

ПРИЧИНИ ЗА ПРОМЯНА НА АНТИЕПИЛЕПТИЧНАТА ТЕРАПИЯ

РЕЗЮМЕ

ПРИЧИНИ ЗА ПРОМЯНА НА
АНТИЕПИЛЕПТИЧНАТА ТЕРАПИЯ*Р. Кузманова, И. Стефанова**МБАЛНП „Св. Наум“,
Медицински Университет, Катедра по
неврология София*

Въведение: Основна цел на антиепилептичното лечение е постигане на продължителен контрол на епилептичните пристъпи без клинично значими нежелани лекарствени ефекти (3). Пълният контрол на пристъпите е определящ фактор за качеството на живот на пациентите с епилепсия. Предвид продължителността на антиепилептичното лечение, все повече внимание се обръща на влиянието на нежеланите лекарствени ефекти върху хода на заболяването (9).

Цел: Цел на нашето изследване е оценка на влиянието на някои клинични фактори върху хода на заболяването, и определяне на връзката между персистирането на пристъпите, нежеланите лекарствени ефекти и необходимостта от промяна на антиепилептичното лечение.

Контингент и методи: В изследването са включени последователно 131 пациенти с епилепсия (57 мъже и 74 жени, средна възраст 40.13 ± 13.37 години). Използвани са анализ на медицинската документация, анамнеза, снемане на соматичен и неврологичен статус, самооценъчна скала за определяне честотата на страничните ефекти от АЕЛ (Liverpool Adverse Events Profile) и статистически методи.

Резултати: Установява се силна корелация между причини за промяна на лечението и брой приемани АЕМ при сегашното лечение ($r=0.63$; $p<0.001$), както и с брой приемани АЕМ при предишно лечение и ($r_s=0.69$, $p<0.05$). Данните от статистическия анализ показват, че нежеланите лекарствени ефекти и честотата на

ABSTRACT

CAUSES OF REVISION OF THE
ANTIEPILEPTIC TREATMENT*R. Kuzmanova, I. Stefanova**MHATNP „St. Naum“,
Medical University, Sofia*

Introduction: The antiepileptic treatment is primarily linked to reaching a continuous control of the seizures without clinically significant adverse events (3). Complete seizure freedom is the single most important determinant of health-related quality of life in patients with epilepsy. Given the long duration of epilepsy treatment, however there is growing recognition of the wider impacts of adverse events of antiepileptic drugs on course of the disease (9).

Purpose: The aim of our study was to obtain an evaluation of the impact of some clinical and sociodemographic characteristics on course of the disease and to determine the causal connection between the uncontrolled seizure, adverse events, and the revision of antiepileptic treatment.

Methods: One hundred thirty one consecutive patients with epilepsy (57 male and 74 female, average age 40.13 ± 13.37 years) were enrolled in the study. The methods used were documentary analysis, an interview on clinical factors, medical examination, self-reporting questionnaire (Liverpool Adverse Events Profile), and statistical methods.

Results: There were found significant positive correlations between the causes of revision of the antiepileptic treatment and the number of antiepileptic drugs taken at the time of assessment ($r=0.63$; $p<0.001$), as well as the number of antiepileptic drugs taken in the past ($r_s=0.69$, $p<0.05$). Statistical analysis revealed that the drug-related adverse events and seizure frequency impact negatively on the course of the disease.

Conclusion: Both undesired drug-related adverse events and persistence of epileptic seizures, are predictors of revision of antiepileptic treatment.

пристъпите оказват негативно влияние върху хода на епилептичното заболяване.

Заключение: Нежеланите лекарствени ефекти и персистирането на епилептичните пристъпи са основни фактори за промяна на антиепилептичното лечение и влошаване хода на заболяването.

Ключови думи: Антиепилептични медикаменти, Антиепилептично лечение, Епилептични пристъпи, Нежелани лекарствени ефекти

Въведение: Епилепсията е клинично хетерогенна група, която се различава по отношение на етиологията, възраст на възникване, видове пристъпи, прогноза, отговор на лечение и се характеризира с възникване на спонтанни/ непровокирани пристъпи (7). В повечето случаи се налага продължително лечение с антиепилептични медикаменти (АЕМ) (16). При около 60% от случаите с новодиагностицирана епилепсия се постига контрол на епилептичните пристъпи (ЕП) с монотерапия и при 10-20% - с комбинирано лечение (14).

Основна цел на антиепилептичното лечение (АЕЛ) е постигане на продължителен контрол на ЕП без клинично значими нежелани лекарствени ефекти (НЛЕ) (3). Пълното повлияване на пристъпите е най-определящият фактор за качеството на живот на пациентите с епилепсия. Предвид продължителността на АЕЛ, все повече внимание се обръща на влиянието на НЛЕ върху хода на заболяването (14).

Цел: Цел на нашето изследване е оценка на влиянието на някои клинични фактори върху хода на заболяването, и определяне на връзката между персистирането на пристъпите, нежеланите лекарствени ефекти и необходимостта от промяна на антиепилептичното лечение.

Контингент и методи: В проучването участват 131 последователно включени пациенти от общо 449 скринирани на средна възраст $40,13 \pm 13,37$ години, от които 57 (43,5%) мъже и 74 (56,5%) жени. Пациентите са лекувани в МБАЛНП „Св. Наум“, София. Давността на заболяването е

свободна и промяна на антиепилептичното лечение, и негативно влияние върху хода на заболяването.

Key words: Adverse events, Antiepileptic drugs, Antiepileptic treatment, Epileptic seizures

повече от 1 година, без промяна на лечението през последните 3 месеци, без придружаващи соматични, неврологични и психиатрични заболявания, изискващи допълнително лечение.

Използвани са анализ на медицинската документация, анамнеза, снемане на соматичен и неврологичен статус. Изследвани се факторите: вид епилепсия (в съответствие с Международната класификация на епилепсиите от 1989 г.), брой приемани медикаменти при настоящото и минало лечение, месечна честота на ЕП, НЛЕ, съдействие на пациента към лечението. Наличието и честотата на НЛЕ сме оценявали с Ливърпулска скала за определяне профила на страничните ефекти (Liverpool Adverse Event Profile (LAEP)) (4). Въпросникът представлява списък с оплаквания, оценявани поотделно по 4-точковата скала на Lickert. В настоящото изследване е използвана адаптирана и валидирана от нас българска версия с 19 точки (LAEP-BG), разделени в 2 подскали: „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“ и „Несвързани с ЦНС нежелани ефекти“ (10).

Резултати: С най-голям относителен дял са пациентите с криптогенна епилепсия ($n=60$; 45,8%), следвани от тези със симптоматична ($n=45$; 34,4%) и идиопатична епилепсия ($n=26$; 19,8%). Без ЕП 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. 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)%. Спрямо броя на приеманите АЕМ (като моно- и политерапия) при предишно АЕЛ 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%). 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). 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.

За определяне на връзката между персистирането на ЕП, НЛЕ и необходимостта от промяна на АЕЛ, са анализирани причините за промяна на предишната терапия. 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. 1).

Таблица 1. 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%).

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. 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. 2).

Таблица 2. 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	

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. 3).

От пациентите с предишно лечение 80,2% съобщават, че са имали НЛЕ. С нарастването на броя на приеманите в миналото АЕМ/комбинации намалява относителният дял на пациентите без ЕП при настоящото лечение с тенденция към нарастване на НЛЕ (по-високи стойности на общата оценка на LAEP-BG и подskalата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти,“). Най-голям дял имат лекуваните в мина-

Таблица 3. Относителен дял на пациентите с различен брой АЕМ/лекарствени комбинации при предишно лечение спрямо месечната честота на ЕП и вида епилепсия.6

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

лото само с 1 АЕМ (16.8%), по-голям и от процента пациентите без минало лечение с добър контрол на ЕП (11.5%). Всички пациенти с 4 и повече ЕП месечно са имали предишно лечение, като най-голяма част от тях са лекувани с 4 и повече АЕМ/комбинации (6.9%).

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 $rs=0.34$, $p < 0.05$), както и между броя приемани АЕМ и НЛЕ при предишно лечение ($rs=0.42$, $p < 0.05$), и слаба позитивна корелация между брой приемани АЕМ и съдействие ($rs=0.26$, $p < 0.05$). Резултатите показват, че от групата пациенти приемащи 1 АЕМ, 43% не са имали предишно АЕЛ, т.е. ЕП са се повлияли от първия АЕМ (пълнен контрол или значителна редукция на пристъпите). В зависимост от броя приемани АЕМ при предишното АЕЛ се установява умерена корелация между брой приемани АЕМ в миналото и НЛЕ при предишно лечение ($rs=0.47$, $p < 0.05$), силна корелация между брой приемани АЕМ при предишно лечение и причини за промяна на лечението ($rs=0.69$, $p < 0.05$), както и с брой приемани АЕМ при сегашното лечение ($r=0.63$; $p < 0.001$).

Дискусия: Резултатът от АЕЛ се определя от ефикасността на приеманите АЕМ и поносимостта към тях, т.е. наличието на НЛЕ. В нашата група пациенти преобладават участниците с предишно АЕЛ и тези, при които броя на неефек-

тивните АЕМ, респ. комбинациите от тях, прилагани в хода на заболяването са променяни повече от 1 път ($n=67$). Всички пациенти с голяма пристъпна честота в настоящето са имали предишно лечение, като най-голяма част от тях са лекувани с 4 и повече АЕМ/комбинации (6.9%). В групата пациенти с предишно лечение ($n=106$) поголемият брой приемани в миналото АЕМ/лекарствени комбинации е предиктор за по-голяма честота на ЕП, както и за повече НЛЕ в настоящето. 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 (1, 8, 11,17). Перуса (2005) отгава 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„ (15). От анализа на резултатите при пациентите с предишно АЕЛ, установяваме голямата значимост на НЛЕ като причина за неуспешно АЕЛ и за промяна на терапията в миналото. При персистиране на пристъпите се прилагат по-високи дози АЕМ, по-честа е политерапията с по-изразени НЛЕ, субективното чувство на неблагоприятие в тези случаи е засилено. В голяма част от случаите влиянието на нежеланите медикаментозни ефекти в ежедневието на болния е изключително по-осезаемо, отколкото ЕП. Във връзка с това, при обсъждане на

резултати от голямо американско клинично проучване Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study е разгледана появата на токсичност при различни АЕМ и е установено, че тя е била причината за съществен брой неуспехи в лечението, напр. от 101 пациенти лекувани с CBZ лечението е било неуспешно за 45 болни: само поради прояви на токсичност - в 12 случая, при 30 - наличие на токсичност и ЕП, само ЕП - единствено в 3 от случаите (12). 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. Притесненията свързани с появата и персистирането на НЛЕ нерядко е повод за спиране на медикамента. За общата оценка на LAEP-BG 47.75 (SD±7.82) при нашите пациенти, основно допринася оценката на подskalата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“, - 32.82 (SD±7.86), което показва голямото значение на невротоксичните ефекти при прием на АЕМ. Резултатите са близки до тези съобщени в други проучвания, с преобладаване на проблеми свързани с когнитивията, паметта, настроението и поведението (4, 5, 6, 8), както и на Auriel (2009), който установява оплаквания от страна на ЦНС в 92.2% от пациенти с добре контролирани ЕП (2). По-високите оценки за нежелани реакции при пациентите приемачи 3 и повече АЕМ, както и установените корелации, се дължат на по-тежкия ход на заболяването в тези случаи, по-големия брой прилагани неефективни АЕМ в хода на терапията, обичайно по-високите дози на антиконвулсантите, влошения комплайнс, междулекарствените взаимодействия. Тази теза е подкрепена от множество автори (1, 5, 6, 15, 16). Съдействието на пациента е важен фактор за успешното АЕЛ. Относителният дял на участниците в нашето 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 Martins (2009 г.) - между 30% и 60% (13). 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.

В заключение: НЛЕ и персистирането на ЕП са основни фактори за промяна на АЕЛ и влошаване хода на заболяването. За адекватна корекция на терапията е необходимо системно мониториране на НЛЕ и балансирането им със стремежа за достигане контрол на епилептичните пристъпи.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Р. Кузманова

МБАЛНП „Св. Наум“

Ул. „Любен Русев“ 1, София 1113,

Тел.: +359 2/9702 216

e-mail: rumyana_kuzmanova@abv.bg

Address for correspondence:

R. Kuzmanova, M. D.

University Multiprofile Hospital

for Active Treatment in Neurology

and Psychiatry „St. Naum“, Sofia, Bulgaria

tel: +359 2/9702 216

e-mail: rumyana_kuzmanova@abv.bg

REFERENCES:

1. Alexandre, V., Monteiro, E.A., Freitas-Lima, P., Pinto, K.D., Velasco, T.R., et al. Addressing overtreatment in patients with refractory epilepsy at a tertiary referral centre in Brazil. *Epileptic Disorders*, 2011, 13, 56–60.
2. Auriel, E., Landov, H., Blatt, I., Theitler, J., et al. Quality of life in seizure-free patients with epilepsy on monotherapy. *Epilepsy and Behavior*, 2009, 14, 130–133.
3. Baker G.A. Assessment of quality of life in people with epilepsy: some practical implications. *Epilepsia*, 2001, 42 (3), 66–69.
4. Baker G.A., Jacoby, A., Francis, P., Chadwick, D.W. The Liverpool adverse drug events profile. *Epilepsia*, 1995, 36 (3), 59.
5. Canevini, M., Giovambattista, D., Galimberti, C., et al.: Relationship between adverse effects of antiepileptic drugs, number of coprescribed drugs, and drug load in a large cohort of consecutive patients with drug-refractory epilepsy. *Epilepsia*, 2010, 51 (5), 797-804.

6. Carpay, J., Aldenkamp, A., van Donselaar, C. Complaints associated with the use of antiepileptic drugs: results from a community-based study. *Seizure*, 2005, 14, 198–206.
7. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use: Guideline on clinical investigations of medicinal products in the treatment of epileptic disorders. 22nd July 2010.
8. Gilliam, F., Carter, J., Vahle, V. Tolerability of antiseizure medications: implications for health outcomes. *Neurology*, 2004, 63 (4), 9–12.
9. Jacoby, A., Baker, G.A. Quality-Of-Life trajectories in epilepsy: a review of the literature. *Epilepsy Behav*, 2008, 12, 557–571.
10. 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 and Behavior*, 2014, 39, 88–91.
11. Louis St. E.K. Minimizing AED adverse effects: improving quality of life in the interictal state in epilepsy care. *Curr. Neuropharmacol*, 2009, 7, 106–114.
12. Mattson, R., Cramer, J., Collins, J. The Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study No. 264 Group. A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults. *N Engl J Med*, 1992, 327, 765–771.
13. Martins, H., Alonso, N., Vidal-Dourado, M., et al. Are adverse effects of antiepileptic drugs different in symptomatic partial and idiopathic generalized epilepsies? The Portuguese-Brazilian validation of the Liverpool Adverse Events Profile. *Epilepsy and Behavior*, 2011, 22, 511–517.
14. Nixon A, Kerr C, Breheny K, Wild D. Patient Reported Outcome (PRO) assessment in epilepsy: a review of epilepsy-specific PROs according to the Food and Drug Administration (FDA) regulatory requirements. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2013, 11, 38.
15. Perucca E, Kwan P: Overtreatment in epilepsy: how it occurs and how it can be avoided? *CNS Drugs*, 2005, 19, 897–908.
16. Perucca E, Tomson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *Lancet Neurol*, 2011, 10, 446–456.
17. Yeager, K.A., Dilorio, C., Shafer, O., McCarty, F., Letz, R., et al. The complexity of treatments for persons with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2005, 7, 679–86.