvulsant retigabine (D-23129) acts as an opener of K+ channels in neuronal cells. European Journal of Pharmacology, 1997; 336:243–249.
349. Ryan M, Adams AG, Larive LL. Hyponatremia and leukopenia associated with oxcarbazepine following carbamazepine therapy. Am J Health Syst Pharm, 2001; 58:1637–1639.
350. Salas-Puig J, Gil-Nagel A, Serratosa JM, Sanchez-Alvarez JC, Elices E, Villanueva V, et al. Self-reported memory problems in everyday activities in patients with epilepsy treated with antiepileptic drugs. Epilepsy and Behavior, 2009; 14:622–627.
351. Salinsky MC, Oken BS, Storzbach D, Dodrill CB. Assessment of CNS effects of antiepileptic drugs by using quantitative EEG measures. Epilepsia, 2003; 44:1042–1050.
352. Salinsky MC, Storzbach D. The Portland Neurotoxicity Scale: validation of a brief self-report measure of antiepileptic-drug-related neurotoxicity. Assessment, 2005; 12:107–117.
353. Salinsky MC, Storzbach D, Spencer DC, Oken BS, Landry T, Dodrill CB. Effects of topiramate and gabapentin on cognitive abilities in healthy volunteers. Neurology, 2005; 64:792–798.
354. Schachter SC. Depression and Epilepsy: Implications for AED trials. Epilepsy and Depressive Disorders. An Epilepsy & Behavior conference, Chicago, 2010; 525.
355. Schachter SC. Tiagabine. Epilepsia, 1999; 40(5): 17–22.
356. Schiller Y, Najjar Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history. Neurology, 2008; 70:54–65.
357. Schmitz B. Depression and mania in patients with epilepsy. Epilepsia, 2005; 46:45–49.
358. Schmitz B. Effects of antiepileptic drugs on mood and behavior. Epilepsia, 2006; 47(2):28–33.
359. Senol V, Soyuer F, Arman F, Ozt_rk A. Influence of fatigue, depression,and demographic, socioeconomic, and clinical variables on qualityof life of patients with epilepsy. Epilepsy Behav, 2007; 10:96–104.
360. Sheth, R.D. Metabolic concerns associated with antiepileptic medications. Neurology, 2004; 63:24-29.
361. Shorvon SD. Safety of topiramate: adverse events and relationships to dosing. Epilepsia, 1996; 37:18–22.
362. Sigel E, Luscher BP. A closer look at the high affinity benzodiazepine binding site on GABAA receptors. Current Topics in Medicinal Chemistry, 2011; 11:241–246.

363. Sillanpaa M, Haataja L, Shinnar S. Perceived impact of childhood –onset epilepsy on quality of life as an adult. Epilepsia, 2004; 45:971–77.
364. Silva TI, Ciconelli RM, Alonso NB, et al. Validity and reliability of the Portuguese version of the Quality of Life in Epilepsy inventory (QOLIE-31) for Brazil. Epilepsy Behav, 2007; 10:234–41.
365. Simms KM, Kortepeter C, Avigan M. Lamotrigine and aseptic meningitis. Neurology, 2012; 78:921–27.
366. Singh G, Driever PH, Sander JW. Cancer risk in people with epilepsy: the role of antiepileptic drugs. Brain, 2005; 128:7–17.
367. Smith BJ, St Louis, EK, Stern JM, Green C, Bramley T. Concerns with AED conversion: comparison of patient and physician perspectives. Curr. Neuropharmacol, 2009; 7:120-124.
368. Soh SE, Morris ME, McGinley JL. Determinants of health-related quality of life in Parkinson's disease: a systematic review. ParkinsonismRelat Disord, 2011; 17:1–9.
369. Souverein PC, Webb DJ, Weil JG, Van Staa TP, Egberts AC. Use of antiepileptic drugs and risk of fractures: case-control study among patients with epilepsy. Neurology, 2006; 66:1318–24.
370. Spina E, Perucca E, Levy RH. Predictability of metabolic antiepileptic drug interactions, in Antiepileptic Drugs: Combination Therapy and Interactions, 1st edn (eds. J.Majkowski, B. Bourgeois, P.N. Patsalos, and R.H. Mattson), Cambridge University Press, New York, NY, 2005; 57–92.
371. Stahl SM. Psychopharmacology of anticonvulsants: levetiracetam as a synaptic vesicle protein modulator. J Clin Psychiatry, 2004; 65:1162–1163.
372. Stavem K, Loge JH, Kaasa S. Health status of people with epilepsy compared with a general reference population. Epilepsia, 2000; 41:85–90.
373. Stefani A, Spadoni F, Bernardi G. Voltage-activated calcium channels: targets of antiepileptic drug therapy? Epilepsia, 1997; 38:959-65.
374. Steinhoff BJ. The pharmacologic and clinical profile of the new anticonvulsant felbamate: an overview. Fortschr Neurol Psychiatr, 1994; 62:379–388.
375. Stern JM, Labiner DM, Gilliam FG, Penovich PE, Onofrey M, Eagan CA, Holmes GL. More effective assessment of adverse effects and comorbidities in epilepsy: results of a Phase II communication study. Epilepsy Behav., 2011; 22(3):552-556.
376. Suurmeijer TPBM, Reuvekamp MF, Aldenkamp BP. Social functioning, psychological functioning, and quality of life in epilepsy. Epilepsia, 2001; 42:1160–1168.

377. Szaflarski JP, Sangha KS, Lindsell CJ, Shutter LA. Prospective, randomized, singleblinded comparative trial of intravenous levetiracetam versus phenytoin for seizure prophylaxis. Neurocrit Care, 2010; 12:165-172.
378. Szaflarski M, Meckler JM, Privitera MD, Szaflarski JP. Quality of life in medication-resistant epilepsy: the effects of patient's age, age at seizure onset, and disease duration. Epilepsy Behav, 2006; 8:547–551.
379. Tang FR, Bradford HF, Ling EA. Metabotropic glutamate receptors in the control of neuronal activity and as targets for development of anti-epileptogenic drugs. Curr Med Chem, 2009; 16:2189–2204.
380. Tatulian L, Delmas P, Abogadie FC, Brown DA. Activation of expressed KCNQ potassium currents and native neuronal M-type potassium currents by the anti-convulsant drug retigabine. The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience, 2001; 21:5535–5545.
381. Taverna S, Mantegazza M, Franceschetti S, Avanzini G. Valproate selectively reduces the persistent fraction of Na+ current in neocortical neurons. Epilepsy Res, 1998; 32:304–308.
382. Taylor CP, 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.
383. Taylor J, Jacoby A, Baker GA, Marson AG, Ring A, Whitehead M. Factors predictive of resilience and vulnerability in new-onset epilepsy. Epilepsia, 2011; 52:610–618.
384. Taylor RS, Sander JW, Taylor RJ, Baker GA. Predictors of health related quality of life and costs in adults with epilepsy: a systematic review. Epilepsia, 2011; 52(12):2168-80.
385. Theodor W. M. Assessment of adverse effects of antiepileptic drugs: The patient's view. Epileptology, 2013; 1(1):46-54.
386. Tolman JA, Faulkner MA. Vigabatrin: a comprehensive review of drug properties including clinical updates following recent FDA approval. Expert Opin Pharmacother, 2009; 10:3077–3089.
387. Tomson T. Non-compliance and Intractability of epilepsy. In: "Intractable Epilepsy" ed. by S.I. Johanessen, L. Gram, M. Sillanpaa and T. Tomson, Wightson Biomedical Publ. Ltd., 1995; 93-104.
388. Tomson T, Almkvist O, Nilsson BY, Svensson JO, Bertilsson L. Carbamazepine-10,11-epoxide in epilepsy. A pilot study. Arch Neurol, 1990; 47(8):888-92.

389. Tomson T, Battino D. The management of epilepsy in pregnancy. In Shorvon S, Pedley TA, eds. The blue books of neurology: the epilepsies 3. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009; 241-64.
390. Tomson T, Battino D., Bonizzoni E, et al., for the EURAP study group. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. Lancet Neurology, 2011; 10:609–11.
391. Tomson T, Perucca E, Battino D. Navigating toward fetal and maternal health: the challenge of treating epilepsy in pregnancy. Epilepsia, 2004; 45:1171–1175.
392. Torres X, Arroyo S, Araya S, de Pablo J. The Spanish version of the Quality-of-Life in Epilepsy Inventory (QOLIE-31): translation, validity and reliability. Epilepsia, 1999; 40:1299–304.
393. Towne AR, Garnett LK, Waterhouse EJ, Morton LD, DeLorenzo RJ. The use of topiramate in refractory status epilepticus. Neurology, 2003; 60:332-334.
394. Tracy JI, Dechant V, Sperling MR, Cho R, Glosser D. The association of mood with quality of life ratings in epilepsy. Neurology, 2007; 68:1101–1107.
395. Troupin AS. Dose-related adverse effects of anticonvulsants. Drug Safety, 1996; 14:299-328.
396. Tsiligianni I, Kocks J, Tzanakis N, Siafakas N, van der Molen T. Factors that influence disease-specific quality of life or health status in patients with COPD: a review and meta-analysis of Pearson correlations. Prim Care Respir J, 2011; 20:257–268.
397. Twyman RE, Rogers CJ, Macdonald RL. Differential regulation of gammaaminobutyric acid receptor channels by diazepam and phenobarbital. Ann Neurol, 1989; 25:213–220.
398. Ueda Y, Doi T, Nagatomo K, et al. Effect of levetiracetam on molecular regulation of hippocampal glutamate and GABA transporters in rats with chronic seizures induced by amygdalar FeCl3 injection. Brain Res, 2007; 1151: 55–61.
399. Uijl SG, Uiterwaal CS, Aldenkamp AP, Carpay JA, Doelman JC, Keizer K, VechtCJ, de Krom MC, van Donselaar CA: A cross-sectional study of subjective complaints in patients with epilepsy who seem to be well-controlled with anti-epileptic drugs. Seizure, 2006; 15:242–248.
400. Uijl SG, Uiterwaal CS, Aldenkamp AP, Carpay JA, Doelman JC, Keizer K, et al. Adjustment of treatment increases quality of life in patients with epilepsy: a randomized controlled pragmatic trial. European Journal of Neurology, 2009; 16:1173–1177.
401. Uijl SG, Uiterwaal CS, Aldenkamp AP, van Donselaar CA: Study to improve the treatment of epilepsy. Epilepsia, 2003; 44:8.
402. Ulbricht W. Sodium channel inactivation: molecular determinants and modulation. Physiol Rev, 2005; 85:1271–1301.

403. Van Hooft JA, Dougherty JJ, Endeman D, Nichols RA, Wadman WJ. Gabapentin inhibits presynaptic Ca(2+) influx and synaptic transmission in rat hippocampus and neocortex. European journal of Pharmacology, 2002; 449:221–228.
404. Velioglu SK, Boz C, Ozmenoglu M. The impact of migraine on epilepsy: a prospective prognosis study. Cephalalgia, 2005; 25:528–535
405. Velissaris SL, Wilson SJ, Newton MR, Berkovic SF, Saling MM. Cognitive complaints after a first seizure in adulthood: influence of psychological adjustment. Epilepsia, 2009; 50:1012–1021.
406. 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.
407. 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.
408. Vickrey BG, Hays RD, Rausch R, Sutherling WW, Engel J Jr, Brook RH. Quality of life of epilepsy surgery patients as compared with outpatients with hypertension, diabetes, heart disease, and/or depressive symptoms. Epilepsia, 1994; 35:597–607.
409. Villanueva V, Gil-Nagel A, Elices E, Serratosa JM, Sanchez-Alvarez JC, Carreno M, et al. Validation of the Spanish version of the Side Effect and Life Satisfaction Inventory in patients with epilepsy. Epilepsy and Behavior, 2009; 14:96–101
410. Viteva E., Zahariev Z. Depressivity, Anxiety and Quality of Life in Patients with Refractory Epilepsy. Folia Medica, 2009; 1:42-49
411. Wallace SJ. Myoclonus and epilepsy in childhood: a review of treatment with valproate, ethosuximide, lamotrigine and zonisamide. Epilepsy Res, 1998; 29:147–154.
412. Weintraub D, Buchsbaum R, Resor SR Jr, Hirsch LJ. Psychiatric and behavioral side effects of the newer antiepileptic drugs in adults with epilepsy. Epilepsy Behav, 2007; 10:105–110.
413. Whatley AD, DiIorio CK, Yeager K. Examining the relationships of depressive symptoms, stigma, social support and regimen-specific support on quality of life in adult patients with epilepsy. Health Educ Res, 2010; 25:575–584.
414. White HS. Comparative anticonvulsant and mechanistic profile of the established and newer antiepileptic drugs. Epilepsia, 1999; 40(5):2-10.
415. White HS., 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.

416. White JR, Walczak TS, Marino SE, Beniak TE,Leppik IE, Birnbaum AK. Zonisamide discontinuation due to psychiatric and cognitive adverse events: a case-control study. Neurology, 2010; 75:513–18.
417. Whitlow, R.D., Sacher, A., Loo, D.D. et al. The anticonvulsant valproate increases the turnover rate of gamma-aminobutyric acid transporters. J Biol Chem, 2003; 278:17716–17726.
418. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology and Nordic Council on Medicine. Guidelines for Defined Daily Doses. Oslo: WHO, 1993.
419. WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology and Nordic Council on Medicines. Guidelines for DDD and ATC classification. Oslo: WHO, 1996.
420. Wieshmann UC, Tan GM, Baker G. Self-reported symptoms in patients on antiepileptic drugs in monotherapy. Acta Neurologica Scandinavica, 2011; 124:355–358.
421. Wild JM, Ahn HS, Baulac M, et al. Vigabatrin and epilepsy: lessons learned. Epilepsia, 2007; 48:1318–27.
422. Wild JM, 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.
423. Willmore LJ, Abelson MB, Ben-Menachem E, et al. Vigabatrin: 2008 update. Epilepsia, 2009; 50:163–173.
424. Wittchen HU. Generalized anxiety disorder: prevalence, burden and cost to society. Depression and Anxiety, 2002; 6:162-171.
425. World Health Organization. Definition of health. April 7, 1948. http://www.who.int/about/definition/en/print.html (accessed June 22, 2012).
426. Wu Y, Wang W, Richerson GB. Vigabatrin induces tonic inhibition via GABA transporter reversal without increasing vesicular GABA release. Journal of Neurophysiology. 2003; 89:2021–2034.
427. Wuttke TV, Lerche H. Novel. Anticonvulsant Drugs Targeting Voltage-Dependent Ion Channels. Expert Opinion on Investigational Drugs, 2006; 15:1167–1177
428. Yeager KA, Dilorio C, Shafer O, McCarty F, Letz R, Henry T, Schomer DL. The complexity of treatments for persons with epilepsy. Epilepsy Behav, 2005; 7:679-86.
429. Yue L, Yu PM, Zhao DH, et al. Determinants of quality of life in people with epilepsy and their gender differences. Epilepsy Behav, 2011; 22:692–96.

430. 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: Wiley-Blackwell, 2009; 289-300.
431. Zaccara G, Franciota D, Perucca E. Idiosyncratic adverse reactions to antiepileptic drugs. Epilepsia, 2007; 48:1223–44.
432. Zaccara G, Gangemi PF, Cincotta M. Central nervous system adverse effects of new antiepileptic drugs: a meta-analysis of placebo-controlled studies. Seizure, 2008; 17:405–421.
433. Zhao Y, Wu H, Li J, Dong Y, Liang J, Zhu J, Chen B, Li J. Quality of life and related factors in adult patients with epilepsy in China. Epilepsy & Behavior, 2011; 22(2):376–379.

.

СПИСЪК НА ПУБЛИКАЦИИТЕ И НАУЧНИТЕ СЪОБЩЕНИЯ СВЪРЗАНИ С ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Публикации

1. Ганева, Г., Кузманова, Р., Димова, Д. Класически и съвременни антиепилептични медикаменти – избор при лечението на епилепсията. Епилепсията днес, 2006, 1, 37-43.
2. Ганева, Г., Димова, Д., Кузманова, Р., Георгиева, А. Ранен терапевтичен отговор на Levetiracetam /Keppra/ припациенти с резистентна епилепсия. Епилепсията днес, 2006, 4, 32-41.
3. Ганева, Г., Димова, Д., Кузманова, Р., Рашева, М., Стаменова, П. Клинични и ЕЕГ резултати при дълговременна допълваща терапия с Levetiracetam (Keppra) на пациенти с парциална епилепсия. Епилепсията днес, 2007, 1, 34-41.
4. Рашева, М., Кузманова, Р., Колева, Н. Ефикасност и безопасност на Lacosamide като добавъчна терапия при пациенти с медикаментозно резистентни парциални епилепсии. Българска неврология, 2012, 13, 3, 16-21.
5. Кузманова, Р., Стефанова, И. Странични ефекти на антиепилептичните медикаменти. MEDINFO, 2013, 7, 31-33.
6. Кузманова Р. Нежелани лекарствени ефекти при прием на антиепилептични медикаменти и качество на живот на пациенти с епилепсия. Двигателни нарушения, 2014, 11, 2, 5-12.
7. Кузманова Р. Основни механизми на действие на антиепилептичните медикаменти. Cephalgia, 2014, 16, 1, 47-55.
8. Kuzmanova, R., Stefanova, I., Velcheva I., Stambolieva, K. Translation, adaptation and validation of the Bulgarian version of the SIDAED questionnaire. Journal of Biomedical & Clinical Research. 2015; 8: 1.
9. Kuzmanova, R., Stefanova, I., Velcheva I., Stambolieva, K. Translation, cross-cultural adaptation and validation of the Bulgarian version of the Liverpool adverse event profile. Epilepsy & Behavior, 2014; 39:88-91.

Участия и научни съобщения

1. G. Ganeva, R. Kuzmanova, D. Dimova. „Efficacy of valproate in the treatment of epilepsy", poster, 1st EFNS Congress, Marseille, France, 9-14 September 1995.
2. Г. Ганева, Р. Кузманова, Д. Димова, Д. Даскалов. „Лечение на епилепсия с депо карбамазепинови препарати“, постер, Национална конференция „Съвременни аспекти в лечението на епилепсията“, Варна, Май, 1995.
3. R. Kuzmanova, G. Ganeva, D. Dimova. „Adverse effects of antiepileptic drugs“, poster 3th EFNS Regional Meeting, Prague, Czech Republic, 4-8 June 1997.
4. D. Dimova, G. Ganeva, R. Kuzmanova. „Clinical efficacy of Lamictal“, poster 4th EFNS Congress, Lisbon, Portugal, 7-11 September 1999.
5. G. Ganeva, R. Kuzmanova, K. Maximov. „Topiramate therapy in patients with complex partial seizures“, poster, 5th EFNS Congress, Copenhagen, Denmark, 14-18 October 2000.
6. И. Стефанова, Г. Ганева, Р. Кузманова, Д. Димова. „Ефективност на Oxcarbazepine при пациенти с епилепсия в напреднала възраст“, постер, X Юбилеен конгрес по неврология, София, 7-9 Юни, 2007.
7. G. Ganeva, D. Dimova, R. Kuzmanova, M. Rasheva, P, Stamenova. „Clinical and EEG results of Levetiracetam long-term therapy in adults with epilepsy“, poster 10th EFNS Congress, Glasgow, UK, 2-5 September, 2006.
8. И. Стефанова, Г. Ганева, Р. Кузманова, Д. Димова, “Gabitril (Tiagabine) при лечение на епилепсия “, постер, XI Национален конгрес по Неврология, 14-16 Май, 2009.
9. 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.
10. Р. Кузманова, И. Стефанова, П. Колев, И. Велчева, „Клинична ефикасност и поносимост при монотерапия с карбамазепин и валпроати – корелация с ЕЕГ промените и серумните концентрации на медикаментите”, постер, Национална конференция по неврология с международно участие, Златни Пясъци, 12-15 Юни, 2014.

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 честотата на изява, вида и степента на изразеност на страничните ефекти от провежданото антиепилептично лечение при лица с установена епилепсия.

Ход на изследването

Ще бъдат изследвани общо 150 пациента с доказана епилепсия с различен вид на изява и степен на повлияване на епилептичните пристъпи, 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. Всеки пациент ще попълни 2 въпросника за оценка вида и степента на изразеност на странични ефекти от провежданото антиепилептично лечение, въпросник за качество на живот на болни с епилепсия, болнична скала за тревожност и депресивност. 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 честотата на изява, вида и степента на изразеност на страничните ефекти от провежданото антиепилептично лечение при лица с установена епилепсия.

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…….
/ име, фамилия/ /дд-мм-гг/

Съм съгласен/а да участвам в описаното по-горе изследване.
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:……..
ЕЕГ /дата, антиепилепично лечение/…….
Невроизобразяващи методи:……
Огнищна неврологична симптоматика…….

Антиепилептично лечение:

Настоящо лечение:

- вид и брой на АЕМ:……
- дневна доза на АЕМ:…….. серумно ниво…….
- наличие на странични ефекти при настоящото лечение:……..
    - вид……..
    - влияние върху възможността за достигане на необходимата дневна доза……..
    - значение при спазване на определения дозов режим /съдействие на пациента/……..
    - отклонение в лабораторни показатели……..

Приемани в миналото АЕМ:

- вид, брой, дневна доза:……..
  …….
  ……..
  ……
- причина за промяна на лечението: неповлияване на пристъпите, странични ефекти, други……
- наличие на странични ефекти при предишно лечение:……..
    - вид……..
    - влияние върху възможността за достигане на необходимата дневна доза……..
    - значение при спазване на определения дозов режим /съдействие на пациента/……..
    - значение за смяна на лечението……...
    - отклонение в лабораторни показатели…….

Минали и придружаващи заболявания:
Вредни навици:

Приложение №3

LAEP - ЛИВЪРПУЛСКИ ПРОФИЛ НА НЕЖЕЛАНИ СЪБИТИЯ

За период от 6 месеца колко генерализирани тонично-клонични припадъци (големи епилептични припадъци) сте имали?

За период от 6 месеца колко неконвулсивни припадъци (парциални припадъци, абсанси, малки епилептични припадъци) сте имали?

Ако знаете, моля, впишете дали Вашите припадъци са класифицирани като генерализирани или парциални _____

Моля, впишете Вашето лечение, включително наименование и дневна доза.
_____

През последните четири седмици имали ли сте някой от проблемите, изброени по-долу?
За всяка точка, ако винаги или често е било проблем, оградете с кръгче 4. Ако понякога е било проблем, оградете с кръгче 3 и така нататък.
Моля, уверете се, че сте отговорили на всяка точка.

		Винаги или често е било проблем	Понякога е било проблем	Рядко е било проблем	Никога не е било проблем
1.	нестабилност	4	3	2	1
2.	уморяемост	4	3	2	1
3.	безпокойство	4	3	2	1
4.	чувства на гняв или агресия към другите	4	3	2	1
5.	нервност и/или възбуда	4	3	2	1
6.	главоболие	4	3	2	1
7.	косопад	4	3	2	1
8.	проблеми с кожата (напр. акне, обрив)	4	3	2	1
9.	двойно или замъглено зрение	4	3	2	1
10.	стомашно разстройство	4	3	2	1
11.	затруднена концентрация	4	3	2	1
12.	проблеми с устата или венците	4	3	2	1
13.	треперене на ръцете	4	3	2	1
14.	наддаване на тегло	4	3	2	1
15.	замаяност	4	3	2	1
16.	сънливост	4	3	2	1
17.	депресия	4	3	2	1
18.	проблеми с паметта	4	3	2	1
19.	нарушение на съня	4	3	2	1
20.	някакъв друг проблем (моля, избройте в предоставеното място по-долу и оградете с кръгче съответното число, за да посочите Вашия отговор)				
		4	3	2	1
		4	3	2	1
		4	3	2	1

Приложение №4

SIDAED - Оценка на нежеланите ефекти на антиепилептичните медикаменти - списък на субективните оплаквания

		няма проблем	лек проблем	умерен проблем	сериозен проблем
1	Имам проблеми с венците си	0	1	2	3
2	Загубих тегло (отслабнах)	0	1	2	3
3	Изпитвам трудности при запомнянето на имена	0	1	2	3
4	Често се чувствам сънлив(а) и ми се спи	0	1	2	3
5	Понякога трябва да се държа за нещо, за да не падна	0	1	2	3
6	Забравям всякакви неща, като например уговорени срещи	0	1	2	3
7	Трудно ми е да се концентрирам	0	1	2	3
8	Изморявам се лесно и имам малко енергия	0	1	2	3
9	Лесно ставам агресивен(на)	0	1	2	3
10	Мога да се концентрирам върху нещо само за кратки периоди от време	0	1	2	3
11	Постоянно се блъскам в маси, каси на врати и др.	0	1	2	3
12	Чувствам се развълнуван(а) и неспокоен(йна)	0	1	2	3
13	Забелязвам, че реакцията ми към другите е забавена	0	1	2	3
14	Не мога да се концентрирам върху едно и също нещо за дълги периоди от време	0	1	2	3
15	Забелязвам че говорът ми е забавен	0	1	2	3
16	Постоянно се чувствам под напрежение и съм раздразним(а)	0	1	2	3
17	Често страдам от пристъпи на световъртеж	0	1	2	3
18	Имам намален апетит	0	1	2	3
19	Менструалният ми цикъл е нередовен	0	1	2	3
20	Забелязвам, че понякога ми е трудно да се изразявам	0	1	2	3
21	Често ми се гади	0	1	2	3
22	Тревожа се по цял ден	0	1	2	3
23	Често страдам от диария	0	1	2	3
24	Ръцете ми треперят през цялото време	0	1	2	3
25	Имам повишено слюноотделяне	0	1	2	3
26	Често страдам от двойно виждане	0	1	2	3

27	Страдам от кожни обриви или други кожни проблеми	0	1	2	3
28	Наддадох на тегло (напълнях)	0	1	2	3
29	Мисля по-бавно, отколкото преди	0	1	2	3
30	Лесно се дразня	0	1	2	3
31	Чувствам се депресиран и нещастен	0	1	2	3
32	Често изхождането ми по голяма нужда е трудно	0	1	2	3
33	Трудно ми е да намеря точните думи	0	1	2	3
34	Ставам все по-малко и по-малко активен(на)	0	1	2	3
35	Не мога да заспя и често лежа буден(на)	0	1	2	3
36	Аз съм по-рядко в настроение за секс	0	1	2	3
37	Понякога не мога да върша нищо поради главоболие	0	1	2	3
38	Страдам от косопад	0	1	2	3
39	Зрението ми е замъглено	0	1	2	3
40	Растежът на косата ми се е увеличил	0	1	2	3
41	Когато искам да вдигна нещо, ръцете ми започват да треперят	0	1	2	3
42	Не се чувствам способен(на) да изпълнявам нормално ежедневните си дейности	0	1	2	3
43	Често страдам от главоболие	0	1	2	3
44	Сексът ми доставя по-малко удоволствие	0	1	2	3
45	Често страдам от разстройство на стомаха	0	1	2	3
46	Често се чувствам замаян(а)	0	1	2	3

Тежестта беше посочена като: никакъв проблем/лек/умерен/сериозен проблем.

SIDAED въпросите по категории

Категория	**Включени въпроси**
Общо ЦНС	4, 8, 14, 42
Поведение (повишена раздразнителност)	9, 12, 16, 30
Депресивни симптоми	22, 31, 34, 35
Когнитивна функция	3, 6, 7, 10, 13, 15, 20, 29, 33
Двигателни нарушения и координация	5, 11, 17, 24, 41, 46
Оплаквания от зрението	26, 39
Главоболие	37, 43
Козметични и дерматологични оплаквания	1, 25, 27, 38, 40, 45

Категория	Включени въпроси
Стомашно-чревни оплаквания	2, 18, 21, 23, 28, 32
Сексуалност и менструация	19, 36, 44

Приложение №5

SIDAED-BG - Оценка на нежеланите ефекти на антиепилептичните медикаменти - списък на субективните оплаквания

		няма проблем	лек проблем	умерен проблем	сериозен проблем
1	Имам проблеми с венците си	0	1	2	3
2	Загубих тегло (отслабнах)	0	1	2	3
3	Изпитвам трудности при запомнянето на имена	0	1	2	3
4	Често се чувствам сънлив(а) и ми се спи	0	1	2	3
5	Понякога трябва да се държа за нещо, за да не падна	0	1	2	3
6	Забравям всякакви неща, като например уговорени срещи	0	1	2	3
7	Трудно ми е да се концентрирам	0	1	2	3
8	Изморявам се лесно и имам малко енергия	0	1	2	3
9	Лесно ставам агресивен(на)	0	1	2	3
10	Мога да се концентрирам върху нещо само за кратки периоди от време	0	1	2	3
11	Постоянно се блъскам в маси, каси на врати и др.	0	1	2	3
12	Чувствам се развълнуван(а) и неспокоен(йна)	0	1	2	3
13	Забелязвам, че реакцията ми към другите е забавена	0	1	2	3
14	Не мога да се концентрирам върху едно и също нещо за дълги периоди от време	0	1	2	3
15	Забелязвам че говорът ми е забавен	0	1	2	3
16	Постоянно се чувствам под напрежение и съм раздразним(а)	0	1	2	3
17	Често страдам от пристъпи на световъртеж	0	1	2	3
18	Имам намален апетит	0	1	2	3
19	Забелязвам, че понякога ми е трудно да се изразявам	0	1	2	3
20	Често ми се гади	0	1	2	3
21	Тревожа се по цял ден	0	1	2	3
22	Често страдам от диария	0	1	2	3
23	Ръцете ми треперят през цялото време	0	1	2	3

24	Имам повишено слюноотделяне	0	1	2	3
25	Често страдам от двойно виждане	0	1	2	3
26	Страдам от кожни обриви или други кожни проблеми	0	1	2	3
27	Наддадох на тегло (напълнях)	0	1	2	3
28	Мисля по-бавно, отколкото преди	0	1	2	3
29	Лесно се дразня	0	1	2	3
30	Чувствам се депресиран и нещастен	0	1	2	3
31	Често изхождането ми по голяма нужда е трудно	0	1	2	3
32	Трудно ми е да намеря точните думи	0	1	2	3
33	Ставам все по-малко и по-малко активен(на)	0	1	2	3
34	Не мога да заспя и често лежа буден(на)	0	1	2	3
35	Понякога не мога да върша нищо поради главоболие	0	1	2	3
36	Страдам от косопад	0	1	2	3
37	Зрението ми е замъглено	0	1	2	3
38	Растежът на косата ми се е увеличил	0	1	2	3
39	Когато искам да вдигна нещо, ръцете ми започват да треперят	0	1	2	3
40	Не се чувствам способен(на) да изпълнявам нормално ежедневните си дейности	0	1	2	3
41	Често страдам от главоболие	0	1	2	3
42	Често страдам от разстройство на стомаха	0	1	2	3
43	Често се чувствам замаян(а)	0	1	2	3

Тежестта беше посочена като: никакъв проблем/лек/умерен/сериозен проблем.

SIDAED-BG въпросите по категории

Категория	**Включени въпроси**
Общо ЦНС	4, 8, 14, 40
Поведение (повишена раздразнителност)	9, 12, 16, 29
Депресивни симптоми	21, 30, 33, 34
Когнитивна функция	3, 6, 7, 10, 13, 15, 19, 28, 32
Двигателни нарушения и координация	5, 11, 17, 23, 39, 43
Оплаквания от зрението	25, 37
Главоболие	35, 41
Козметични и дерматологични оплаквания	1, 24, 26, 36, 38
Стомашно-чревни оплаквания	2, 18, 20, 22, 27, 31,42

Приложение №6

ВЪПРОСНИК ЗА ОЦЕНКА КАЧЕСТВОТО НА ЖИВОТ НА ПАЦИЕНТИ С ЕПИЛЕПСИЯ (QOLIE-89)

Дата:
Име на пациента:
№ на пациента:
Пол:
Дата на раждане:

Тази анкета събира информация за здравословното Ви състояние и ежедневните Ви занимания. Отговорете на всеки въпрос, като заградите съответната цифра (1, 2, 3…).

Ако не сте сигурен (сигурна) как да отговорите на даден въпрос, отговорете доколкото можете и напишете коментар или обяснение в полето.

Не се притеснявайте да потърдите помощ от друг човек за разчитане или попълване на формуляра.

1. Най-общо бихте ли да казали, че Вашето здраве е**:**

отлично	1
много добро	2
добро	3
не много добро	4
лошо	5

2. Как бихте оценили качеството си на живот като цяло?
(*Заградете 1 от цифрите в долната скала?)*



10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0

Възможно най-добро качество на живот — Възможно най-лошо качество на живот

3. В сравнение с отпреди 1 година, как бихте оценили здравословното си състояние **сега**?

Много по-добро в сравнение с преди 1 г.	1
По-добро	2
Горе-долу същото	3
По-лошо	4
Много по-лошо	5

4-13. Следващите въпроси се отнасят до дейности, с които бихте могли да се справите в един обикновен ден. **Здравословното Ви състояние** ограничава ли Ви в тези дейности? Ако да, **до каква степен**?

(Заградете по една цифра на всеки ред)

	Да, ограничава ме в голяма степен	Да, ограничава ме в малка степен	Не
4. Енергични дейности, като тичане, вдигане на тежести, интензивно спортуване	1	2	3
5. Умерено тежки дейности – преместване на маса, чистене с прахосмукачка, боулинг, голф	1	2	3
6. Вдигане или пренасяне на покупки	1	2	3
7. Изкачване на няколко етажа стълби	1	2	3
8. Изкачване на 1 етаж стълби	1	2	3
9. Навеждане, коленичене	1	2	3
10. Вървене повече от 1,5 км	1	2	3
11. Преминаване на няколко пресечки	1	2	3

12. Преминаване на 1 пресечка	1	2	3
13. Къпане обличане	1	2	3

Следващите няколко въпроса се отнасят до обичайни ежедневни дейности като професионални ангажименти, грижи за дома, деца, ходене на училище, доброволна работа, участие в обществени занимания.

14-18. През последните 4 седмици **имали ли сте някоя от следващите трудности при извършване на ежедневните си дейности** като резултат от проблеми с физическото Ви здраве**? Моля отговорете с** ДА или НЕ, **като заградите съответно 1 или 2.**

	ДА	НЕ
14. По-бавно извършване на различни дейности	1	2
15. Постигане на по-малко от желаното	1	2
16. Ограничение във вида работа или извършвани дейности	1	2
17.Трудности с изпълнението на работата или различните дейности, напр. необходими са повече усилия	1	2
18. По-невнимателно изпълнение на работата или различните дейности	1	2

19-23. През последните 4 седмици имали ли сте някоя от следващите трудности при извършване на ежеднените си дейности **като резултат от емоционални проблеми** /като например тревожност или депресия? Моля отговорете с **ДА или НЕ,** като заградите съответно 1 или 2.

	ДА	НЕ
19. По-бавно извършване на различни дейности	1	2
20. Постигане на по-малко от желаното	1	2
21. Ограничение във вида работа или извършвани дейности	1	2
22.Трудности с изпълнението на работата или различните дейности, напр. необходими са повече усилия	1	2
23. По-невнимателно изпълнение на работата или различните дейности	1	2

24. Изпитвали ли сте **физическа болка** през **последните 4 седмици**?

Не 1
Много слаба 2
Слаба 3
Умерена 4
Силна 5
Много силна 6

25. През последните 4 седмици до каква степен **болката** затрудняваше работата Ви /вкл. работа в и извън дома/?

Изобщо не 1
Малко 2
Умерено 3
Доста 4
Много 5

26. През последните 4 седмици до каква степен физическото Ви здраве или емоционалните проблеми оказваха влияние върху нормалните социални дейности със семейството, приятели, съседи, компании?

Изобщо не 1
Малко 2
Умерено 3
Доста 4
Много 5

27-35. Тези въпроси се отнасят до това как сте се **чувствали през последните 4 седмици**. За всеки въпрос посочете отговора, който в най-голяма степен отговаря на това как сте се чувствали. *(Заградете по една цифра на всеки ред)*

Каква част от времето **през последните 4 седмици**…

	През цялото време	По-голяма част от времето	Доста често	Понякога	Малка част от времето	Никога
27. се чувствахте бодър (бодра)?	1	2	3	4	5	6
28. бяхте много изнервен (а) ?	1	2	3	4	5	6

29. се чувствахте в такава дълбока дупка, че нищо да не е в състояние да Ви развесели?	1	2	3	4	5	6
30. се чувствахте спокоен (спокойна)?	1	2	3	4	5	6
31. имахте много енергия?	1	2	3	4	5	6
32.се чувствахте унил (а) и меланхоличен (меланхолична)?	1	2	3	4	5	6
33. се чувствахте се изтощен (а)?	1	2	3	4	5	6
34. бяхте весел (а)?	1	2	3	4	5	6
35. се чувствахте изморен (а)?	1	2	3	4	5	6

36-43. Каква част от времето през **последните 4 седмици**…

(Заградете по една цифра на всеки ред)

	През цялото време	По-голяма част от времето	Доста често	Понякога	Малка част от времето	Никога
36. епилепсията ограничаваше социалните Ви дейности (посещаване на приятели или близки роднини)?	1	2	3	4	5	6
37. имахте проблеми с концентрацията и мисленето?	1	2	3	4	5	6
38. имахте проблеми с продължително задържане на вниманието върху занимания?	1	2	3	4	5	6
39. бяхте обезкуражен (а) от проблеми, свързани със здравето Ви?	1	2	3	4	5	6
40. се притеснявахте , че ще получите пристъп?	1	2	3	4	5	6
41. Ви е било трудно да разсъждавате и да решавате проблеми (като например планиране, вземане на решения, научаване на нови неща)?	1	2	3	4	5	6
42. бяхте обезкуражен от свързаните с епилепсията проблеми?	1	2	3	4	5	6
43. физическото ви здраве или емоционалните ви проблеми оказваха влияние върху социалните Ви дейности (посещаване на приятели, роднини)?	1	2	3	4	5	6

44-48. Моля, изберете отговора, който най-добре определя колко **вярно или грешно** е всяко от следващите твърдения за Вас.

(Заградете по една цифра на всеки ред)

	Определено вярно	По-скоро вярно	Не съм сигурен, сигурна	По-скоро грешно	Определено грешно
44. Изглежда, че се разболявам от всяка болест по-лесно от другите хора.	1	2	3	4	5
45. Здрав (а) съм, колкото всички останали мои познати.	1	2	3	4	5
46. Очаквам здравето ми да се влоши.	1	2	3	4	5
47. Здравето ми е отлично.	1	2	3	4	5
48. Винаги се заразявам, когато около мен има болни хора.	1	2	3	4	5

49. Какво беше качеството Ви на живот през последните 4 седмици (т.е. как вървяха нещата при Вас) ?

Много добре: едва ли би могло да е по-добре – 1

Доста добре – 2
По равно добре и зле – 3
Доста зле – 4
Много зле: едва ли би могло да е по-зле - 5

Следващият въпрос е относно **паметта**

	Да, много	Да, поня-кога	Малко	Не
50. В последните 4 седмици имали ли сте проблеми с паметта?	1	2	3	4

51-54: Оградете 1 цифра за това **колко често през последните 4 седмици** сте имали проблеми със запомнянето или **колко често** тези проблеми са оказвали влияние върху нормалната Ви работа или начин на живот.

(Заградете по една цифра на всеки ред)

	През цялото време	По-го-ляма част от времето	Често	Поня-кога	Рядко	Никога
51. Спомняне на имена на хора ?	1	2	3	4	5	6
52. Спомняне къде сте оставил (а) някои неща ?	1	2	3	4	5	6
53. Спомняне на неща, които са Ви казали хората ?	1	2	3	4	5	6
54. Спомняне на неща, които сте прочел (а) преди часове или дни ?	1	2	3	4	5	6

55-59: Следващите въпроси се отнасят до **езиковите** проблеми, които може би имате. Оградете 1 цифра за това **колко често** имате подобни проблеми или колко **често** те оказват влияние върху нормалната работа или начин на живот

(Заградете по една цифра на всеки ред)

	През цялото време	По-голяма част от вре-мето	Често	Поня-кога	Рядко	Никога
55. Намиране на правилната дума ?	1	2	3	4	5	6
56. Разбиране на думите на другите ?	1	2	3	4	5	6
57. Разбиране на указания?	1	2	3	4	5	6
58. Разбиране на проче-теното ?	1	2	3	4	5	6
59. Писане ?	1	2	3	4	5	6

` **60-64:** Следващите въпроси се отнасят до проблеми с **концентрацията**, които може би имате. Оградете 1 цифра на всеки ред за това **колко често** имате подобни проблеми или колко **често** те оказват влияние върху нормалната работа или начин на живот.

	През цялото време	По-голяма част от времето	Често	Поня-кога	Рядко	Никога
60.Концентриране върху разговори ?	1	2	3	4	5	6
61.Концентриране върху задача или работа ?	1	2	3	4	5	6
62.Концентриране върху дадено четиво ?	1	2	3	4	5	6
63.Концентриране върху извършването на една	1	2	3	4	5	6

единствена дейност ?						
64.Колко често усещате, че реагирате бавно за казани или извършвани неща ?	1	2	3	4	5	6

65-68: Следващите въпроси се отнасят до проблеми, които може би срещате при определени занимания. Каква част от времето **през последните 4 седмици** Вашата епилепсия или лекарство притив епилепсия са причинили трудности при…

(Заградете по една цифра на всеки ред)

	Определено много често	Често	Понякога	Рядко	Никога
65. работата ?	1	2	3	4	5
66. приятелства и романтични връзки ?	1	2	3	4	5
67. занимания през свободното време (хобита, излизания) ?	1	2	3	4	5
68. шофиране ?	1	2	3	4	5

69-73: Следващите въпроси са за това какво **усещате** във връзка с Вашите **пристъпи**

	Много	До известна степен	Малко	Изобщо не се страхувам
69. Доколко се страхувате, че ще получите пристъп през следващия месец?	1	2	3	4

	Много	Понякога	Изобщо не се притеснявам
70. Притеснявате ли се, че може да се нараните по време на пристъп?	1	2	3

	Много	До известна степен	Не много	Изобщо не се притеснявам
71. Притеснявате ли се от неудобството или други социални проблеми, които ще имате, ако получите пристъп следващия месец?	1	2	3	4
72. Притеснявате ли се, че лекарствата, които пиете, ще ви навредят, ако ги взимате дълго време?	1	2	3	4

	Много зле	Не много добре	Средно	Добре	Много добре
73. Как се справяте със сложни проекти, изискващи организация или планиране?	1	2	3	4	5

74-80: За всеки от тези **проблеми** оградете 1 цифра за това до**колко Ви** притесняват по скала от 1 до 5, където 1 = не ме притесняват изобщо, а 5 = много ме притесняват.

74. пристъпите ?	1	2	3	4	5
75. проблемите с паметта ?	1	2	3	4	5
76. ограниченията за шофиране ?	1	2	3	4	5
77. ограниченията Ви при работа ?	1	2	3	4	5
78. ограничения в социалните Ви контакти ?	1	2	3	4	5
79. ефектите на лекарствата за епилепсия върху физическото Ви състояние ?	1	2	3	4	5
80. ефектите на лекарствата за епилепсия върху психологическото Ви състояние ?	1	2	3	4	5

81-83: В зависимост от **удовлетвореността Ви от семейството и социалния Ви живот**, оградете съответната цифра на всеки ред:

	Слаба	Средна	Добра	Много добра	Отлич-на
81. Близостта със семейството Ви и/или	1	2	3	4	5

приятелите Ви					
82. Подкрепата и разбирането между членовете на семейството Ви или от страна на приятелите Ви	1	2	3	4	5
83. Обсъждането на проблемите с Вашето семейство и приятелите Ви	1	2	3	4	5

84-88: В зависимост от удовлетвореността **Ви от семейството и социалния живот** заградете съответната цифра на всеки ред:

	Много удовле-творен (а)	До из-вестна степен удовле-творен (а)	Нито удовле-творен (а), нито не-удовлетворе н (а)	До известна степен неудов-летво-рен (а)	Много неудовле-творен (а)
84. Като цяло, доколко бяхте удовлетворен (а) от сексуалните си взаимоотношения **през последните 4 седмици**?	1	2	3	4	5
	Много по-ограничени	По-ограничени до известна степен	Същите	По-малко ограничени	Много по-малко ограничени
85. Доколко са ограничени социалните Ви дейности в сравнение с Ваши връстници поради епилепсията или свързани с нея проблеми?	1	2	3	4	5
	Да, колкото бих искал	Да, достатъчно	Да, донякъде	Да, малко	Не, никой
86. **През последните 4 седмици** имаше ли някой, който да Ви помогне, в случай че се нуждаете и искате помощ?	1	2	3	4	5

	През цялото време	Много често	Често	Понякога	Рядко	Никога
87. Колко често през **последните 4 седмици** се чувствахте изоставен (а)?	1	2	3	4	5	6
	Винаги	Много често	Често	Понякога	Почти никога	Никога
88. **През последните 4 седмици** колко често се чувствахте изолиран (а) от останалите?	1	2	3	4	5	6

89. Колко добро или лошо е според Вас здравословното Ви състояние?

Върху долната скалата най-доброто здравословно състояние, което човек може да си представи, е 100, а най-лошото – нула (0). Моля, посочете как оценявате здравословното си състояние, като заградите 1 цифра върху скалата. **Когато отговаряте на този въпрос, моля вземете под внимание епилепсията си като за част от Вашето здравословно състояние.**

Възможно най-добро здравословно състояние

100
90
80

70
60
50
40
30
20
10
0

Възможно най-лошо здравословно състояние

Коментари

Табл. 1. Изчисляване на оценките от подскалите на QOLIE-89

Подскала/ № въпрос		**Отговор**						**Субсумарна оценка**	**Крайна оценка /0-100/**
		1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**		
Перцепции за здраве	1	100	75	50	25	0	-		
	44	0	25	50	75	100	-		
	45	100	75	50	25	0	-		
	46	0	25	50	75	100	-		
	47	100	75	50	25	0	-		
	48	0	25	50	75	100	-		
								СУМАРНА ОЦЕНКА	/ 6
Цялостно КЖ	2	Отговорът се умножава по 10							
	49	100	75	50	25	0	-		
								СУМАРНА ОЦЕНКА	/2
Физически функции	4	0	50	100	-	-	-		
	5	0	50	100	-	-	-		
	6	0	50	100	-	-	-		
	7	0	50	100	-	-	-		
	8	0	50	100	-	-	-		
	9	0	50	100	-	-	-		
	10	0	50	100	-	-	-		
	11	0	50	100	-	-	-		
	12	0	50	100	-	-	-		
	13	0	50	100	-	-	-		
								СУМАРНА ОЦЕНКА	/ 10
Физически ограничения	14	0	100	-	-	-	-		
	15	0	100	-	-	-	-		

	16	0	100	-	-	-	-
	17	0	100	-	-	-	-
	18	0	100	-	-	-	-
						СУМАРНА ОЦЕНКА	/ 5
Емоционални ограничения	19	0	100	-	-	-	-
	20	0	100	-	-	-	-
	21	0	100	-	-	-	-
	22	0	100	-	-	-	-
	23	0	100	-	-	-	-
						СУМАРНА ОЦЕНКА	/ 5
Болка	24	100	80	60	40	20	0
	25	100	75	50	25	0	-
						СУМАРНА ОЦЕНКА	/2
Работа/шофиране/ социална функция	26	100	75	50	25	0	-
	36	0	20	40	60	80	100
	43	0	20	40	60	80	100
	65	0	25	50	75	100	-
	66	0	25	50	75	100	-
	67	0	25	50	75	100	-
	68	0	25	50	75	100	-
	76	100	75	50	25	0	-
	77	100	75	50	25	0	-
	78	100	75	50	25	0	-
	85	0	25	50	75	100	-
						СУМАРНА ОЦЕНКА	/11
Енергия/умора	27	100	80	60	40	20	0
	31	100	80	60	40	20	0
	33	0	20	40	60	80	100
	35	0	20	40	60	80	100
						СУМАРНА ОЦЕНКА	/4
Емоционално благополучие	28	0	20	40	60	80	100
	29	0	20	40	60	80	100
	30	100	80	60	40	20	0

	32	0	20	40	60	80	100	
	34	100	80	60	40	20	0	
							СУМАРНА ОЦЕНКА	/5
Внимание/ концентрация	37	0	20	40	60	80	100	
	38	0	20	40	60	80	100	
	41	0	20	40	60	80	100	
	60	0	20	40	60	80	100	
	61	0	20	40	60	80	100	
	62	0	20	40	60	80	100	
	63	0	20	40	60	80	100	
	64	0	20	40	60	80	100	
	73	0	25	50	75	100	-	
							СУМАРНА ОЦЕНКА	/9
Обезкуражаване за здравето	39	0	20	40	60	80	100	
	42	0	20	40	60	80	100	
							СУМАРНА ОЦЕНКА	/2
Притеснения за пристъпите	40	0	20	40	60	80	100	
	69	0	33.3	66.7	100	-	-	
	70	0	50	100	-	-	-	
	71	0	33.3	66.7	100	-	-	
	74	100	75	50	25	0	-	
							СУМАРНА ОЦЕНКА	/5
Памет	50	0	33.3	66.7	100	-	-	
	51	0	20	40	60	80	100	
	52	0	20	40	60	80	100	
	53	0	20	40	60	80	100	
	54	0	20	40	60	80	100	
	75	10	75	50	25	0	-	

		0						
							СУМАРНА	/6
	ОЦЕНКА							
Език	55	0	20	40	60	80	100	
	56	0	20	40	60	80	100	
	57	0	20	40	60	80	100	
	58	0	20	40	60	80	100	
	59	0	20	40	60	80	100	
							СУМАРНА	/5
	ОЦЕНКА							
Ефекти на медикаментите	72	0	33.3	66.7	100	-	-	
	79	100	75	50	25	0	-	
	80	100	75	50	25	0	-	
							СУМАРНА	/3
	ОЦЕНКА							
Социална подкрепа	81	0	25	50	75	100	-	
	82	0	25	50	75	100	-	
	83	0	25	50	75	100	-	
	86	100	75	50	25	0	-	
							СУМАРНА	/4
	ОЦЕНКА							
Социална изолация	87	0	20	40	60	80	100	
	88	0	20	40	60	80	100	
							СУМАРНА	/2
	ОЦЕНКА							
Промяна в здравето	3	100	75	50	25	0	-	-
Сексуални взаимоотношения	84	100	75	50	25	0	-	
Общо здраве	89							

Табл. 2. Изчисляване на субсумарните и общата оценка от QOLIE-89

Подскала	**Крайна оценка (Табл. 1)**	**Коефициент**	**Субсумарна оценка**
Перцепции за здраве		X 0.6	
Цялостно КЖ		X 0.6	
Физически функции		X 0.6	

Физически ограничения	X 0.7
Емоционални ограничения	X 0.5
Болка	X 0.7
Работа/шофиране/ социална функция	X 0.8
Енергия/умора	X 0.5
Емоционално благополучие	X 0.5
Внимание/концентрация	X 0.8
Обезкуражаване за здравето	X 0.7
Притеснения за пристъпите	X 0.6
Памет	X 0.7
Език	X 0.6
Ефекти на медикаментите	X 0.5
Социална подкрепа	X 0.2
Социална изолация	X 0.4

Общата оценка се получава след сумирането на субсумарните оценки

Табл. 3. Необходими данни за изчисляване на Т-стойностите

Подскала	**Средна стойност**	**Стандартно отклонение**
Перцепции за здраве	68.26	19.61
Цялостно КЖ	67.17	18.38
Физически функции	85.27	19.82
Физически ограничения	67.81	34.53
Емоционални ограничения	69.29	34.54
Болка	75.56	24.80
Работа/шофиране/ социална функция	66.91	22.94
Енергия/умора	55.30	21.10
Емоционално благополучие	67.20	19.28
Внимание/концентрация	69.98	20.70
Обезкуражаване за здравето	69.87	27.74
Притеснения за пристъпите	58.29	25.76
Памет	54.34	24.15
Език	74.57	20.99
Ефекти на медикаментите	55.34	30.52
Социална подкрепа	72.47	22.89
Социална изолация	76.78	25.04
Обща оценка	67.90	15.55

Определянето на КЖ става поетапно. Най-напред по специална таблица се изчисляват съответните точки за всеки въпрос от подскалата, резултатите се сумират и сборът се разделя на броя на въпросите. Така за всяка подскала се получава резултат,

който впоследствие се умножава по определен коефициент (от 0.02 до 0.08) и така получените 17 стойности се сумират и дават крайната стойност за КЖ. Изчисляват се и т.нар. Т-стойности за всяка от 17-те подскали и за цялостната оценка. Те представляват линеарна трансформация на стойностите, определящи средна стойност 50 и стандартно отклонение 10 за кохортата от 304 възрастни с епилепсия. Така, участник с Т-стойност 50 показва резултат равен на средния за епилептичната кохорта. Т-стойностите се изчисляват по следната формула:

$T = 50 + [10 (n – m/SD)]$, където

T – Т-стойност

n – получената крайна стойност за подскалата

m – средна стойност от съответна таблица

SD – стандартно отклонение по съответна таблица.

По-високите Т-стойности показват по-добро КЖ.

Приложение №7

БОЛНИЧНА СКАЛА ЗА ОЦЕНКА НА ТРЕВОЖНОСТ И ДЕПРЕСИЯ (БСОТД)

Инструкции:
Лекарите знаят, че емоциите играят важна роля при повечето заболявания. Ако Вашият лекар знае за тези чувства той/тя ще може да Ви помогне по-добре. Този въпросник е разработен за да подпомогне лекаря да знае как се чувствате. Прочетете всеки въпрос и обозначете отговора, които е най-близко до състоянието, в което сте били през последната седмица. Не отделяйте много време за отговора; Вашите непосредствени реакции на всеки въпрос вероятно са най-точни, а не дългото обмисляне въпросите.

Твърдение	**Отговор**	**Отбележете вярното с X**
Чувствам се напрегнат	През повечето време	
	Много време	
	От време на време	
	Не	
Все още изпитвам удоволствие от нещата, от които обичайно радвах и преди	Определено в същата степен	
	Не толкова много	
	В малка степен	
	Не	
Имам известно чувство на страх, като че ли нещо ужасно ще се случи всеки момент	Съвсем определено и твърде неприятно	
	Да но не е съвсем зле	
	Малко, но това не ме тревожи	
	Не	
Мога да се смея и да видя смешната страна на нещата	Така, както и преди	
	Не толкова, колкото преди	
	Определено не толкова, колкото преди	
	Съвсем не мога	
Имам тревожни мисли и безпокойство в главата си	През голяма част от времето	
	През повечето време	
	От време на време, но не много често	
	Рядко	
Чувствам се бодър и радостен	Изобщо не е така	
	Не е често	
	Понякога	
	През повечето време	
Мога да се отпусна и да седя спокоен(спокойна)	Определено да	
	Обикновено	
	Не е често	
	Съвсем не мога	
Чувствам се муден, движенията ми са забавени	През повечето време	
	Много често	
	Понякога	
	Не	
Имам чувство на страх, нещо като мравучкане в стомаха	Не	
	Понякога	

	Съвсем често	
	Много често	
Не ме интересува как изглеждам	Определено	
	Не се грижа, колкото би трябвало	
	Може би не се грижа, колкото е необходимо	
	Грижа се както обичайно	
Чувствам се неспокоен, когато се налага да пътувам	Изключително много	
	Много	
	Малко	
	Не	
Очаква нещата от всекидневието с удоволствие и гледам с радост напред	Както винаги	
	Малко по-малко от обичайното	
	Определено по-малко от обичайното	
	По-скоро не	
Внезапно ме обхваща паника	Много често	
	Често	
	Не много често	
	Не	
Приятно ми е да чета хубава книга, да слушам радио или да гледам телевизия	Често	
	Понякога	
	Не често	
	Много рядко	

Субскала за тревожност (HADS-A) - въпроси 1, 3, 5, 7, 9, 11,

Субскала за депресия (HADS-D) – въпроси 2, 4, 6, 8, 10,12, 14

Тежестта на всеки въпрос се определя по четирицифрена скала:

0 = не се случва, 1 = леко, 2 = средно, 3 = тежко.

Сборът от оценките за всяка субскала е от 0 (без признаци на тревожност и депресия) до 21 (максимално ниво на тревожност и депресия)

Крайна оценка на субскалите:

0 – 7 = „не е случай“, т.е. нормално;

8 – 10 = „граничен случай“, т.е. слаба степен на тревожност/депресия;

11+ = „случай“, респ. умерено (11-14) и сериозно (15-21) ниво на тревожност/депресия.