

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
КАТЕДРА ПО НЕВРОЛОГИЯ

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**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд
за присъждане на научна степен „Доктор по медицина”

Научна специалност: 030119 Неврология

Научни ръководители

Проф. Д-р Венета Сашова Божинова, дмн

Доц. Д-р Ирена Василева Велчева, дм

София, 2015

Дисертационният труд е написан на 288 машинописни страници, включващи 81 фигури, 99 таблици и 7 приложения. Библиографският списък съдържа 433 литературни източника, от които 28 на кирилица и 405 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита от Катедрения съвет на Катедрата по неврология към Медицински Факултет на Медицински Университет – София.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на от 14:00 часа в аудитория „Проф. Г. Ганев“ – УМБАЛНП „Св. Наум“, град София, съобразно заповед на Ректора на МУ – София №РК36 - 1114/15.06.2015 г., пред научно жури в състав:

Проф. д-р Венета Сашова Божинова-Чамова, дм

Доц. д-р Пенчо Николов Колев, дм

Проф. д-р Стефка Тодорова Янчева, дмн

Проф. д-р Захари Иванов Захариев, дмн

Доц. д-р Мария Апостолова Рашева, дм

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на Медицински Университет – София и са на разположение на интересуващите се в библиотеката на УМБАЛНП „Св. Наум“, гр. София.

Забележка: Номерата на таблиците и фигурите в автореферата не съответстват на номерата в дисертационния труд.

СЪДЪРЖАНИЕ:

Списък на използваните съкращения	4
Въведение.....	5
1. Цел и задачи на изследването.....	6
2. Клиничен контингент и методи.....	7
3. Резултати.....	12
3.1. Социодемографска характеристика на пациентите.....	12
3.2. Клинична характеристика на пациентите.....	12
3.3. Резултати от въпросниците за установяване на вида, честота и тежестта на НЛЕ.....	17
3.3.1. Влияние на социодемографските фактори.....	17
3.3.2. Влияние на клиничните фактори.....	19
3.3.3. Влияние на коморбидната депресия и тревожност	34
3.3.4. Влияние на НЛЕ върху хода на АЕЛ.....	38
3.4. Качество на живот на пациентите с епилепсия и фактори които го повлияват.....	42
3.4.1. Влияние на социодемографските фактори	43
3.4.2. Влияние на клиничните фактори	45
3.4.3. Влияние на коморбидната трвожност и депресивност	50
3.4.4. Зависимост между вид, честота и тежест на НЛЕ и КЖ на пациентите с Е.....	52
4. Обсъждане.....	55
Изводи.....	71
Приноси.....	72
Списък с публикации и участия свързани с темата на дисертационния труд.....	74
Summary (резюме на английски език).....	76

СПИСЪК НА ИЗПОЛЗВАНИТЕ 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
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
МП - миоклонични пристъпи
МРТ - магнитно-резонансна томография
НЛЕ - нежелани лекарствени ефекти
ОНС - огнищна неврологична симптоматика
ОП - огнищни промени
ПА - пароксизмална активност
ПП - парциален пристъп
ППП - прост парциален пристъп
СЕ - симптоматична епилепсия
АЕР - Adverse Event Profile
CBZ - carbamazepine
HADS - Hospital Anxiety and Depression Scale
LEV - levetiracetam
LTG - lamotrigine
ОхCBZ - oxcarbazepine
SIDAED - Assessing SIDE effects in AED treatment
TPM - topiramate
VPA - valproate
QOLIE - Quality of life in epilepsy

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. Подобното 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.

1. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Цел на проучването

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.

Задачи на проучването

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.

2. КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

Клиничен контингент

В настоящото проучване са включени 131 пациенти от селектираните общо 449 болни с уточнена диагноза епилепсия. Изследването се проведе в рамките на 2 години (от януари 2013 г. до януари 2015 г.) в УМБАЛНП „Св. Наум“, гр. София, Клиника по Нервни болести за пароксизмални състояния, II Отделение за епилепсия. 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.

1. Включващи критерии:

1.1. Възраст над 18 години

1.2. Наличие на поне два непровокирани епилептични пристъпа (ЕП)

1.3. Давност на епилептичното заболяване повече от 1 година

1.4. Лечение с един, два, три или повече АЕМ, и без промяна на антиепилептичната терапия през последните 3 месеца. Включени са пациенти приемащи carbamazepine (CBZ), valproate (VPA), oxcarbazepine (OxCBZ), topiramate (TPM), levetiracetam (LEV), lamotrigine (LTG) като най-често използвани АЕМ.

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

2. Изключващи критерии:

2.1. Злоупотреба с алкохол, медикаменти и наркотични вещества

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.

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.

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

3. Основно разпределение на групите пациенти

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

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

3.2. **вид на ЕП** (в съответствие с Международната класификация на епилептичните пристъпи от 1981 г.): пациенти с парциални пристъпи (ПП), ПП и вторично генерализирани тонично-клонично припадъци (ВГТКП), генерализирани тонично-клонични припадъци (ГТКП), ГТКП с миоклонични пристъпи (МП) и/или абсансни пристъпи (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.

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

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

3.6. **дневна доза на АЕМ**.

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

3.8. наличие на **огнищна неврологична симптоматика (ОНС)**.

3.9. **вид промени в електроенцефалографията (ЕЕГ)**.

3.10. **находка в компютърната томография (КТ) /магнитнорезонансната томография (МРТ)**.

3.11. **брой приемани АЕМ/лекарствени комбинации в миналото**.

Методи

За целта на проучването бяха използвани следните методи:

1. Клинични методи

1.1. Снемане на подробна анамнеза от пациентите и техните близки

1.1.1. Социодемографски данни - пол, възраст, семеен статус, професионална заетост

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.

1.2. Снемане на соматичен и пълен неврологичен статус

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.

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.

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 показва 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 (Kuzmanova и сътр., 2014). При изследване на тест-ретест надеждността коефициентите на вътрешна съгласуваност (ICC) за всички въпроси са по-високи от препоръчителната стойност от 0.75 (Nunnally, 1994). Общата оценка е в границите от 19 до 76, като по-високият резултат означава по-чести странични ефекти.

3.2. *Скала за оценка на страничните ефекти от антиепилептичното лечение (Assesing Side effects in AED treatment (SIDAED) (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). 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). По време на изследването е осъществена валидизация

на български превод на скалата (българска версия SIDAED-BG с 9 категории и 43 въпроса) с доказана надеждност, устойчивост и валидност. 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), показва изразена положителна корелация между първото и второто изследване и варираше от 0.77 до 0.91 (Kuzmanova и сътр., 2015). Общата оценка е в границите от 19 до 76, като по-високият резултат означава по-чести странични ефекти. Общата оценка е в границите от 0 до 129 точки, като по-високият резултат означава по-чести странични ефекти.

3.3. *Въпросник за качество на живот при пациенти с епилепсия (Quality of life in epilepsy inventory (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.

3.4. *Болнична скала за оценка степента на тревожност и депресивност (BCOTD) (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 подскали: 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.

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.

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:

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

5.2. *Вариационен анализ* – за оценка на характеристиките на централната тенденция и статистическо разсейване.

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

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

5.5. *Точен тест на Fisher и тест χ^2* за проверка на хипотези за наличие на връзка между категорийни променливи.

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

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

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

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

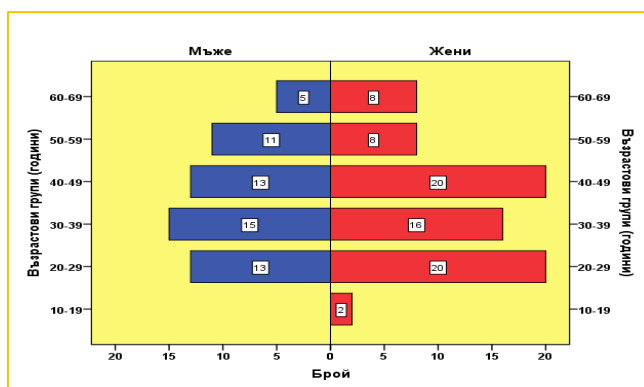
5.10. *Корелационен анализ* - за количествена оценка на зависимостта между изследваните признаци (Корелационни коефициенти на Pearson и Spearman).

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.

3. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

3.1. Социодемографска характеристика

Изследваните 131 пациенти са на средна **възраст** $40,13 \pm 13,37$ години, от които 57 (43,5%) мъже и 74 (56,5%) жени, във възрастовия диапазон 18-69 години. Двата пола са относително равномерно представени със съотношението мъже/ жени 0,77:1. 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. Спрямо **пола** 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. 1).



Фигура 1. Разпределение на пациентите по пол и възрастови групи

По отношение на **семеен статус** преобладават семейните пациенти (61,8%). С най-голям дял са участниците със средно **образование** (51,9%), следвани от тези с висше образование (36,6%). Най-малко са пациентите с основно образование (11,5%). С по-голям относителен дял са пациентите с **трудова или учебна заетост** (61,8%) спрямо неработещите/неучещите пациентите (38,2%).

3.2. Клинична характеристика

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. Средната възраст на пациентите в началото на заболяването е $24,52 \pm 16,08$

години в интервала между 1 и 67 години. Средната давност на заболяването е $15,61 \pm 9,45$ години в интервала 1 и 41 години (табл. 1).

Вид епилепсия и епилептични пристъпи

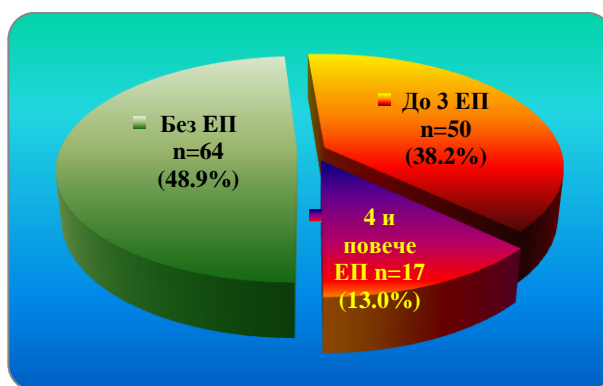
С най-голям относителен дял са пациентите с КЕ (n=60; 45,8%), следвани от тези със СЕ (n=45; 34,4%) и ИЕ (n=26; 19,8%) Най-често срещани (57,3%) са пациентите с ПП и ВГП, следвани от тези с ВГТКП (16%), ГТКП и АбП и/или МП (12,2%), ГТКП (11,5%). Най-малко са пациентите, при които се наблюдават единствено ПП (3%) (табл.1).

Таблица 1. 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

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. 2).



Фигура 2. Разпределение на пациентите според месечната честота на пристъпите

Невроизобразяващи методи (КТ/МРТ), ЕЕГ находка и наличие на ОНС

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. 2).

Таблица 2. 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

От 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, хипокампадна склероза, кортикални малформации и калцификати, арахноидна киста) и най-малко от тях (13,7%) са с корова атрофия в различни дялове на главния мозък. По-голямата част от пациентите са с нормален неврологичен статус - 60,3%, останалите 39,7% са с **ОНС**.

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. 3).

Таблица 3. 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	

Дневна доза на АЕМ

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), ОхCBZ (10-25 мг/кг и 26-50 мг/кг), ТРМ (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, ОхCB и LTG с по-голям относителен дял са пациентите, приемащи по-високи дневни дози, докато при пациентите, лекувани с VPA, ТРМ и LEV преобладава по-ниската дозировка (табл. 4).

Таблица 4. 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
ОxCBZ			
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

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, ОxCBZ и LEV.

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.

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. 5).

Таблица 5. 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

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. 6).

Таблица 6. 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%).

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

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.

От възможния диапазон (4-76) средната обща оценка на LAEP–BG при нашите пациенти е 47.75 (SD±7.82); за подskalите „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). На таблица 7 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 7. Вариационен анализ на стойностите на 9-те отделни категории от скалата SIDAED-BG

Фактори	\bar{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

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

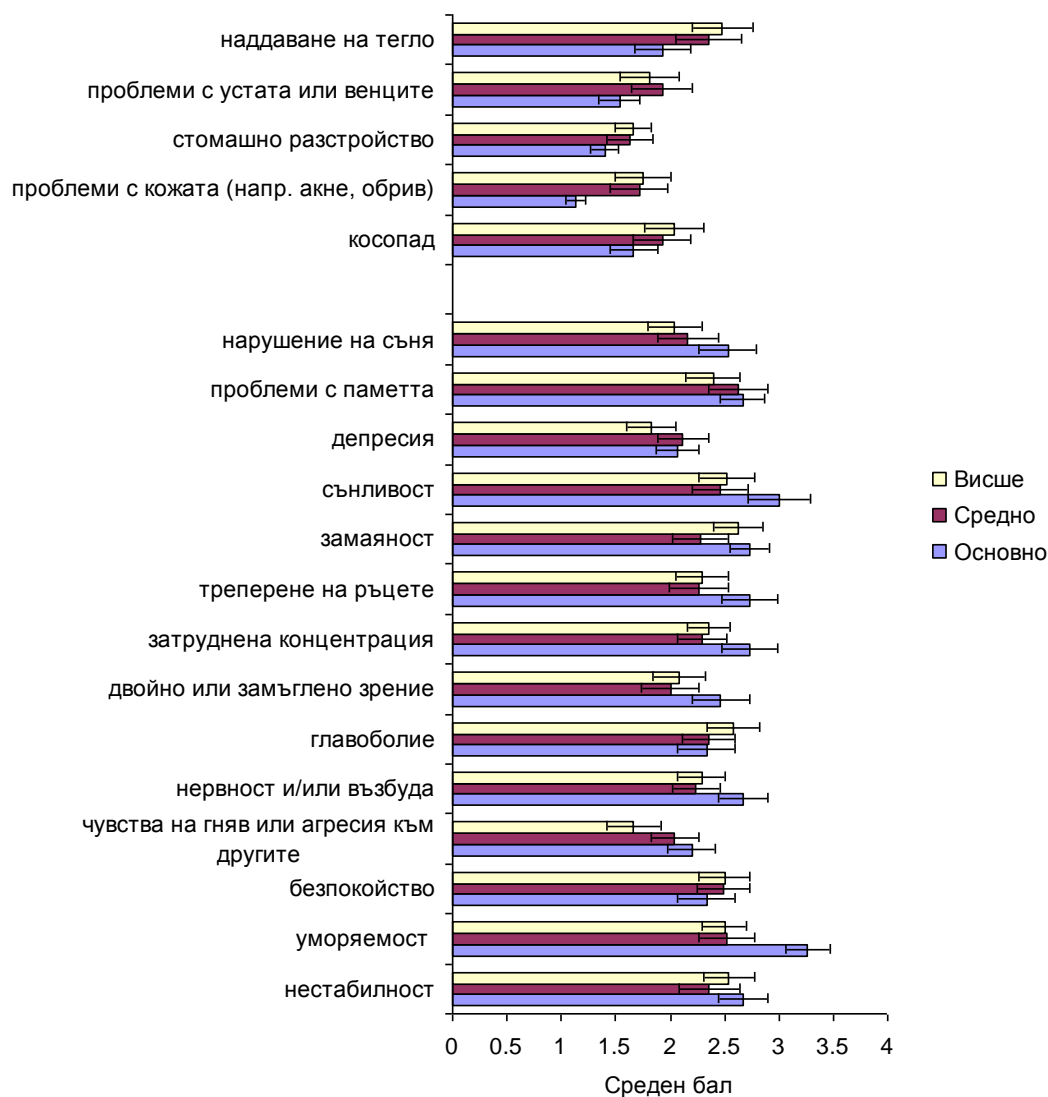
Данните от проведения мултирегресионен анализ показват, че изследваните социодемографски показатели повлияват субективната оценка на НЛЕ. В таблица 8 са представени средните стойности и стандартното отклонение в оценките на въпросника LAEP–BG в зависимост от техните демографски характеристики.

Таблица 8. 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

Беше установен статистически значим ефект на фактора **възраст** ($\beta=0.33$. $R^2=0.053$. $p<0.001$) върху общата оценка на LAEP –BG и подskalата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“ ($\beta=0.35$. $R^2=0.053$. $p<0.001$). Нежеланите реакции при пациентите на възраст между 18-29 години са значимо по-малко изявиени в сравнение с останалите възрастови групи. С най-висока обща оценка на въпросника са 40-49 годишните; близки по стойности са по-възрастните от 49 години за подskalата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти” (Mann-Whitney test U тест. $p= 0.001$), което рефлектира и върху общата оценка на LAEP –BG. Със skalата SIDAED–BG резултатите са подобни, като доминират факторите „Когнитивни функции“, „ЦНС“, „Двигателни нарушения и координация“. Факторът **професионална заетост** корелира положително с подskalата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“ ($\beta=0.11$. $R^2=0.017$. $p<0.05$) на LAEP –BG. Със skalата SIDAED–BG се установяват статистически значими разлики между групите спрямо професионалната/учебна заетост за подskalите „ЦНС“, „Поведение/повишена раздразнителност“, „Когнитивни функции“, „Двигателни нарушения и координация“, „Козметични и дерматологични оплаквания“ и общата оценка с по-високи стойности за неработещите/неучещите. Факторът **степен на образование** корелира положително с подskalата „Неврологични и психиатрични нежелани

ефекти“ на LAEP –BG ($\beta=0.11$. $R^2=0.017$. $p<0.05$). Наблюдава се по-висока оценка на НЛЕ при пациентите с основно образование за въпросите от подskalата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“ в сравнение с останалите групи, докато при подskalта „Несвързани с ЦНС нежелани ефекти“ тези пациенти показват най-нисък бал в сравнение с останалите две (фиг. 3).



Фигура 3. 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

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

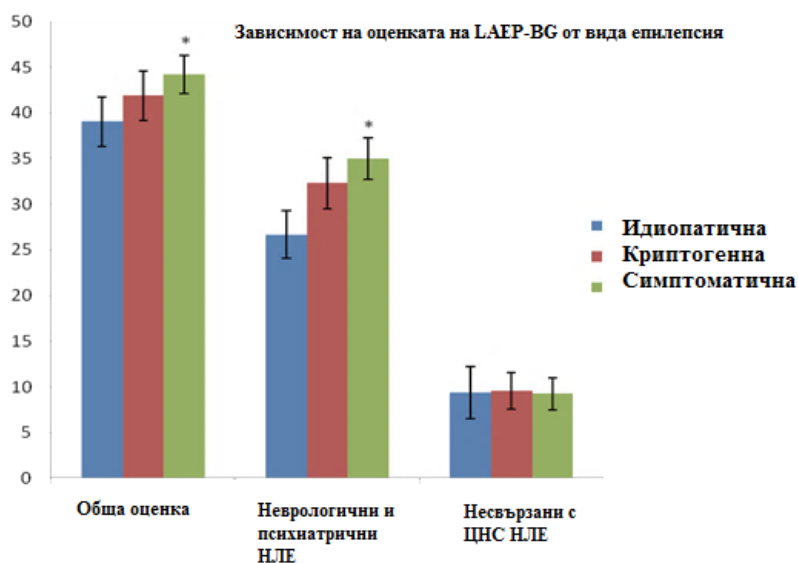
В таблица 9 са представени в обобщен вид оценките на вида и честотата на НЛЕ при прилагане на въпросника LAEP–BG в зависимост от основните клинични показатели.

Таблица 9. 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

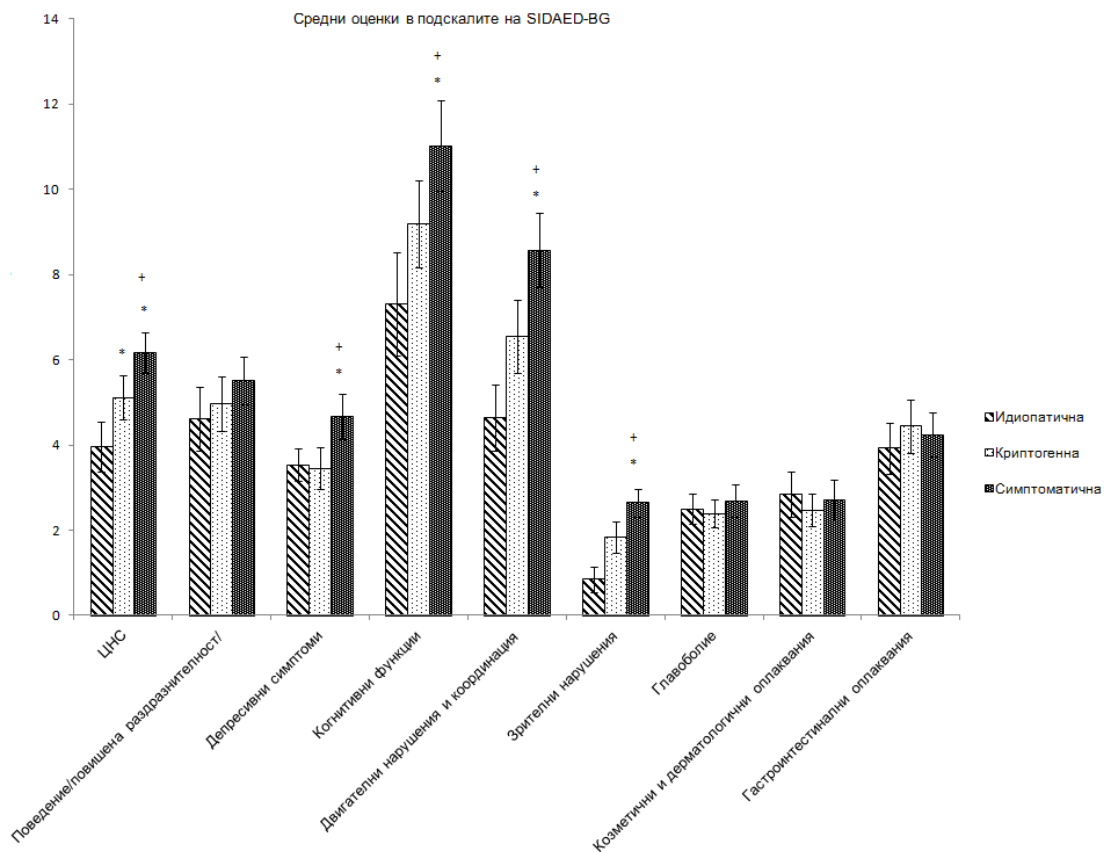
Установява се, че в зависимост от **давността на заболяването** липсват разлики между групите пациенти, както за общата оценка на LAEP–BG, така и за стойностите на двете подскали (Kruskal-Wallis ANOVA). По отношение на **възрастта в началото на заболяването** се отчитат по-високи стойности за пациентите с късно начало на заболяването спрямо тези с ранно

начало. Със скалата SIDAED-BG се установяват правопрпорционални статистически достоверни корелации между тежестта на НЛЕ, давността и възрастта в началото на епилептичното заболяване. 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 и подскалата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“ ($p < 0.05$). 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 статистически значимо по-високи средни оценки на пациентите с криптогенна и симптоматична Е в сравнение с тези с идиопатична Е, както по отношение на общата оценка на НЛЕ, така и за подскалата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти”(фиг. 4).



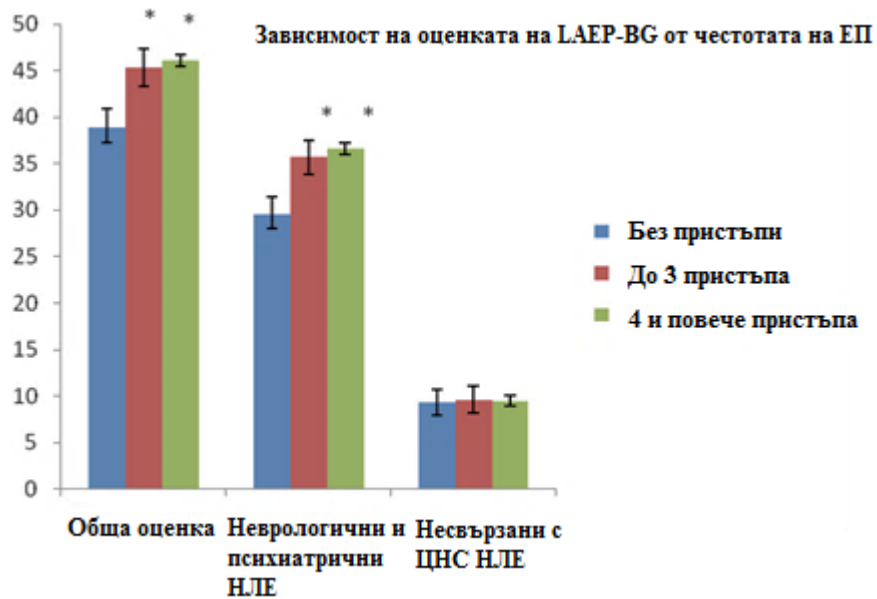
Фигура 4. Зависимост на оценката на LAEP-BG от вида Е. * - значими разлики между пациентите с ИЕ и СЕ

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“ (фиг.5).



Фигура 5 Разпределение на стойностите на 9-те подскали на въпросника SIDAED–BG в зависимост от вида епилепсия

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 подskalата „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) (фиг. 6).



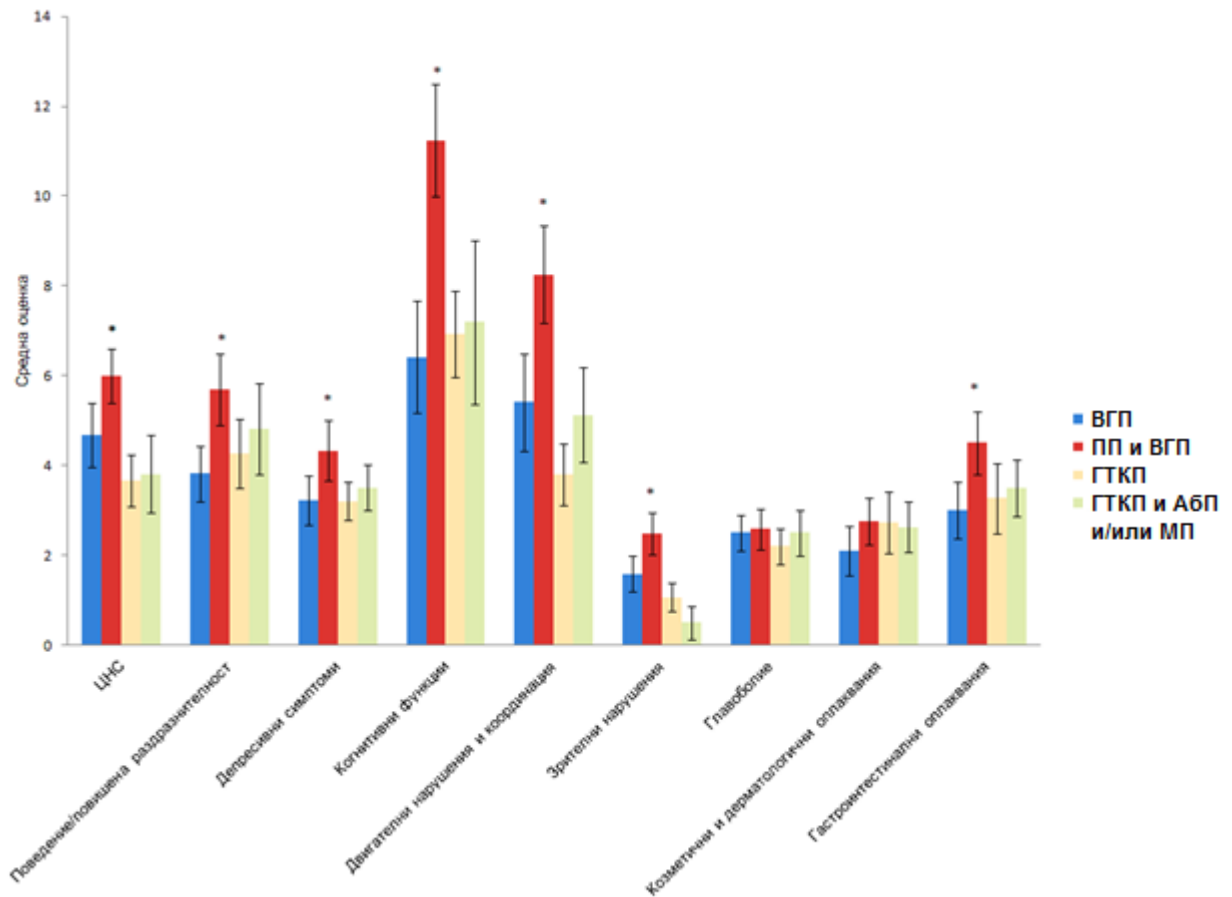
Фигура 6. Зависимост на оценката на LAEP–BG от честотата на пристъпите. * - значими разлики между пациентите без пристъпи и с пристъпи при степен на значимост $p < 0.05$

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. 10).

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

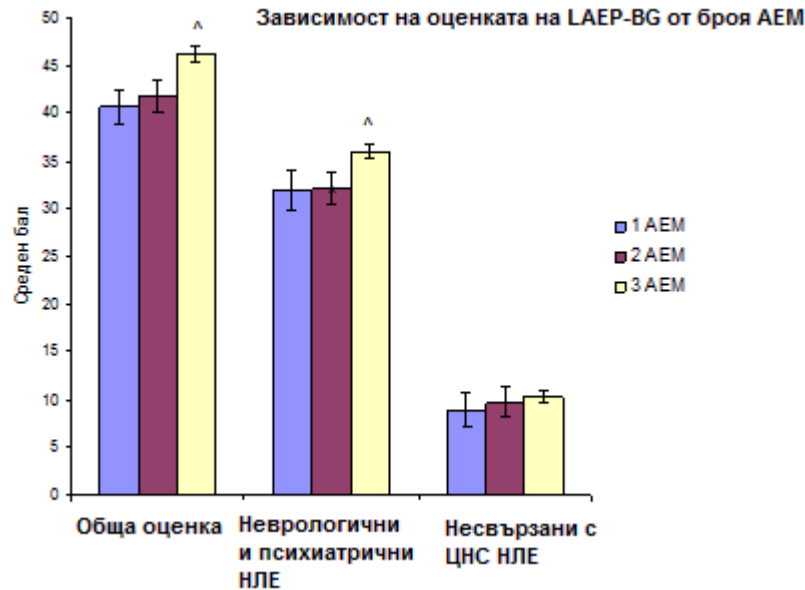
Таблица 10. Тежест на НЛЕ и месечната честота на епилептичните пристъпи * - наличие на сигнификантна разлика ($p < 0,05$)

Зависимостта на оценката на SIDAED-BG от вида епилептични пристъпи е представени на фигура 7 (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. 7).



Фигура 7. Оценка на тежестта на НЛЕ (SIDAED-BG) според вида ЕП * $p < 0.05$ Mann Whithney U test

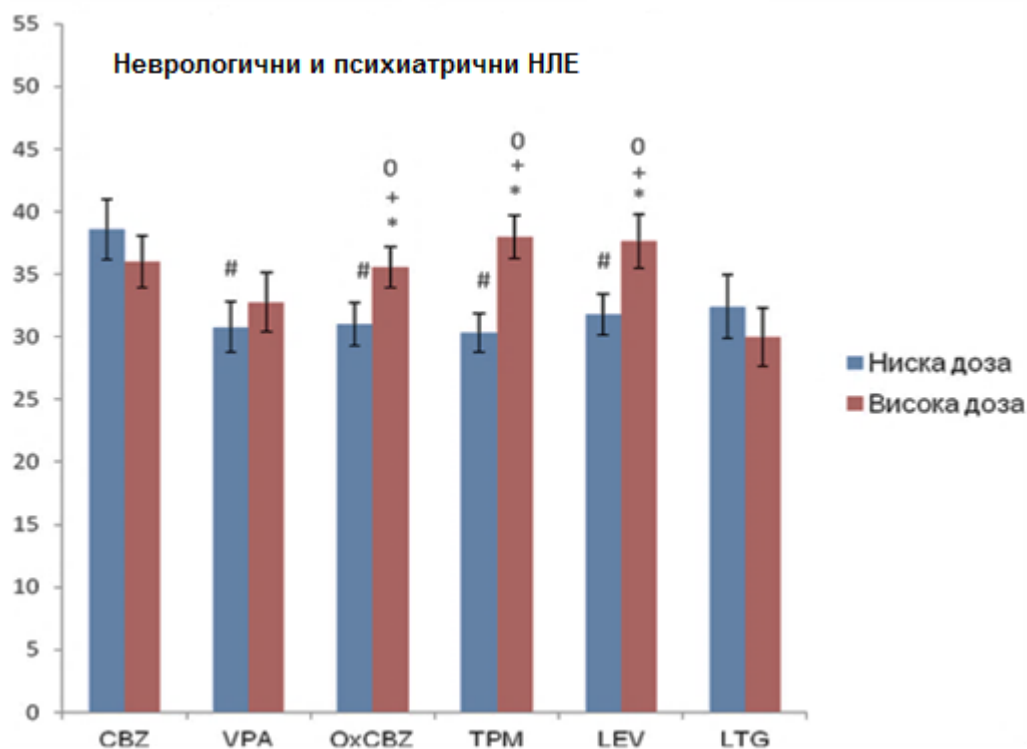
Анализът на данните в зависимост от **броя приемани АЕМ** при настоящото АЕЛ показва умерена позитивна корелация между броя приемани АЕМ и честотата на пристъпите (Spearman Rank Correlation $r_s = 0.34$, $p < 0.05$). Резултатите показват, че от групата пациенти приемащи 1 АЕМ, 43% не са имали предишно АЕЛ, т.е. ЕП са се повлияли от първия АЕМ (пълен контрол или значителна редукция на пристъпите). 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. 8).



Фигура 8. Зависимост на оценката на въпросите включени в LAEP-BG от броя на приеманите АЕМ. ^ - значими разлики между групата на приемащите 3 медикамента и останалите приемачи 1 и 2 медикамента, при степен на значимост $p < 0.05$

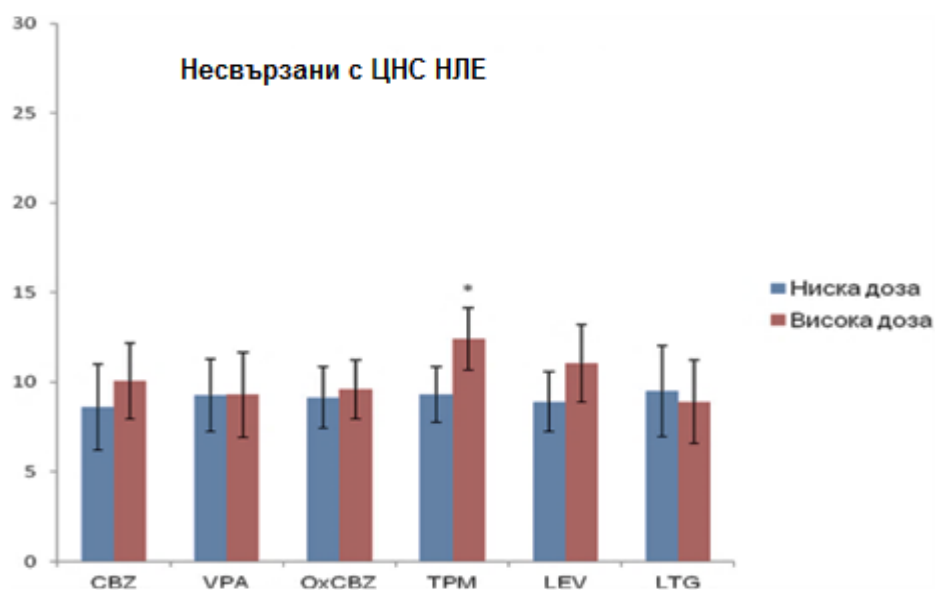
При оценяване на отделните въпроси от LAEP-BG най-голяма тежест при пациентите приемачи 3 и повече АЕМ показват „Проблеми с паметта“, „Сънливост, „Затруднена концентрация“ и „Наддаване на тегло“. При анализ на зависимостта между тежестта на НЛЕ и броя на приеманите АЕМ със скалата SIDAED- BG, се получават 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.

При изследването на НЛЕ според **вида на АЕМ** се установява, че с най-високи стойности за подскалата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“ са пациентите приемачи високи дози ТРМ и LEV, следвани от ОхCBZ, CBZ, VPA и LTG. Пациентите приемачи по-високи дози ТРМ, LEV, ОхCBZ 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 ТРМ, LEV и ОхCBZ 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 ТРМ, LEV, ОхCBZ и VPA. (фиг. 9).



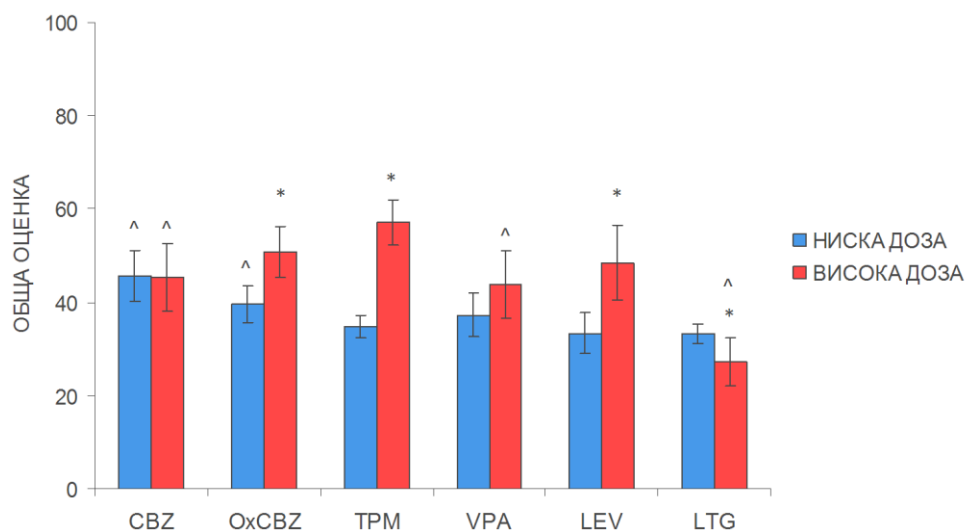
Фигура 9. Разпределение на средните оценки на подskalата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“ в зависимост от дозата на приеманите медикаменти. С * са изобразени статистически достоверните различия между двете дози, с # различията между CBZ и останалите медикаменти и с 0 различията между LTG и останалите медикаменти (Mann Whitney U test, $p < 0.05$)

При анализа на резултатите за подskalата „Несвързани с ЦНС нежелани ефекти“, най-високи 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. 10).



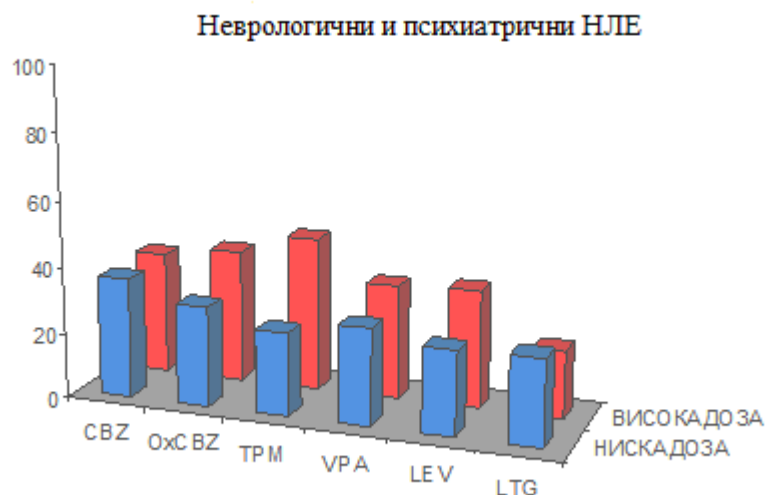
Фигура 10. Разпределение на средните оценки на подskalата „Несвързани с ЦНС нежелани ефекти“ в зависимост от дозата на приеманите медикаменти. * - статистически достоверна разлика между двете дози (Mann Whitney U test, $p < 0.05$)

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. 11).



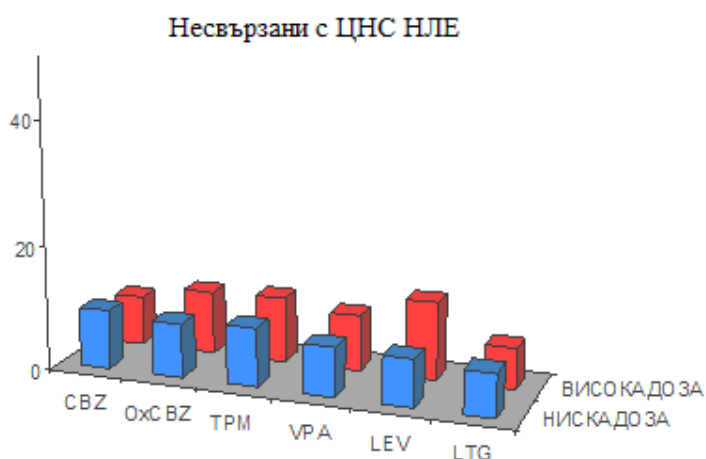
Фигура 11. Обща оценка на LAEP-BG при монотерапия с различните АЕМ

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. 12).



Фигура 12. Оценка на подскалата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“ при монотерапия с различните АЕМ

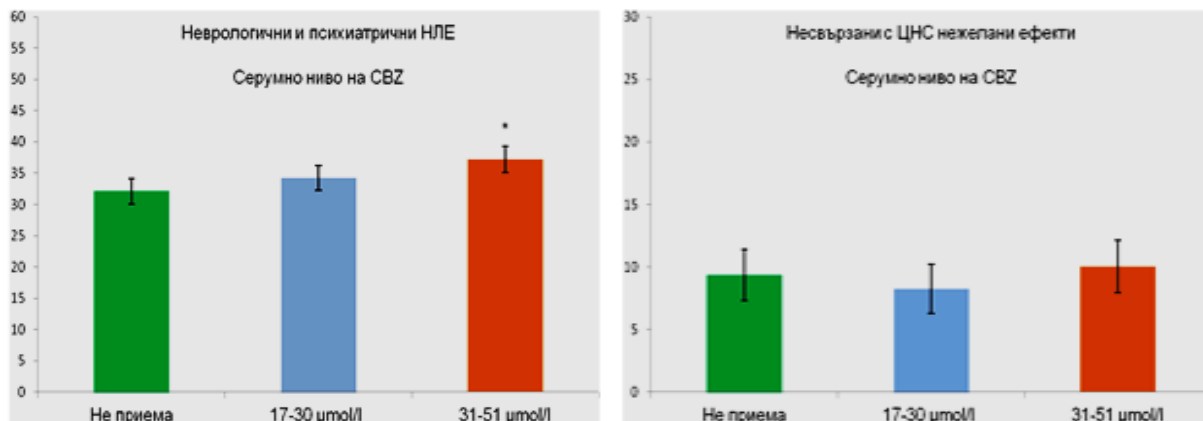
За подскалата „Несвързани с ЦНС нежелани ефекти“ единственият статистически значим негативен ефект е свързан с по-високата доза LEV (Фиг. 13).



Фигура 13. Оценка на подскалата „Несвързани с ЦНС нежелани ефекти“ при монотерапия с различните АЕМ

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). С въпросника LAEP –BG се установява, че при групите пациенти с по-ниски и по-високи серумни нива на VPA липсва значима разлика в честотата на НЛЕ спрямо пациентите, лекувани с други АЕМ. 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

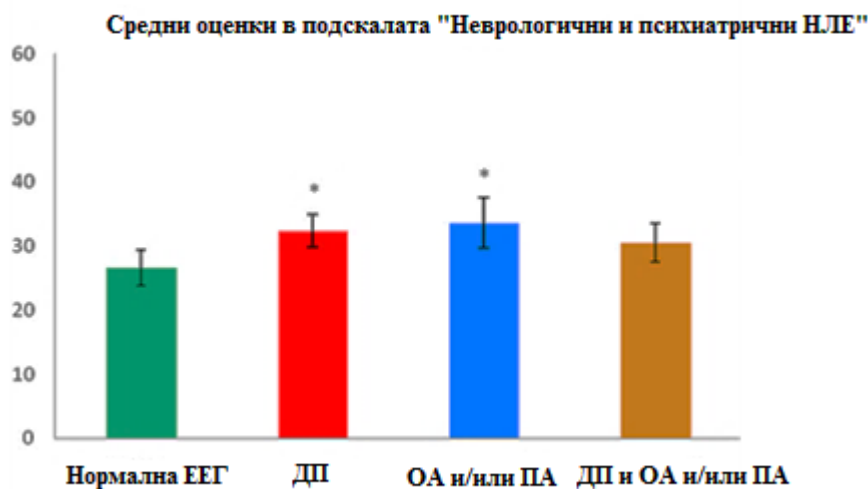
CBZ е със значимо по-висока оценка спрямо участниците с по-ниско серумно ниво на CBZ, както и спрямо лекуваните с други АЕМ (фиг. 14).



Фигура 14. 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.

При потърсената връзка между тежестта на НЛЕ при прием на АЕМ и **находката в ЕЕГ** се установява, че наличието на патология в интерикталната ЕЕГ е свързано 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. 15).



Фигура 15. Средни оценки на подскалата Неврологични и психиатрични нежелани ефекти според промените в ЕЕГ. * - статистически значимите разлики с нормалната ЕЕГ (Mann Whitney U test, $p < 0.05$)

При изследване зависимостта между броя на приеманите АЕМ и НЛЕ при пациенти с различен вид абнормности в ЕЕГ, най-изразено нарастване на НЛЕ се установява при пациентите с ДП+ОА/ПА (n= 20; 15%). 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. 11).

Таблица 11. Тежест на НЛЕ при пациенти с абнормно ЕЕГ според броя на АЕМ.

Тежест на НЛЕ	АЕМ		
	1	2	3 и повече
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$
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*

При потърсената връзка между НЛЕ при прием на АЕМ и КТ/МРТ находката 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 значими разлики с нормалната КТ/МРТ. Тези резултати се подкрепят и от изследването с въпросника SIDAED: нормалната 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 подskalите „ЦНС“ (p=0,005), „Когнитивни функции“ (p=0,005), „Двигателни нарушения и координация“

($p=0,019$), „Зрителни нарушения“ ($p=0,005$) и „Главоболие“ ($p=0,029$), докато КТ/МРТ данните за локализиран структурни лезии не е свързано сигнификантно с тежестта на НЛЕ (фиг. 16).



Фигура 16. Средни оценки на подskalата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“ (LAEP–BG) според промените в КТ/МРТ. * - статистически значими разлики с нормалната КТ/МРТ (Mann Whitney U test, $p<0.05$)

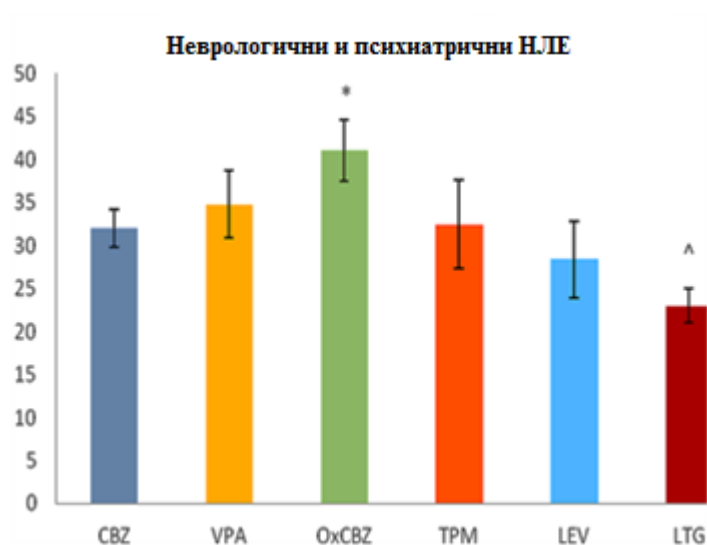
При пациентите с корова атрофия се установява статистически значима разлика между броя на приеманите АЕМ и НЛЕ за групата с 3 и повече АЕМ в сравнение с тази с монотерапия (табл. 12).

Таблица 12. 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	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	n	\bar{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

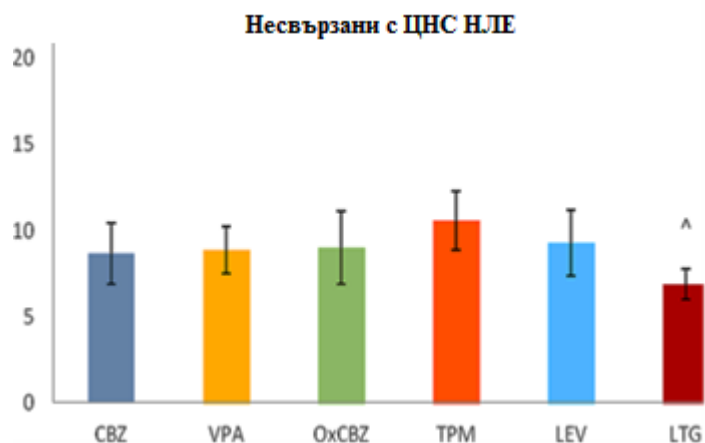
При анализа на средните оценки за подskalата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“ при пациентите с нормална КТ/МРТ находка се наблюдава статистически значимо нарастване на НЛЕ при монотерапия с ОхСВЗ в сравнение с

всички останали и значимо най-слаб негативен ефект на LTG в сравнение с всички останали АЕМ (Mann-Whitney U test, $p < 0.05$) (фиг. 17).



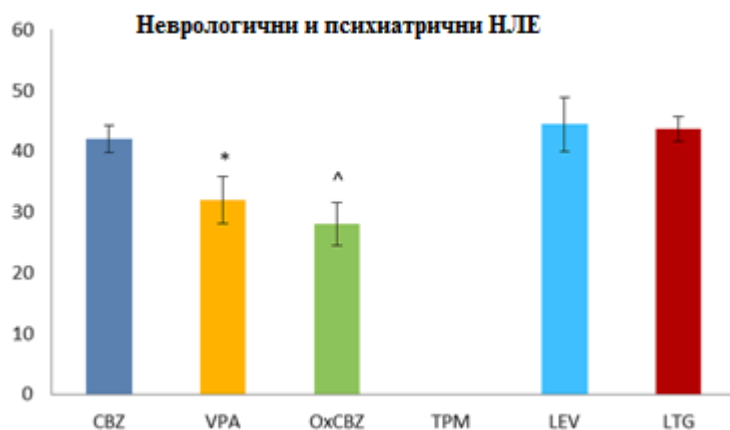
Фигура 17. Средна оценка в подskalата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“ при пациентите с нормална КТ/МРТ находка в зависимост от прилаганата монотерапия

За подskalата „Несвързани с ЦНС нежелани ефекти“ се наблюдава единствено статистически значимо слаб ефект на LTG върхе НЛЕ в сравнение с всички останали АЕМ (Mann-Whitney U test, $p < 0.05$) (фиг. 18).



Фигура 18. Средна оценка в подskalата „Несвързани с ЦНС нежелани ефекти“ при пациентите с нормална КТ/МРТ находка в зависимост от прилаганата монотерапия

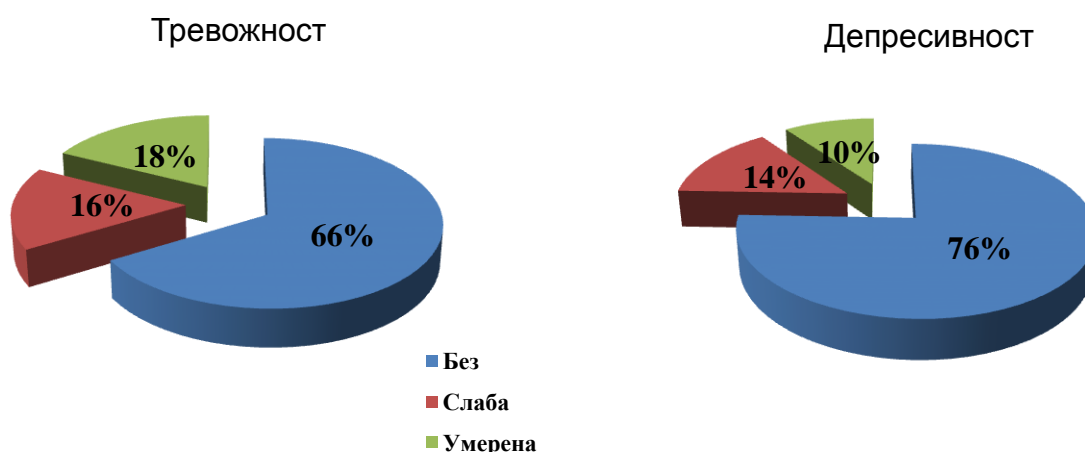
При пациентите с данни за корова атрофия, в подskalата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“ се наблюдава статистически значимо по-ниска стойност на НЛЕ при монотерапия с VPA и OxCBZ в сравнение със CBZ, LEV и LTG (Mann-Whitney U test, $p < 0.05$) (фиг. 19), докато за подskalата „Несвързани с ЦНС нежелани ефекти“ не се установяват статистически значими разлики между отделните АЕМ.



Фигура 19. Средна оценка в подskalата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“ при пациентите с КТ/МРТ данни за корова атрофия в зависимост от прилаганата монотерапия

3.3.3. 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. В изследваната от нас група пациенти не се установи високо общо ниво на тревожност и депресивност. Средната стойност е под 7 (фиг. 20).



Фигура 20. Разпределение на пациентите според степента на тревожност/депресивност

Резултатите, представени на таблица 14 при изследването със скалата SIDAED-BG показват, че всички статистически достоверни корелации между тежестта на НЛЕ, тревожност и депресивност са правопрпорционални, 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“. (табл. 13).

Таблица 13. 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 14 и 15 са представени средните стойности и стандартното отклонение на оценките на въпросите от LAEP-BG за **честота** на НЛЕ в зависимост от стойностите на подskalите на БСОТД.

Таблица 14. 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	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	n	\bar{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 15. 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	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	n	\bar{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

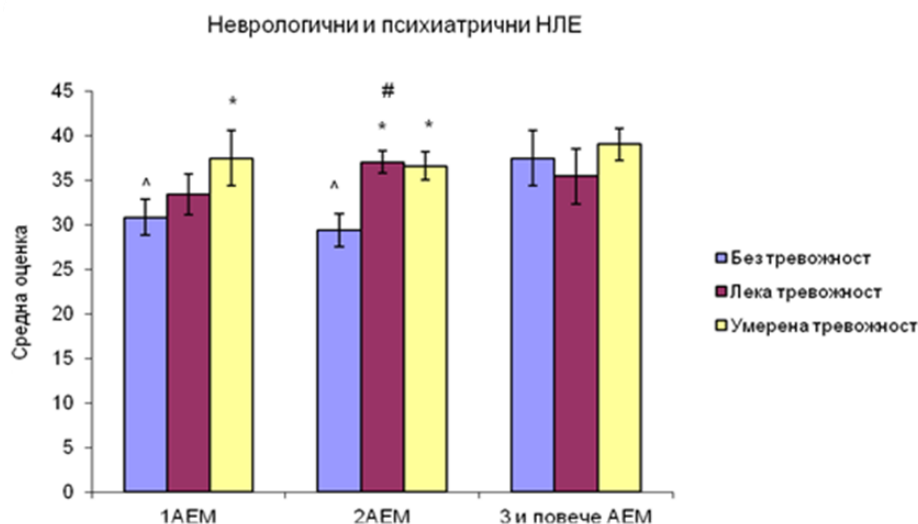
Резултатите показват, че при нарастване степента на тревожност и депресивност нарастват и всички оценки от LAEP–BG, по-изразено за общата оценка и подskalата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“.

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. 16).

Таблица 16. Връзка между степен на тревожност и депресивност и месечна честота на епилептичните пристъпи * - наличие на сигнификантна разлика ($p < 0,05$)

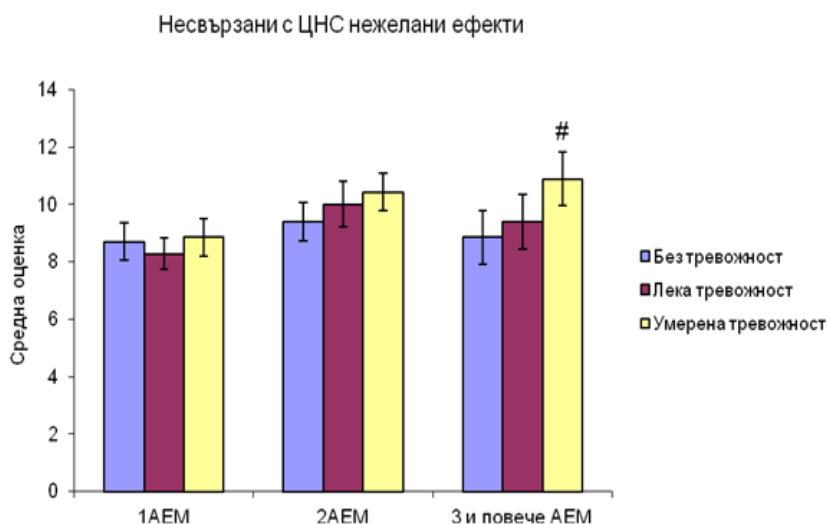
Степен на	Месечна честота на епилептичните пристъпи					
	Без (n=64)		До 3 (n=50)		4+ (n=17)	
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD
Тревожност	5,23	3,33	7,78*	4,12	7,82*	4,53
Депресивност	3,91	3,36	6,04*	4,06	6,18*	4,33

При изследване на зависимостта между оценките на подskalите на LAEP–BG и стойностите на скалата за тревожност при пациенти, лекувани с различен брой АЕМ се установява, че в стойностите на подskalата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“ се наблюдава 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 приемащите 3 и повече медикаменти и групите с 1 и с 2 АЕМ (фиг. 21).



Фигура 21. Зависимостта между оценките на LAEP–BG за подskalата „Неврологични психиатрични нежелани ефекти“ и стойностите на скалата за тревожност според брой АЕМ

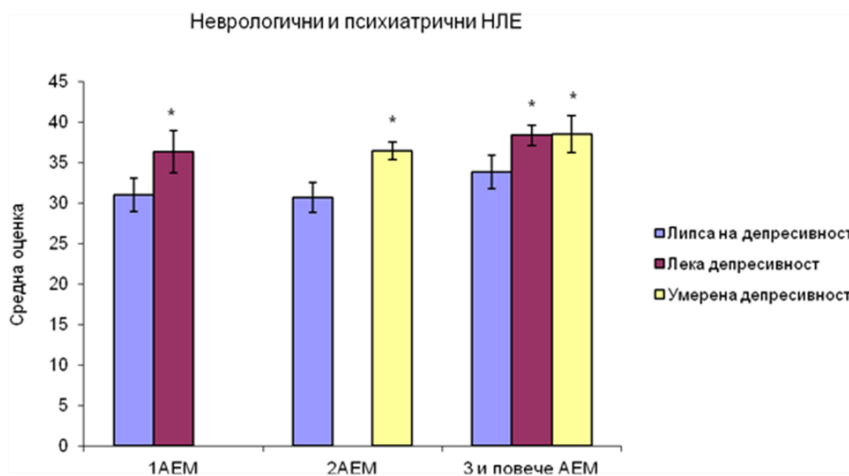
За подskalата „Несвързани с ЦНС нежелани ефекти“ се наблюдава статистически значима разлика при пациентите с умерено изразена тревожност между участниците с монотерапия и тези, приемащи 3 и повече АЕМ (фиг. 22).



Фигура 22. Зависимостта между оценките на LAEP–BG за подskalата „Несвързани с ЦНС нежелани ефекти“ и стойностите на скалата за тревожност според брой АЕМ

При изследване на зависимостта между оценките на подskalите на LAEP–BG и стойностите на скалата за депресивност при пациенти, лекувани с различен брой АЕМ се установява, че в стойностите на подskalата „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. 23).



Фигура 23. Зависимостта между оценките на LAEP–BG за подskalата „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 подskalата „Несвързани с ЦНС нежелани ефекти“ за пациентите според броя на АЕМ.

3.3.4. 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 χ^2 за проверка на процентни съотношения (табл. 17).

Таблица 17. 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 пристъпа	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 относителният дял на пациентите без пристъпи. Най-голям дял имат лекуваните в миналото само с 1 АЕМ. 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%). Прямо 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%).

За определяне на **влиянето на НЛЕ върху резултата от АЕЛ** са анализирани причините за промяна на предишната антиепилептична терапия. На таблица 19 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. 18).

Таблица 18. 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 представената таблица 19 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. 20).

Таблица 19. 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 изследването на връзката между тежестта на НЛЕ и **съдействието** на пациента към лечението се установява, че недоброто съдействие на пациента е свързано със сигнификантно по-високи средни стойности на факторите „ЦНС“, „Когнитивни функции“, „Двигателни нарушения и координация“, „Зрителни нарушения“ и „Главоболие“ (табл. 20).

Тежест на НЛЕ	Съдействие на пациента						p
	Добро			Недобро			
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{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 20. Тежест на НЛЕ и съдействие на пациента.

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

повлияват.

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**: „Емоционални 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. От анализа на стойностите резултатите за всички участници установяваме, че с най-високи средни стойности са субскалите „Социална изолация“ и „Социална подкрепа“. Значително по-високи от общата оценка на въпросника са и стойностите на „Физически функции“ и „Болка“. С най-ниска стойност е подскалата „Ефекти на медикаментите“, което показва значението на НЛЕ за пациентите с Е (табл. 21). Значително по-ниска от общата оценка на скалата е и свързаната с епилептичното заболяване подскала „Притеснения за пристъпите“, следвана от „Перцепции за здраве“. Стойността на подскалата „Обезкуражаване за здравето“, близка до средната оценка за въпросника, варира от много ниска (5,0) до много висока (95,0); същото се наблюдава и за „Памет“ – от 6,67 до 100 (табл. 21).

Таблица 21: Вариационен анализ на стойностите на субскалите на QOLIE – 89.

Подскали QOLIE – 89	Крайна оценка			
	\bar{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

3.4.1. Влияние на социодемографските фактори върху КЖ при пациенти с Е

При анализа на стойностите на QOLIE–89 спрямо **половата принадлежност** на участниците, се установява, че единствено при подskalата „Емоционално благополучие“ ($p < 0,05$) средните стойности при мъжете превъзхождат тези при жените. 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. 22).

Таблица 22. Корелационни коефициенти между стойностите на подskalите 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 подskalите QOLIE – 89, като резултатите не показват съществени различия между групите семейни и несемейни участници. 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 подskalите „Емоционално благополучие“, „Внимание/концентрация“ и „Обезкуражаване за здравето“, а за подskalата „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“. **Професионалната заетост** за изследвания от нас контингент пациенти е важен фактор, като зависимостта е правопрпорционална. Преобладаващото болшинство от подskalите QOLIE – 89 имат по-високи средни стойности при пациентите, които работят или учат (табл. 23).

Таблица 23. Зависимост между стойностите на подskalите QOLIE – 89 и показателя професионална заетост

Подскали QOLIE – 89	Професионална заетост						p
	Работи/учи			Не работи/не учи			
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{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

3.4.2. 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. 24).

Таблица 24. Мултирегресионен анализ за оценка на влиянието на клиничните фактори върху стойностите на QOLIE-89

	Стандартизиран коэффициент 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

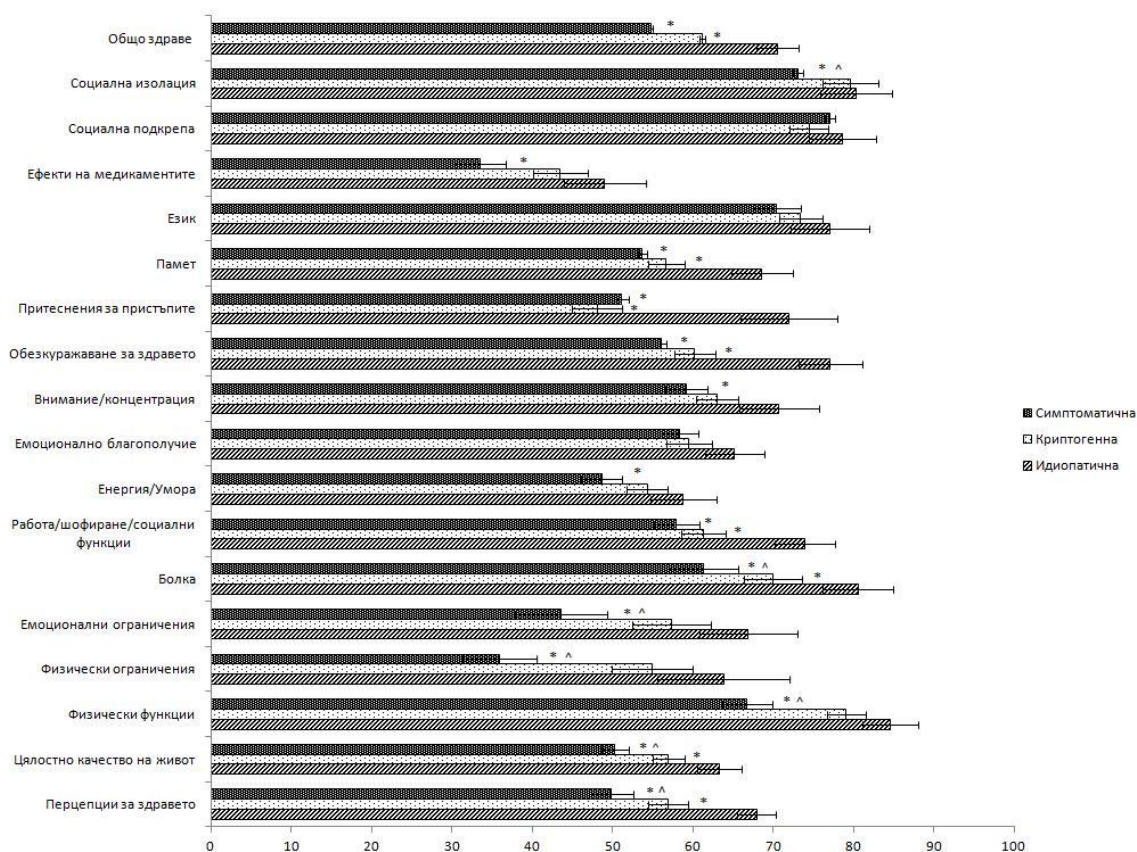
Честотата на епилептичните пристъпи е най-важният клиничен показател, който се използва за оценка на резултата от прилаганото АЕЛ. Нашите резултати показват, че при почти всички подскали QOLIE – 89 (с изключение на „Болка“, „Ефекти на медикаментите“, „Социална подкрепа“ и „Социална изолация“) пациентите с ЕП са със значимо по-ниски стойности (табл. 25). 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 (табл. 25).

Таблица 25: 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	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	n	\bar{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

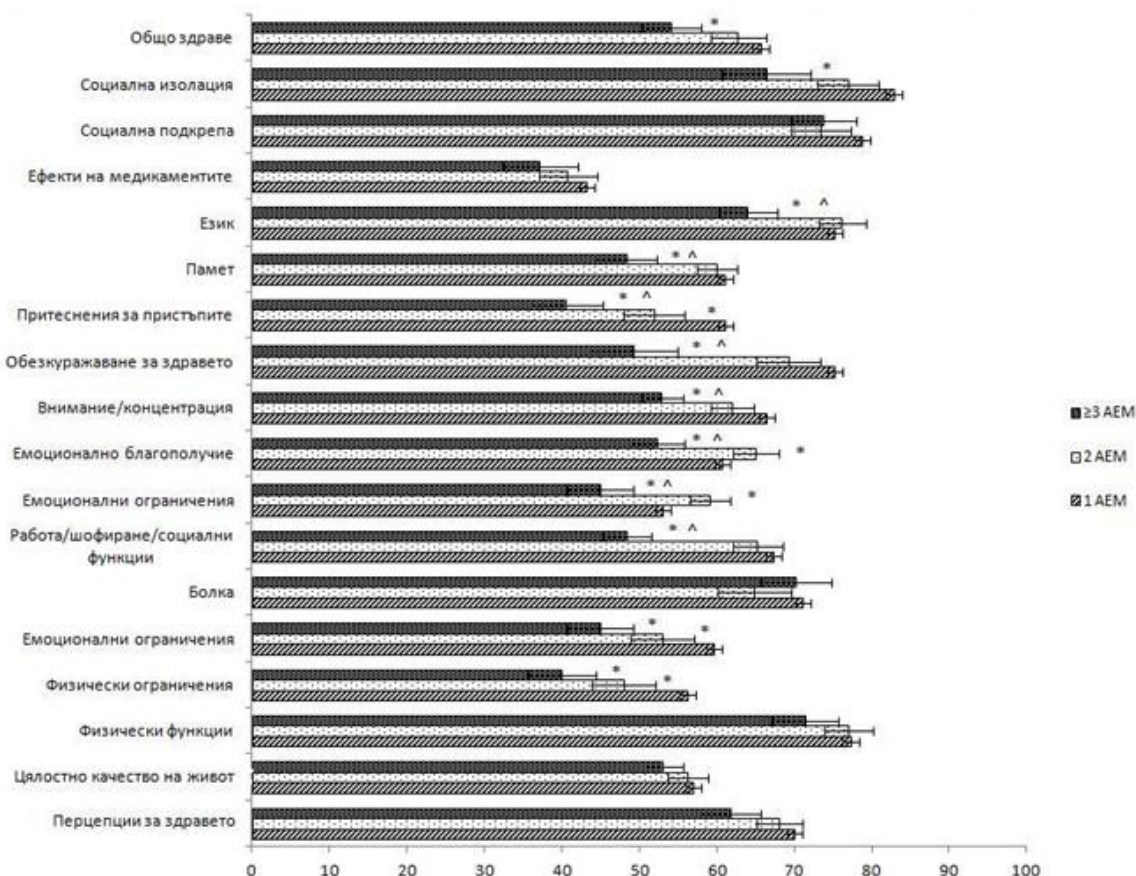
Емоционални ограничения	64	64,69 ^a	34,69	50	48,40 ^b	38,35	17	34,12 ^b	37,26
Болка	64	71,88 ^a	25,16	50	67,55 ^a	31,07	17	63,24 ^a	28,79
Работа/шофиране/ социална функция	64	73,57 ^a	18,10	50	52,42 ^b	18,45	17	51,79 ^b	15,44
Енергия/умора	64	57,50 ^a	19,98	50	50,60 ^b	18,42	17	45,29 ^b	15,66
Емоционално 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

При сравнение на оценките на КЖ при групите участници с различен **вид епилепсия**, се установява, че пациентите с ИЕ имат сигнификантно по-високи стойности за общата оценка на QOLIE-89 ($p=0.01$) и при по-голяма част от подskalите 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 подskalите „Цялостно КЖ“, „Физически функции“ и „Физически ограничения“ стойностите им не се различават значимо от тези на имащите КЕ, но пациентите със СЕ имат значимо по-ниски стойности на тези подскали в сравнение с групите с ИЕ и КЕ. Като цяло най-ниските стойности на подskalите на QOLIE – 89 са свързани значимо със симптоматичната епилепсия, с изключение на подskalите „Енергия/умора“, „Емоционално благополучие“, „Език“, „Социална подкрепа“ и „Социална изолация“, където е налице същата тенденция, но изразена в по-лека степен (фиг. 24).



Фигура 24. Разпределение на стойностите на подскалите на QOLIE – 89 спрямо вида Е

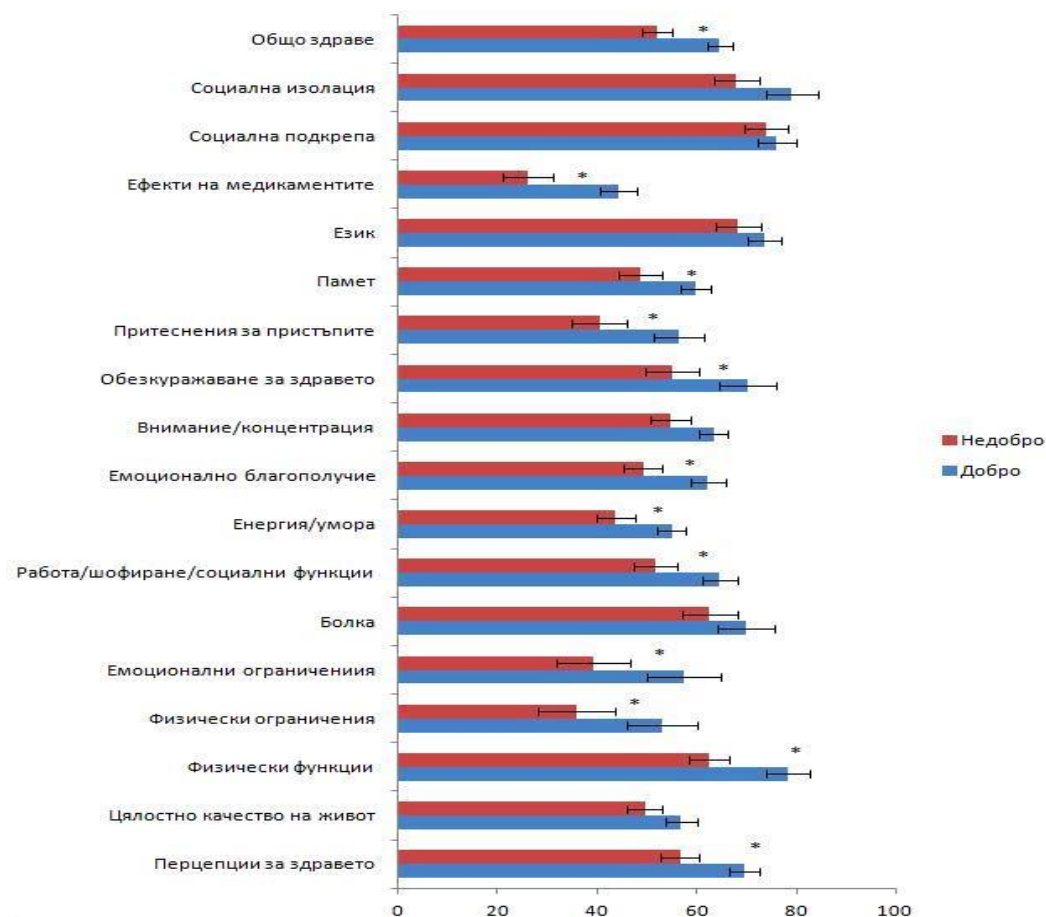
По отношение на **броя приемани АЕМ**, резултатите показват статистически значими разлики за групите пациенти, лекувани с 1 АЕМ и ≥ 3 АЕМ. Политерапията е белег, макар и индиректен, за по-тежък ход на заболяването и съответно по-лошо КЖ на пациентите. Броят приемани АЕМ повлиява в най-голяма степен аспекти от физическото и психичното здраве 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. 25).



Фигура 25. Разпределение на стойностите на подскалите на QOLIE – 89 спрямо броя приемани АЕМ

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“ ($\beta=-0.21$, $p=0.02$), „Физически ограничения“ ($\beta=-0.25$, $p=0.01$), „Емоционални ограничения“ ($\beta=-0.21$, $p=0.01$), „Внимание/Концентрация“ ($\beta=-0.2$, $p=0.02$), „Притеснения за пристъпите“ ($\beta=-0.18$, $p=0.03$), „Енергия/умора“ ($\beta=-0.24$, $p=0.02$), „Работа/шофиране/социални функции“ ($\beta=-0.22$, $p=0.03$) и „Памет“ ($\beta=-0.2$, $p=0.03$).

Наблюдава се значима положителна корелация между **съдействието на пациента** и общата оценка на QOLIE-89 ($p=0.01$), подскалите „Физически функции“ ($\beta=0.21$, $p=0.02$), „Притеснения за пристъпите“ ($\beta=0.16$, $p=0.084$), „Емоционално благополучие“ ($\beta=0.17$, $p=0.01$) „Перцепции за здравето“ ($\beta=0.22$, $p=0.01$), „Ефекти на медикаментите“ ($\beta=0.27$, $p=0.01$), „Физически ограничения“ ($\beta=0.29$, $p=0.01$), „Емоционални ограничения“ ($\beta=0.24$, $p=0.02$), „Болка“ ($\beta=0.18$, $p=0.03$), „Енергия/Умора“ ($\beta=0.28$, $p=0.02$) и „Памет“ ($\beta=0.25$, $p=0.02$). Влиянието на съдействието на пациента върху различните аспекти на КЖ е илюстрирано на фигура 26 чрез графично представяне на стойностите на подскалите на QOLIE – 89.

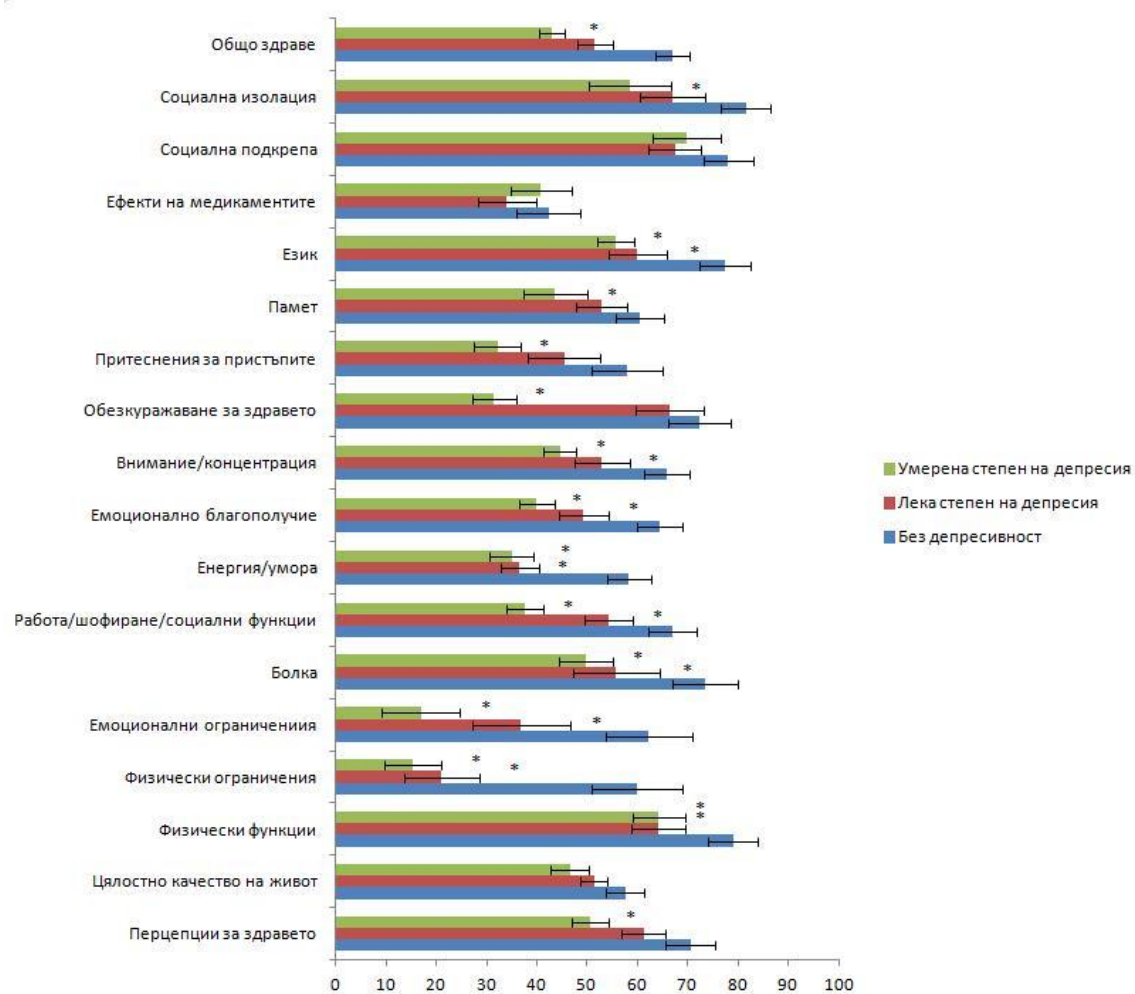


Фигура 26. Разпределение на стойностите на подскалите на QOLIE – 89 спрямо съдействието на пациента.

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

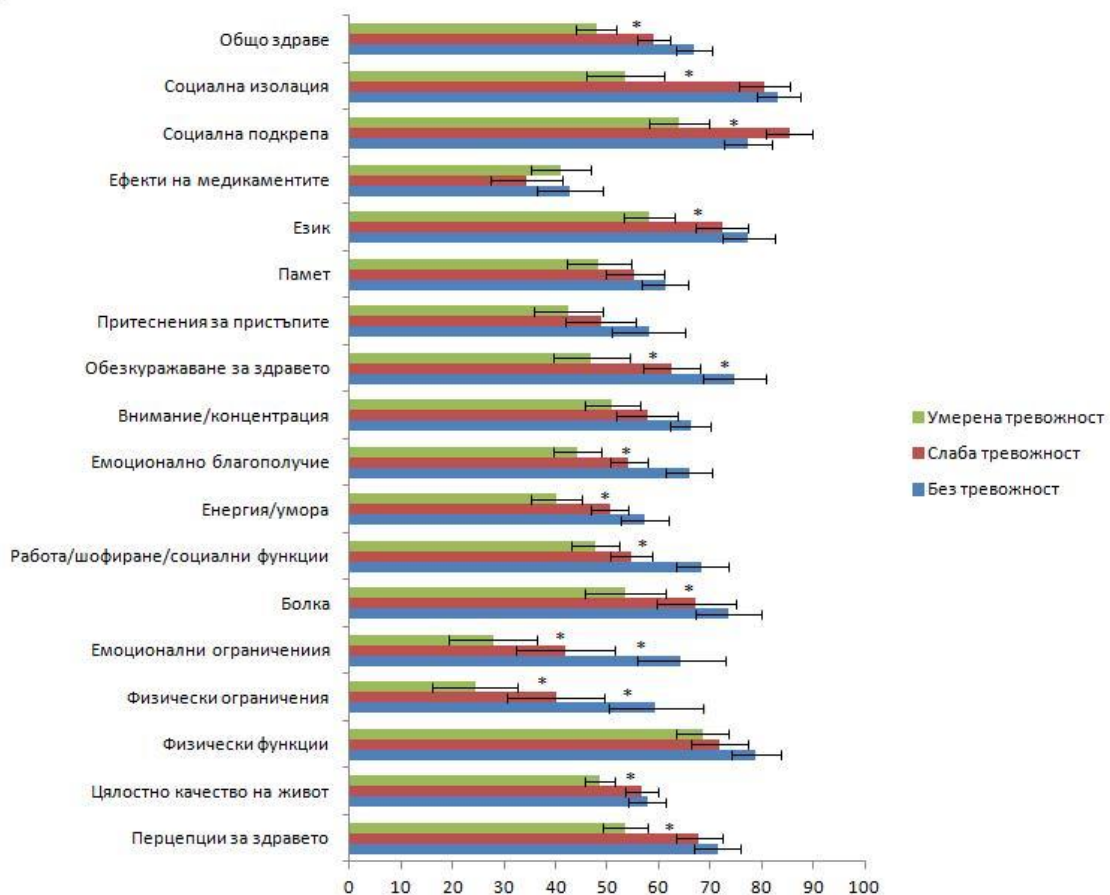
Наличната в лека и умерена степен тревожност и депресивност съществено повлиява оценката за КЖ на пациентите.

С нарастване степента на **депресивност** най-изразено е намалението на оценката на подскалите „Емоционални ограничения“, „Работа/шофиране/ социална функция“ и „Обезкуражаване за здравето“, т.е. зависимостта между КЖ и наличието на депресивна симптоматика е обратнопропорционална. На фигура 27 е представено сравнение между показателите за КЖ по QOLIE – 89 и групите пациенти според нивото на депресивност в нашето изследване.



Фигура 27. Разпределение на стойностите на подскалите на QOLIE – 89 спрямо степента на депресивност.

Наличието и степента на изразеност на **тревожната симптоматика** в най-голяма степен повлиява оценката на подскалите „Физически ограничения“, „Емоционални ограничения“ и „Обезкуражаване за здравето“ (фиг. 28).



Фигура 28. Разпределение на стойностите на подскалите на QOLIE – 89 спрямо степента на тревожност.

3.4.4. 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“, „Цялостно КЖ“ и „Физически функции“. 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. 26).

Таблица 26. Корелация между оценките на подskalите на LAEP-BG и 17-те подskали 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.

Подskали 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

Аналогично при изследване връзката на тежестта на НЛЕ с КЖ се установяват обратнопропорционални, статистически достоверни корелации между стойностите на подskalите QOLIE-89 и всички подskали на **SIDAED-BG**, т.е. при по-голяма гежест на НЛЕ КЖ на пациентите е по-лошо. Стойностите на подskalите QOLIE-89 корелират най-силно с „ЦНС“, „Когнитивни функции“ и „Двигателни нарушения и координация“, а най-слабо с „Главоболие“, „Козметични и дерматологични оплаквания“. Подskалата „Социална подкрепа“ корелира единствено, при това слабо, с „Двигателни нарушения и координация“ (табл. 27).

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
Перцепция 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 27. 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 – $r_s > 0.2$ - * $p < 0.05$

4. 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.

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. При някои състояния пациентите отбелязват, че ефектът от лечението е по-негативен от самите ЕП. В България няма проведени проучвания за влиянието на НЛЕ върху КЖ при обща популация пациенти с Е.

Поради тези причини 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. 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.

Настоящото проучване показва 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. 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.

Обсъждане на резултатите от изследването на социодемографските и клинични характеристики на пациентите

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 професионална реализация. 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, Сагау 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 КТ/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. В нашето изследване пациентите са 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 , ОхCBZ и 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, ТРМ и LEV са обясними с приложението им в нашата група пациенти предимно при ГТКП, ГТКП и МП и/или АбП (23,7%) или като допълнителен АЕМ в случаите на комбинирано лечение. По-високото серумно ниво на CBZ и VPA 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. 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 и в част от случаите с персистиращи ЕП. Резултатите от анализа на предишното АЕЛ (най-голям относителен дял на пациентите с 1 и 2 АЕМ в миналото) корелират с невисоката средна давност на заболяването и високия процент болни без ЕП за последните 6 месеца при нашата група пациенти.

Обсъждане на резултатите от изследването на вида, честотата и тежестта на НЛЕ, установени с въпросниците LAEP–BG и 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 съвт. (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). 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, Wiesmann и с., 2011). Нашият резултат потвърждава предишни твърдения, че процентът на съобщените от пациентите НЛЕ е по-висок при използването на въпросници в сравнение със спонтанно съобщените НЛЕ (Canevini и с., 2010, Carpay и с., 2005, Jaremsiripornkul 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). За общата оценка на LAEP–BG при нашите пациенти, основно допринася оценката на подskalата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“ и значително по-малко оценката на „Несвързани с ЦНС нежелани ефекти“. 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). Auriel (2009), 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. темпоралноядловата Е, наличието на коморбидна депресия (Gates, 2000, May, 2013, Gilliam и с., 2004, Kanner и с., 2012, Weintraub и с., 2007).

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: 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. 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 други автори, които подчертават по-голямата изразеност на НЛЕ в напреднала възраст, особено при комбинирано лечение (Gidal и с., 2009, Harms и с., 2005). 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 подskalата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“ в социален план е свързана със затруднената 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 (Pecussa P. и с., 2009), но не намерихме такива за връзката между степента на изразеност на НЛЕ и нивото на образование.

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 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. При изследване на НЛЕ с въпросника LAEP, Martins и съавт. (2011) също намират по-изразени странични ефекти на АЕМ при пациентите със СЕ, сравнени с пациентите с ИЕ (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 ЕП, 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**. При анализа на всичките тези съотношения с различни клинични фактори отново прави впечатление доминирането на оценките на въпросите от подskalата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“ на LAEP–BG, както и категориите „ЦНС“, „Когнитивни нарушения“ на скалата SIDAED-BG. 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 (Aldenkamp и с., 1997, Kwan и с., 2001). Уточненият при нашите пациенти значим ефект на фактора **месечна честота на ЕП** се обяснява с по-високите дневни дози на АЕМ и по-честата комбинирана терапия при персистиране на ЕП. Най-отчетлива значимост се наблюдава при сравнението между средните оценки на групата участници без ЕП с групите пациенти с до 3 пристъпа месечно и тези 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). 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 фармакорезистентна Е. Перусса (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 значимо по-високи оценки за нежелани реакции, което е обяснимо 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 комплайнс, междулекарствените взаимодействия, характерни за случаите с комбинирано лечение. 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). Предимствата на монотерапията са добре известни: по-добра поносимост на АЕЛ, по-добър комплайнс и възможност за адекватно дозиране на АЕМ, липса на междулекарствени взаимодействия (Baulac, 2003, Canevini и с., 2010, Lammers и с., 1995, Matsuura, 2000, Reynolds и с., 1981, Zaccara и с., 2009). Louis (2009) подчертава важността на монотерапията, особено при започване на АЕЛ и на избора на първия АЕМ (Louis и с., 2009). Установеното в нашето проучване значение на **дневната доза на АЕМ** за изиявата 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 потвърждение 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). Отчетените от нас разлики в НЛЕ между **различните АЕМ** най-често са свързани с оплаквания от страна на „ЦНС“, като с най-високи стойности са при пациентите приемачи

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 АЕМ имат същата ефикасност, но по-добра поносимост в сравнение с класическите АЕМ (Cramer и с., 2011, Heinemann и с., 1994). Не всички автори подкрепят това становище, напр. Augiel (2009) не намира разлика при сравнението на НЛЕ при CBZ и LTG (Augiel 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 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, и 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 приемачи CBZ и VPA, показаха, че наличието на по-висока серумна концентрация на медикамента **CBZ** е свързано със сигнификантно по-високи стойности на НЛЕ 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, приемачи CBZ и VPA са на фона на стойности в референтните граници. 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. Лекарственото мониториране намира място най-вече при изразени НЛЕ, неефективен контрол на ЕП при адекватна дозировка на АЕМ, за установяване комплайнса 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 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, Алексиев, 2003). При потърсената корелация между вида промени в ЕЕГ и изразеността на НЛЕ според броя на приеманите АЕМ, 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. За да се анализират лекарствените ефекти върху ЕЕГ находката, 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. Влиянието на вида и дифузността на мозъчната лезия върху когнитивното функциониране е подчертано от много автори (Giovagnoli и с., 1997, Meador, 2002, Rahmann и с., 2002, Zaccara и с., 2008). 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. 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**.

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**. 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). 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). 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. Засилване на НЛЕ беше отчетено и при криптогенната и симптоматична Е спрямо ИЕ, както и при нарастване 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 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 ЕП, независимо от тяхната месечна честота. 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). Всички тези данни подчертават необходимостта от първоначална оценка на симптомите на тревожност и депресивност за оптималното лечение при наличие на ЕП, особено при атипично (Kanner, 2006) или субсиндромно (Kanner и с., 2010) протичане на психиатричната коморбидност (LaFrance и с., 2008, Schachter, 2010). Неправилната преценка на тези състояния може да доведе до по-изразени симптоми на депресия и тревожност или до задълбочаване на НЛЕ, и влошаване хода на заболяването.

Обсъждане на влиянието на честотата и тежестта на НЛЕ върху хода на антиепилептичната терапия

В нашата група пациенти преобладават участниците с предишно АЕЛ (n=106) 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). 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. 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 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-високи дози на АЕМ, по-честата политерапията с по-изразени НЛЕ, засиленото субективно чувство на неблагоприятие в тези случаи. 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), което подчертава голямото значение на НЛЕ като причина за неуспешно АЕЛ и честа 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. 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. 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. **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 показваха, че относителният дял на участниците в изследването с недобър комплайнс 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). 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).

Обсъждане на резултатите от изследването на КЖ на пациентите с епилепсия и зависимостта между оценката на QOLIE-89 и честотата и тежестта на НЛЕ.

Оценката на КЖ е многоизмерна и субективна, и зависи от клинични, демографски и социоекономически фактори. Въпреки липсата на единна дефиниция, повечето автори

приемат, че физическите, социалните, психологичните и икономическите фактори са важни детерминанти на качеството на живот. 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“ и „Социална подкрепа“ 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“ и „Болка“, 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.

От изследваните **социодемографски характеристики** се установи значимо влияние на факторите професионална заетост, възраст и степен на образование, като за отделните показатели подреждането на субскалите на QOLIE-89 е в различен ред. **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 повечето от подскалите. Професионалната заетост не оказва значимо влияние върху сферата на живот, свързана с епилепсията. Липсата на работа води до нисък социоикономически статус, ниска самооценка 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, 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. 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 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, 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 (Barbosa и с., 2008). 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, зачестяването на пристъпите по време на бременността, както и с по-изразената тревожност и депресивност при женския пол (Auriel и с., 2009).

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 също 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 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. Честотата на ЕП е най-важната детерминанта на КЖ (Jacoby и с., 2008, Регусса Р. и с., 2009). 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) подчертават, че резултатите от АЕР са били най-силният фактор за всички подскали на QOLIE-31 с изключение на подskalата „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 LAEP (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 (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 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 подskalите „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“ е свързана вероятно с по-големия брой и по-високите дози АЕМ при парциалните и ВПП, 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 СЕ и КЕ, и свързаната с тях II и III степен фармакорезистентност са негативни предиктори за подskalите на QOLIE-31 (Canevini и с., 2010). 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

эпилептичното заболяване. Това е обяснимо поради по-лекия лекарствен режим на пациентите с монотерапия, свързано с по-благоприятно протичане на епилепсията, вероятно по-добра прогноза, с повече очаквания за пълен контрол на пристъпите и усещане за по-добро КЖ. Установените статистически значими разлики между групите пациенти са белег за по-тежък ход на заболяването, повече странични реакции от АЕЛ и съответно по-лошо КЖ при пациентите, лекувани с повече АЕМ. По-ниското КЖ, свързано с повече НЛЕ при пациентите, приемащи по-голям брой АЕМ е показано и в други проучвания (Barbosa и с., 2008, Gilliam и с., 2004), като са докладвани умерени към тежки странични ефекти, най-често свързани с ЦНС. 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 подskalите, свързани с всички аспекти на КЖ. Нашите данни подкрепят напълно резултатите на други автори (Cramer и с., 2002, Da Silva и с., 2007, Martins и с., 2009, Tomson, 1995). 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). 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. Данните от проведенния 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 нежелателни ефекти. 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 подskalите 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 от случаите 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 фармакорезистентна Е 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, Luoni и с., 2011, Elsharkawy и с., 2012). 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 (Uijt 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**. 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 физическите проблеми, емоционалното благополучие и когнитивните функции (концентрация, внимание и памет). 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, Lehmer 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 АЕР обясняват >70% от оценката на повечето от подskalите на КЖ (Gilliam и с., 2006). 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 (Витева и с., 2009).

В заключение: Епилепсията е хронично заболяване с множество последици и комплексно влияние върху живота на пациентите. 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. 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.

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 ОхСВЗ, LEV, ТРМ и СВЗ, се наблюдават по-силно изразени НЛЕ с наличие на значима разлика между по-високата и по-ниска доза. По-високите серумни концентрации на СВЗ 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.

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 /Керпра/ при пациенти 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 (Керпра) 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, cross-cultural adaptation and validation of the Bulgarian version of the Liverpool adverse event profile. Epilepsy & Behavior, 2014; 39:88-91.
9. 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.

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 Охсабазепин 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.
11. Р. Кузманова, И. Стефанова, Д. Бецинска, П. Колев, И. Велчева. „Влияние на нежеланите лекарствени ефекти при прием на антиепилептични медикаменти върху клиничния ход на заболяването и проведената антиепилептична терапия“ – постер, XIV Национален конгрес по неврология с международно участие, Златни Пясъци, 7-10 Май, 2015. Българска неврология, 2015; 16(1):100.

SUMMARY

Introduction: The main point of the long-term antiepileptic treatment is the Quality of Life (QoL) recovery in patients with epilepsy, which is primarily linked to reaching a continuous control of the epileptic seizures (ES) without clinically significant adverse events (AE). The ES, as well as the AE of antiepileptic drugs (AED), influence to a significant extent adversely the QoL in patients with epilepsy.

Purpose: The aim of our study was to assess the AE of AED and their influence on the QoL in patients with epilepsy as well as to compare the impact of some clinical and sociodemographic characteristics on the patients' outcome.

Material and methods: The study group consisted of 131 patients with epilepsy (57 male and 74 female, mean age of 40.13 ± 13.37 years, and mean duration of epilepsy 15.61 ± 9.45 years). All the patients underwent physical and neurological examination, detailed history of the disease and retrospective documentary analysis. Patient's self-report questionnaires (the Bulgarian versions of Liverpool Adverse Events Profile (LAEP-BG), Assessing SIDE effects in AED treatment (SIDAED-BG), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and the Quality of Life in Epilepsy Inventory – 89 (QOLIE-89)) were applied.

Results: Although in most studies the frequency of ES is defined as the main criterion for the outcome of the disease, our results show the decisive role of the AE of AED as an important predictor for the health-related QoL, markedly in cases with pharmaco-resistant epilepsy. We found a strong negative correlation between the perception of AE and QoL evaluated by QOLIE-89. The high correlation between the total scores of the rating scales for evaluating AE and the "Overall Health" scale of the QOLIE-89 demonstrates the relationship between the undesired drug effects and the whole QoL. The correlation analysis showed that the presence of Neurological and Psychiatric AE contributes significantly more to the low overall QoL assessment than the Non-neurological AE do. When analysing our data according to the applied therapy, we obtained a significant difference between the group on monotherapy and the group treated with ≥ 3 AD for the scores of almost all QOLIE-89 subscales. Statistical analysis revealed that the subscales of the QOLIE-89 were negatively correlated with older age, adverse effects of AED, higher number of prescribed drugs, seizure frequency and symptomatic type of epilepsy, and were positively correlated with the educational level and the economic status. Better QoL was associated also with better patient compliance. Higher rates of AE reporting, respectively lower scores of QOLIE-89 subscales were related to higher levels of

anxiety and depression as well. The most important for our patients were the questions reflecting the neurological and psychiatric effects of AED, suggesting that experienced neurotoxic symptoms are of high significance and affect the overall QoL.

Conclusion: The impact of epilepsy on QoL is complex and may be mediated by a number of different factors. The AE of the AED are common and are one of the strongest predictors of poor QoL regardless of influencing the ES. High seizure frequency limits the usual daily activity and leads to impairment of physical, social and emotional functioning and finally to a general deterioration of the QoL. The assessment of QoL is an important component of the clinical process in patients with epilepsy and includes both assessment of the impact of the seizures and the interictal state, including emotions, cognition, social functioning and adverse events.