

**Univerzita Karlova  
Filozofická fakulta  
Katedra Psychologie**



**FILOZOFICKÁ FAKULTA  
Univerzita Karlova**

## **Diplomová práce**

Bc. et Bc. Jakub Žalud

**Subjektivní hodnocení nežádoucích účinků antiepileptik u pacientů  
s epilepsií**

**Subjective perception of antiepileptic adverse effects in patients with  
epilepsy**

Praha 2019

Vedoucí práce: PhDr. Alena Javůrková Ph.D.

Konzultant: doc. PhDr. MUDr. Mgr. Radvan Bahbouh, Ph.D.

*Především velmi děkuji za trpělivý přístup, ochotu a podnětné rady **PhDr. Aleně Javůrkové, Ph.D.**, která taktéž umožnila sběr dat u jednotlivých pacientů, bez kterých by práce vůbec nemohla vzniknout. Děkuji **doc. PhDr. MUDr. Mgr. Radvanovi Bahbouhovi, Ph.D.** za konzultaci ohledně podoby práce. Dále poděkování patří **prof. MUDr. Petru Marusičovi, Ph.D.** a **MUDr. Janě Zárubové**, kteří také nemalou měrou napomohli k získání dostatečného množství dat. V závěru bych rád poděkoval **doc. Ing. Janě Vránové, CSc.** a **PhDr. Lud'kovi Stehlíkovi, Ph.D.** za možnost konzultovat části práce, které se týkaly statistické analýzy dat.*

*Prohlašuji, že jsem diplomovou práci na téma: „Subjektivní hodnocení nežádoucích účinků antiepileptik u pacientů s epilepsií“ vypracoval samostatně, že jsem řádně citoval všechny použité prameny a literaturu a že práce nebyla využita v rámci jiného vysokoškolského studia či k získání jiného nebo stejného titulu.*

*V Praze dne*

.....

*Bc. et Bc. Jakub Žalud*

## **Abstrakt**

**Název práce:** Subjektivní vnímání nežádoucích účinků antiepileptik u pacientů s epilepsií

**Autor práce:** Bc. et Bc. Jakub Žalud

**Vedoucí práce:** PhDr. Alena Javůrková Ph.D.

**Konzultant:** doc. PhDr. MUDr. Mgr. Radvan Bahbouh, Ph.D.

**Počet stran:** 86

**Počet zdrojů:** 114

Epilepsie je chronické záchvatovité onemocnění, které může negativně ovlivňovat kvalitu života, kognici či afektivitu. K léčbě tohoto onemocnění se užívají antiepileptika, která mají řadu více či méně známých nežádoucích účinků. Obtíže, které samotní pacienti přisuzují nežádoucím účinkům antiepileptik, mohou být i přes určitou míru subjektivity důležitým informačním zdrojem a měly by být brány v potaz při následných léčebných postupech.

Tato práce se věnuje subjektivnímu hodnocení nežádoucích účinků antiepileptik u pacientů s epilepsií. Teoretická část poskytuje základní informace o samotném onemocnění a jeho dopadu na kvalitu života, kognici a poukazuje na některé duševní poruchy, které jsou často vázané k epilepsii. Dále se teoretická část zabývá antiepileptickou farmakoterapií. Vzhledem k charakteru práce není v těchto kapitolách zacházeno do hloubky; jedná se především o přehled užívaných antiepileptik a některá specifika spojená s jejich léčebným užitím. Jádrem teoretické práce jsou především nežádoucí účinky antiepileptik, jejich klasifikace a projev ze subjektivního pohledu pacienta. Jinými slovy se práce zabývá otázkou, které nežádoucí účinky připisuje pacient antiepileptické farmakoterapii a jak tyto účinky prožívá, přičemž se zaměřuje především na oblast kognice, afektivity a somatických projevů.

Empirická část zkoumá, které proměnné mohou mít vliv na subjektivně vnímané nežádoucí účinky antiepileptik. K měření vnímaných nežádoucích účinků byl užit Liverpoolský dotazník nežádoucích účinků (Liverpool Adverse Event Profile) zkráceně LAEP u kterého byla spočítána Cronbachovo alfa 0,9. Data byla získána od 164 pacientů a následně byla podrobena statistické analýze. Předpokladem bylo, že prožívání nežádoucích účinků antiepileptik se u pacientů bude měnit v závislosti na některých proměnných, jako jsou například sociodemografická data (věk, vzdělání, pohlaví), dále klinická data, která souvisí s individuálním charakterem onemocnění a kam byl řazen například počet záchvatů, jejich typ, druh epilepsie, popřípadě délka trvání onemocnění. Byla zkoumána jednotlivá antiepileptika a

jejich počet z hlediska možného dopadu na prožívání nežádoucích účinků antiepileptik. V rámci výzkumu byla také provedena validizace samotné metody LAEP, která je pravděpodobně první validizací české verze.

Výsledky výzkumu naznačují, že sociodemografické údaje vysvětlily 20% hodnoty nežádoucích účinků a jejich vliv byl celkově statisticky signifikantní ( $p < 0,05$ ;  $R^2 = 0,20$ ). Osoby s vyšším věkem či nízkým vzděláním se cítí více zatížené nežádoucími účinky antiepileptik a jedná se častěji o ženy než o muže. Celkový vliv klinických dat na prožívání nežádoucích účinků statisticky signifikantní nebyl ( $p > 0,05$ ;  $R^2 = 0,21$ ). Statisticky signifikantně se ukazují pouze pacienti s déle trvající epilepsií, kteří prožívají citlivěji nežádoucí účinky antiepileptik. Antiepileptická farmakoterapie vysvětlila přibližně 16% variace nežádoucích účinků, nebyla však celkově statisticky signifikantní ( $p > 0,05$ ;  $R^2 = 0,16$ ). Mezi konkrétními léky výzkum poukázal na valproát, topiramát, klonazepam a phenytoin, které statisticky signifikantně přispívaly k zvýšení pocíťovaného zatížení nežádoucími účinky. Výsledky potvrzují, že depresivita, úzkost a nízká kvalita života přispívají k silněji prožívaným nežádoucími účinkům antiepileptik, dále také, že pacienti s polyterapií prožívají větší zatížení skrze nežádoucí účinky antiepileptik. Polyterapie byla častější u pacientů s nízkou kvalitou života a u pacientů, kde byla zvýšená hladina depresivity. Výzkum dále poskytl údaje z hlediska počtu užívaných léků a jejich dopadu, které vypovídají o tom, že čím více pacient bere antiepileptik, tím více se cítí být zatížen jejich nežádoucími účinky.

**Klíčová slova:** epilepsie, antiepileptika, nežádoucí účinky, subjektivně vnímané nežádoucí účinky, kognice, emoce

## **Abstract**

**Title:** Subjective perception of antiepileptic adverse effects in patients with epilepsy

**Author:** Bc. et Bc. Jakub Žalud

**Thesis supervisor:** PhDr. Alena Javůrková Ph.D.

**Consultant:** doc. PhDr. MUDr. Mgr. Radvan Bahbouh Ph.D.

**Pages:** 86

**Number of resources:** 114

Epilepsy is a chronic seizure disorder that can negatively affect the quality of life, cognition, or affectivity. Antiepileptics used to treat this disease have number of more or less known side effects. The difficulties that patients themselves attribute to the adverse effects of antiepileptic drugs might be an important source of information despite a certain extent of subjectivity and should be taken into account in subsequent therapies.

The thesis deals with the subjective evaluation of adverse effects of antiepileptic drugs in patients with epilepsy. The theoretical part provides basic information about the disease itself and its impact on the quality of life or cognition and deals with some of the mental disorders that are often linked to epilepsy. Furthermore, the theoretical part deals with antiepileptic pharmacotherapy. Due to the nature of the work, these chapters are not conceived in depth, their primary focus is on the overview of antiepileptic drugs in use and some specifics associated with their therapeutic use. The core of the theoretical part lies mainly with the adverse effects of antiepileptics, their classification and expression from the patient's subjective viewpoint. In other words, the thesis deals with the question of which side effects the patient attributes to antiepileptic pharmacotherapy and how they experience these effects, focusing in particular on cognition, affectivity, and somatic manifestations.

The empirical part examines the variables which may affect the subjectively perceived side effects of antiepileptic drugs. Liverpool Adverse Event Profile (LAEP) was used to measure perceived adverse reactions. For LAEP Cronbach's alpha (0.9) was calculated. Data were collected from 164 patients and subsequently subjected to statistical analysis. The assumption was that the patient's experience of the adverse effects of antiepileptic drugs will differ depending on the variables, such as socio-demographic data (age, education or gender), and clinical data related to the individual nature of the disease (seizure count, seizure type, form

of epilepsy, duration of the disease). Individual anti-epileptic drugs and their number were examined depending on their potential impact on the experience of anti-epileptic side effects. The research also undertook the validation of the LAEP method itself, which is probably the first validation of the Czech version ever.

Research suggests that socio-demographic data explained 20% of adverse effects, and their effect was statistically significant overall ( $p < 0.05$ ;  $R^2 = 0.20$ ). People of higher age or lower education feel more burdened with the adverse effects of anti-epileptics and are more likely to be women than men. The overall effect of clinical data on the experience of adverse events was not statistically significant ( $p > 0.05$ ;  $R^2 = 0.21$ ). Patients with prolonged epilepsy experience more sensitive side effects of antiepileptic drugs. Antiepileptic drug therapy explained about 16% of the adverse event variation and was not statistically significant overall ( $p > 0.05$ ;  $R^2 = 0.16$ ). As far as particular drugs are concerned, the research has discovered that valproate, topiramate, clonazepam and phenytoin contribute to an increase in the felt burden of adverse effects. The results confirm that depressivity, anxiety and poor quality of life heighten the more severe adverse effects of antiepileptic drugs, and that patients with polytherapy experience more stress induced by the adverse effects of anti-epileptics. Polytherapy was more frequent in patients with low quality of life and in patients where depressivity was increased. The research also provided data on the number of drugs used and their impact which indicate that the more antiepileptics a patient takes, the more heavily they experience their side effects.

**Key words:** epilepsy, antiepileptics, side effects, subjectively perceived side effects, cognition, emotions

# Obsah

<b>I ÚVOD</b> .....	<b>10</b>
<b>II TEORETICKÁ ČÁST</b> .....	<b>11</b>
<b>1 Epilepsie</b> .....	<b>12</b>
1.1 Definice epilepsie .....	12
1.2 Etiologie epilepsie .....	12
1.3 Klasifikace epilepsie .....	13
1.4 Klasifikace záchvatů .....	13
1.5 Kvalita života u osob s epilepsií .....	13
1.5.1 Dopady epilepsie na kognitivní oblast .....	14
1.5.2 Psychiatrické komorbidity spojené s epilepsií .....	15
<b>2 Přístup k epilepsii se zaměřením na antiepileptickou farmakoterapii a její nežádoucí účinky</b> .....	<b>20</b>
2.1 Farmakoterapie .....	20
2.2 Antiepileptika užívaná ve farmakoterapii .....	21
2.2.1 Monoterapie u antiepileptik a její vliv na prožívání a chování .....	22
2.2.2 Polyterapie u antiepileptik a její vliv na prožívání a chování .....	23
2.2.3 Farmakorezistence .....	24
2.2.4 Definovaná denní dávka (DDD) .....	24
<b>3 Nežádoucí účinky antiepileptik se zaměřením na subjektivně prožívané nežádoucí účinky</b> .....	<b>25</b>
3.1 Klasifikace nežádoucích účinků antiepileptik .....	26
3.1.1 Skupina A (známý mechanismus) .....	26
3.1.2 Skupina B (neznámý mechanismus) .....	27
3.1.3 Skupina C (dávka léku) .....	27
3.1.4 Skupina D (prenatální období a vliv na plod) .....	28
3.1.5 Skupina E (interakce antiepileptik) .....	28
3.2 Subjektivně prožívané nežádoucí účinky antiepileptik .....	29
3.2.1 Nežádoucí účinky antiepileptik v oblasti subjektivního emočního ladění .....	29
3.2.2 Subjektivně vnímané nežádoucí účinky antiepileptik u kognice .....	30
3.2.3 Subjektivně vnímané nežádoucí účinky antiepileptik na somatické úrovni .....	32
3.2.4 Dodatek ke kapitolám o subjektivně prožívaných nežádoucích účincích antiepileptik .....	33

<b>4</b>	<b>Metody měření subjektivních nežádoucích účinků antiepileptik.....</b>	<b>33</b>
4.1	Vybrané metody pro měření subjektivně vnímaných nežádoucích účinků antiepileptik .....	34
4.1.1	Hague side effects Scale (HASES).....	34
4.1.2	Liverpool Adverse Event Profile (LAEP) .....	34
4.1.3	Portland Neurotoxicity Scale (PNS).....	35
4.1.4	A-B Neuropsychological Assessment Scale (ABNAS).....	35
4.1.5	SIDe effects in AED treatment (SIDAED).....	36
<b>III</b>	<b>EMPIRICKÁ ČÁST .....</b>	<b>37</b>
<b>5</b>	<b>Cíl výzkumu a formulace hypotéz.....</b>	<b>38</b>
5.1	Cíl výzkumu .....	38
5.2	Formulace hypotéz.....	38
5.2.1	Hypotézy .....	38
<b>6</b>	<b>Použité metody .....</b>	<b>39</b>
6.1	Liverpool Adverse Event Profile (LAEP).....	40
6.2	Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI- E).....	40
6.3	Generalized Anxiety Disorder 7 (GAD-7).....	41
6.4	Patient Weighted Quality Of Life In Epilepsy (QOLIE-10-P) .....	41
<b>7</b>	<b>Výzkumný vzorek .....</b>	<b>42</b>
7.1	Sociodemografické údaje .....	42
7.2	Klinické údaje .....	42
<b>8</b>	<b>Etika ve výzkumu.....</b>	<b>45</b>
<b>9</b>	<b>Metody sběru a analýzy dat .....</b>	<b>45</b>
<b>10</b>	<b>Výsledky a interpretace dat .....</b>	<b>46</b>
10.1	Výsledky LAEP .....	46
10.1.1	Výsledky normalizace LAEP.....	49
10.2	Výsledky dalších užitých metod.....	50
10.2.1	NDDI-E.....	50
10.2.2	GAD-7 .....	50
10.2.3	QOLIE-10-P.....	50
10.3	Výsledky dle stanovených hypotéz .....	51
10.3.1	H1: Subjektivně vnímané nežádoucí účinky AED souvisí se sociodemografickými faktory .....	51
10.3.2	H2: Subjektivně vnímané nežádoucí účinky AED souvisí s klinickými faktory.....	52
10.3.3	H3: Subjektivně vnímané nežádoucí účinky AED souvisejí s AED .....	53
10.3.4	H4 – H6.....	54

10.3.5	H7: Existuje vztah mezi druhem epilepsie a výsledkem v LAEP .....	57
10.3.6	H8: Existuje vztah mezi typem záchvatu a výsledkem v LAEP.....	58
10.3.7	H9: Existuje rozdíl mezi skórem v LAEP u farmakorezistentních pacientů oproti pacientům bez farmakorezistence .....	60
10.3.8	H10: Existuje rozdíl mezi demografickými proměnnými, klinickými proměnnými a výsledky v dotaznících LAEP, NDDI-E, GAD-7, QOLIE-10-P u pacientů s polyterapií oproti pacientům s monoterapií.....	60
10.3.9	H11: Existuje vztah mezi počtem užívaných AED a výsledkem v LAEP .....	64
10.4	Faktorová analýza.....	66
<b>11</b>	<b>Diskuse .....</b>	<b>69</b>
<b>12</b>	<b>Závěr .....</b>	<b>75</b>
<b>13</b>	<b>Seznam použité literatury .....</b>	<b>78</b>
<b>14</b>	<b>Seznam tabulek, grafů a příloh .....</b>	<b>85</b>
14.1	Tabulky.....	85
14.2	Grafy.....	86

## Seznam použitých zkratk

WHO	World Health Organization
ILAE	International League Against Epilepsy
QOLIE	Quality of Life in Epilepsy Inventory
MKN-10	Mezinárodní statistická klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů (desáté vydání)
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (čtvrté vydání)
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (páté vydání)
BDI	Beck Depression Inventory
NDDI-E	Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy
BAI	Beck Anxiety Inventory
GAD-7	Generalized Anxiety Disorder 7
AED	Anti-epileptic drug
DDD	Definovaná denní dávka
EEG	Elektroencefalograf
LAEP	Liverpool Adverse Event Profile
PNS	Portland Neurotoxicity Scale
CNS	Centrální nervová soustava
HASES	Hague Side Effects Scale
ABNAS	A-B Neuropsychological Assessment Scale
SIDAED	SIDE effects in AED treatment

# I ÚVOD

Epilepsie je záchvatovité onemocnění, které nemocného omezuje téměř ve všech oblastech života. Jedním ze zásadních přístupů v léčbě tohoto onemocnění je farmakoterapie za pomoci léků, které se nazývají antiepileptika. Tyto léky mají již víceméně dobře známé nežádoucí účinky, které mohou celkově negativně ovlivňovat kvalitu života. Pacienti tak mohou pociťovat různé obtíže například v oblasti kognice, emočního prožívání či na somatickém podkladě. Existují objektivní metody, které tyto nežádoucí účinky měří, ale těmi se tato práce nezabývá. Protože se jedná o psychologickou studii, jsou cílem zejména subjektivní metody a s nimi výpovědi samotných pacientů. Někteří zahraniční autoři považují subjektivní výpověď pacienta za *příliš subjektivní*, aby se dala brát vážně. Zmiňují, že pacient není schopen posoudit, co je a co není nežádoucí účinek způsobený daným antiepileptikem (zvláště v případě pacientů užívajících větší množství léků). Přes tato stanoviska existují metody, které pacientovi s epilepsií pomáhají subjektivně posoudit, jak na něho daná léčba působí. Aby nedošlo k přílišnému odklonu a abstrakci ve výpovědi, odpovídá pacient na základě rámce tvořeného položkami zahrnujícími konkrétní, často se objevující nežádoucí účinky. Tyto metody se v poslední době ukazují jako užitečné například ve formě screeningových nástrojů, které jsou schopny rychle postihnout, v jaké oblasti pacient zažívá obtíže prisuzované antiepileptické farmakoterapii. Z psychologického pohledu je tato problematika nesmírně zajímavá, jak se totiž zdá, pacienti berou své subjektivní problémy velice vážně a mnohdy jim nežádoucí účinky na úrovni poruch kognice afektivity či úzkostných poruch přinášejí větší zatížení než samotné onemocnění a s ním spojené záchvaty.

Cílem této práce je proto za využití jedné z těchto metod, konkrétně Liverpoolského dotazníku nežádoucích účinků antiepileptik (Liverpool Adverse Event Profile), zmapovat u pacientů s epilepsií, zda skutečně existuje vztah mezi subjektivním vnímáním nežádoucích účinků antiepileptik a některými dalšími aspekty, které by vnímání zatíženosti antiepileptiky mohly ovlivňovat, jako jsou například výše zmíněné emoční poruchy dále konkrétní antiepileptika, samotný charakter onemocnění či sociodemografické faktory jako je například věk či vzdělání.

## **II TEORETICKÁ ČÁST**

# 1 Epilepsie

Epilepsie je závažné, chronické onemocnění, které je spojováno s opakovanými záchvaty, ty se často destruktivně projeví na rovině neurobiologické, psychologické, kognitivní a samozřejmě také v sociální oblasti (Rektor & Ošlejšková, 2010). Jedná se o jedno z nejčastějších neurologických onemocnění, jeho výskyt je zhruba u 50 milionů jedinců, z toho 80 % jedinců pochází z rozvojových zemí. 70 % z těchto jedinců je schopno se záchvatům vyhnout, pokud u nich dojde ke správné diagnostice a vhodné léčbě. Prevalence onemocnění se udává kolem 0,4-1 % ve vyspělých zemích (WHO, 2019). V České republice se tato diagnóza týká zhruba 70 000 pacientů, kteří mají aktivní epilepsii, přičemž se v tomto smyslu jedná o osoby, které v rozmezí pěti let prodělaly záchvat, popřípadě jejich stav vyžadoval po tuto dobu medikaci (Brázdil, Hadač & Marusič 2011).

## 1.1 Definice epilepsie

Epilepsie je definována jako: „*onemocnění mozku charakterizované jednak jeho trvalou predispozicí generovat epileptické záchvaty a jednak neurobiologickými, kognitivními a psychosociálními důsledky epilepsie.*“ ILAE (2017)

První definice vznikla na teoretické úrovni a zcela nevystihuje skutečnost, zda daná osoba epilepsii má či ne. Pro účely zpřesnění kromě „teoretické“ definice uvedené výše vytvořil Fisher et al. (2014) ještě praktickou definici, která se ve svém obsahu snaží více popsat osobu s epilepsií. „*Epilepsie je onemocnění mozku projevující se následujícími stavy:*

1. *Alespoň dva nevyprovokované (či reflexní) záchvaty v rozmezí více než 24 hodin.*
2. *Jeden nevyprovokovaný (či reflexní) záchvat a pravděpodobnost jeho opakování (více než 60 %).*
3. *Diagnostikovaný epileptický syndrom“* Fisherova definice byla převzata ILAE a je uváděna spolu s teoretickou definicí od roku 2014.

## 1.2 Etiologie epilepsie

Určit etiologii epilepsie je vhodné hned, jak se u pacienta objeví první záchvat či je stanovena diagnóza epilepsie. Nová klasifikace dle ILAE z roku 2017 rozděluje příčiny vzniku epilepsie do několika oblastí (ILAE, 2017):

- strukturální,
- genetická,

- infekční,
- metabolická,
- autoimunitní,
- neznámé etiologie.

### 1.3 Klasifikace epilepsie

Správná klasifikace epilepsie má nesporný vliv na určení vhodných postupů při práci s tímto onemocněním, a také i na celkový průběh léčby. Epilepsii můžeme dle nové klasifikace ILAE rozdělit do čtyř základních typů (ILAE, 2017):

- fokální,
- generalizovaná,
- kombinovaná generalizovaná a fokální,
- neznámého typu.

### 1.4 Klasifikace záchvatů

V roce 2017 došlo k revizi původní klasifikace záchvatů z roku 1981, kterou vydala ILAE. Aktuální změny v dokumentu mimo jiné umožňují popsat větší variabilitu záchvatů, než tomu bylo u předchozí verze a celková interpretace u jednotlivých typů záchvatů se také díky tomuto stala srozumitelnější. Dokument rozděluje záchvaty do tří hlavních skupin (Fisher et al., 2017):

- fokální,
- generalizované,
- záchvaty s neznámým začátkem.

### 1.5 Kvalita života u osob s epilepsií

Epilepsie je onemocněním, které zasahuje do mnohých oblastí života a co do kvality ho značně ovlivňuje. Samotné záchvaty mohou být krátké a rychle odezní, ale následky, které toto onemocnění má, ovlivňují v řadě případů celý život pacienta. Obtíže se u osob s epilepsií objevují například v oblasti sociálních vztahů, výběru profese, partnera, klasicky i držení řidičského oprávnění je touto nemocí razantně limitováno. Objevují se i obavy ze zranění v důsledku pádů a záchvatů. Taktéž dopad na kognici je u epilepsie nezanedbatelný. Hloubka a závažnost onemocnění hraje zásadní roli v sociálněprávní oblasti například při žádosti o přidělení invalidního důchodu. Mnoho těchto obtíží se poté negativně projevuje na psychice pacienta a u epilepsie se skutečně objevuje řada duševních onemocnění nejčastěji ve formě

výkyvů nálad či úzkostných poruch, které daný stav a průběh somatické nemoci ještě zhoršují. Suurmeijer, Reuvekamp & Aldenkamp (2001) ve své studii zmiňují, že pokud mají pacienti pocit, že jsou přijímáni, méně stigmatizováni a prožívají pocity menší sociální izolace, mají větší šanci zvládnout psychické obtíže spojené s onemocněním. Ve výsledku má i Samotná intenzita nemoci logický vztah ke kvalitě života, týká se to například síly záchvatů. Jejich vysoká intenzita a závažnost snižuje kvalitu života a stejně tak se děje i u dlouhodobých či nekompensovaných forem epilepsie (Devinsky, Vickrey & Cramer, 1995; Baker, Jacoby & Buck 1997).

Významné jsou u pacientů i obavy a nejistota z dalších záchvatů, které jim značně svazují život a řada osob s epilepsií je uvádí jako příčiny snížené kvality života (Loring, Meador & Lee, 2004).

Farmakoterapie může také narušit kvalitu života zvláště při kombinaci mnoha antiepileptik. Pokud je epilepsie přítomna u jedince už v raném věku, může mít nesprávné užívání antiepileptik negativní vliv na jeho zdraví. Většinou se jedná o případy, kdy je u pacienta špatná compliance, či se u něho objevují v zásadní míře nežádoucí účinky (Nagabushana et al., 2019).

Z metod, které umožňují subjektivně popsat kvalitu života u osob s epilepsií můžeme zmínit například WPSI (Washingtonský psychosociální dotazník pro záchvatová onemocnění), který je dlouhou dobu užíván k reflexi kvality života u osob s epilepsií. Dotazník se snaží shrnout kvalitu života na základě osmi škál v oblastech: rodinné zázemí, emoční nastavení, osobnostní nastavení, dosažená odbornost, finanční status, sklony k záchvatům, léčba a medikamenty, poslední škálou je celkový psychosociální stav (Chang & Gehlert, 2003). Další hojně užívanou metodou je QOLIE (Quality of Life in Epilepsi), jedná se o dotazníkovou metodu, u které se používá buď verze s 31 položkami (QOLIE 31) či kratší verze obsahující 10 položek (QOLIE 10), která je spíše screeningovým nástrojem a neposkytuje takové množství informací jako rozšířená verze (Cramer et al., 2000).

### **1.5.1 Dopady epilepsie na kognitivní oblast**

Kognitivní obtíže patří mezi často zastoupené u neurologických poruch a není tomu jinak ani v případě epilepsie. Pacienti si často stěžují na potíže v oblasti paměti, řeči, exekutivních funkcí či pozornosti. Faktory, které kognitivní oblast ovlivňují, mohou být například věk pacienta, etiologie epilepsie, typ záchvatů a jejich intenzita. Patří sem i užívání antiepileptik, doba trvání epilepsie (přičemž se má za to, že chronický průběh epilepsie má vážnější dopad na kognici

pacienta) a další faktory, se kterými se můžeme setkat v odborné literatuře (Salpekar & Mula, 2018; Tailby, Kowalczyk & Jackson, 2018; Hermann & Seidenberg, 2007).

Ze subjektivního hlediska pacienti přisuzují své obtíže v kognitivní oblasti antiepileptikům a viní je z neschopnosti dosáhnout vytyčených cílů. V souladu s některými studii se však ukazuje, že například narušení paměti, které pacienti přisuzují často právě zmíněným lékům na epilepsii, je spíše způsobeno zhoršeným psychickým stavem a na vině jsou jiné faktory, jako je třeba úzkost či depresivní prožívání, které je poměrně obvyklou psychiatrickou komorbiditou (Salpekar & Mula, 2018; Mula et al., 2016; Marino et al., 2006).

V souvislosti s kognicí a epilepsií se můžeme setkat s názory na rychlý progres kognitivních poruch v průběhu života pacienta, tato skutečnost se ale zdá být ovlivněna sníženou hodnotou kognitivních schopností již v útlém věku, proto poté někteří pacienti ve vyšším věku dosahují hranice narušení kognice podstatně dříve, nežli jiné osoby (Helmstaedter & Elger, 2009).

### **1.5.2 Psychiatrické komorbidity spojené s epilepsií**

Psychiatrické komorbidity spojené s epilepsií jsou oblastí, na kterou se zaměřuje stále více studií a je třeba jí věnovat náležitou pozornost, protože se ukazuje, že v onemocnění hraje zásadní roli.

Prevalence psychiatrických komorbidit je poměrně vysoká a v populaci pacientů s epilepsií je celkově odhadována na 30–35 % případů (Tellez-Zenteno, 2007; Lopez, Schachter & Kanner 2019).

Přestože je znám vztah mezi epilepsií a psychiatrickými obtížemi, zejména v oblasti poruch nálady a úzkostných poruch, je stále obtížné přesně vyselektovat projevy psychických poruch a rozlišit hranice mezi nimi a vlivem samotného neurologického onemocnění, či vlivem podávané medikace (Lopez, Schachter & Kanner 2019; Salpekar & Mula, 2018; Hermann, Seidenberg & Bell, 2000).

I když se zdá logické, že závažnost onemocnění bude přímo úměrná manifestaci psychických poruch, ukazuje se, že toto pravidlo neplatí u všech pacientů. Nicméně stále se předpokládá, že pacienti s těžkými a častými záchvaty a zvláště ti, kteří jsou léčeni formou polyterapie, mají větší riziko vzniku psychiatrických obtíží (Salpekar & Mula, 2018).

Zvýšená pozornost v oblasti psychiatrických obtíží je v léčbě pacienta nezbytná. Například deprese jako častá psychiatrická komorbidita hraje zásadní roli v celkové kvalitě života pacienta a zpětně se může odrážet i do projevu nemoci samotné (Salpekar & Mula, 2018; Gilliam, Hecimovic & Sheline, 2003).

Psychotické poruchy jsou taktéž zmiňovanou psychiatrickou komorbiditou spojenou s epilepsií. Přesto, že se neprojevují tak často jako deprese či úzkostné poruchy, stále patří mezi faktory, které do zásadní míry ovlivňují onemocnění pacienta s epilepsií (Salpekar & Mula, 2018).

Riziko projevu psychotických poruch je u epileptických pacientů vyšší, než tomu je u běžné populace. Například Qin et al. (2005) ve své studii provedené na Dánské populaci zmiňují, že byl u osob s epilepsií zjištěn 2,5 až 3krát vyšší výskyt psychóz, než tomu bylo u neepileptické populace. Zvažuje se i vztah antiepileptik a vzniku psychóz u pacientů s epilepsií. Například potenciálně nežádoucí vliv levetiracetamu se zkoumá právě v souvislosti s projevem psychóz u některých epileptických pacientů, u kterých se objevily halucinace, bludy, dezorganizované myšlení a abnormální motorické projevy (Chen et al., 2016).

Je vhodné se alespoň blíže seznámit s nejčastějšími psychickými poruchami spojenými s epilepsií, proto je v následujících podkapitolách věnován větší prostor problematice deprese a úzkosti u osob s epilepsií.

#### **1.5.2.1 Depresivní porucha u osob s epilepsií**

Deprese je nejčastější psychiatrickou komorbiditou u epilepsie. Prevalence v případě pacientů bez záchvatů je srovnatelná s běžnou populací, kolem 17–22 % se prevalence pohybuje u populace osob se záchvaty a v případě pacientů s rezistentní epilepsií se jedná až o 55 % (Tellez-Zenteno, 2007; Gilliam, Santos & Vahle, 2004).

Deprese z pohledu MKN-10, či DSM-V je ve vztahu k epilepsii poměrně obtížně definovatelná. Dělení klasifikace totiž ve všech případech neodpovídá projevům u pacientů s epilepsií. Pokud bychom přesto chtěli vycházet ze zmíněných klasifikací depresivní poruchy, které se u pacientů s epilepsií mohou objevit, jsou následující: velká depresivní epizoda a perzistentní afektivní poruchy (dle MKN-10 tedy depresivní epizoda, dystymie a cyklotymie).

Vzhledem k obtížím vznikajícím při pokusu přesně specifikovat depresi ve vztahu k epilepsii definovali odborníci dokonce specifickou depresivní poruchu. Jedná se o interiktální depresivní poruchu. Nemá přímou návaznost na onemocnění, a tudíž ani na záchvaty, které epilepsie generuje. Má chronický charakter a její celkový průběh je natolik odlišný, že je obtížné srovnávat její charakteristiku s charakteristikou deprese např u MKN-10 či DSM-IV popřípadě DSM-V (Bosak et al., 2015). Přesto je u pacientů s epilepsií častou poruchou nálady. Má chronický až několikaletý průběh a nepředstavuje pouze psychogenní reakci na samotné onemocnění. Oproti běžným typům deprese se projevuje dlouhodobým trváním a celkově nižšími projevy, než bychom čekali u osob s depresí, které nemají diagnostikovanou epilepsii

(proto může na první pohled připomínat i dystymii) je spojena také s typickými neurotickými rysy, jako jsou somatizace, úzkost, pocity viny či beznaděje (Josephson, & Jetté, 2017).

Kromě interiktální depresivní poruchy se můžeme setkat i s dalším typem poruchy, která také podléhá skutečnosti, že kritéria dle klasifikací neodpovídají depresivním projevům u pacientů s epilepsií. Jedná se o tzv. interiktální dysforickou poruchu (orig.: interictal dysphoric disorder-IDD), ta je charakterizována jako porucha projevující se afektivní labilitou s převahou depresivní symptomatiky. Za účelem její diagnostiky byla dokonce vytvořena diagnostická metoda: the Interictal Dysphoric Disorder Inventory (Mula, Jauch & Cavanna, 2010).

Protože je epilepsie záchvatovité onemocnění, je možné se na depresi u nemocných dívat i z hlediska samotných záchvatů, podle fáze, ve které se deprese objevuje ji lze rozdělit na preiktální, iktální či postiktální, někteří autoři běžně užívají pojmy preiktální, iktální a postiktální deprese. Při bližším zkoumání této problematiky zjistíme, jak se jednotlivé projevy deprese ve vztahu k záchvatu liší. Preiktální projevy deprese se objevují hodiny, někdy i dny před záchvatem a převažuje v nich dysforické ladění (Blanchet & Frommer, 1986). Iktální projevy deprese jsou poměrně vzácné také v nich převažuje dysforické ladění, ale v tomto případě se objevuje v jasně ohraničených stereotypních epizodách. Postiktální projevy jsou obvykle spojeny spíše s úzkostnými poruchami vlivem například obavy z dalšího záchvatu. Depresivní projevy jsou v tomto případě opět spíše na úrovni chronicky zhoršené nálady (Kanner, Soto, & Gross-Kanner, 2004).

Dříve převládající názor, že deprese vzniká na podkladě epilepsie se v posledních letech mění a vznikají studie, které poukazují na obousměrný vztah deprese a epilepsie. Například Kanner (2011), zmiňuje, že epilepsie může vzniknout až poté, co se u pacienta projevila deprese, která již po nějakou dobu přetrvávala.

Deprese se taktéž negativně odráží na výsledné terapii a pokud není kompenzována, do značné míry může léčbu negativně ovlivňovat. Ukazuje se, že frekvence záchvatů nemá takový vliv na kvalitu života jako deprese, která ji ovlivňuje zásadním způsobem a mnohdy této psychiatrické komorbiditě není věnována náležitá důležitost. Na vině může být například fakt, že se epileptologové zaměřují více na samotné záchvaty, než na diagnostiku deprese, či skutečnost, že pacienti sami vnímají projevy deprese jako důsledek epilepsie (Thapar, 2009 in Barr & Morrison, 2014).

Protože je z výše uvedených informací jasné, že je u pacientů s epilepsií riziko výskytu deprese poměrně vysoké, obvykle jsou při vyšetření uplatňovány i psychodiagnostické metody, které na něj mohou poukázat. Vzhledem k charakteru práce je vhodné zmínit především ty, kdy sám pacient hodnotí míru prožívané deprese, tedy mluvíme o subjektivních metodách měření, se

kterými se v praxi také často pracuje. Obvyklým nástrojem subjektivního posouzení deprese, který se používá u pacientů s epilepsií je, Beck Depression Inventory (BDI). Jedná se o metodu, která byla vytvořena za účelem hodnocení behaviorálních projevů deprese u adolescentů a dospělých. Metoda obsahuje řadu tvrzení, která je možno jednotlivě hodnotit pomocí přidané škály (Beck, Steer & Brown, 1996 in Barr & Morrison, 2014). Další subjektivní metodou, která se obvykle používá k hodnocení deprese u pacientů s epilepsií je Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E), se kterou bylo pracováno ve vlastním výzkumu a je více rozebrána v empirické části práce. Zde je vhodné k metodě pouze zmínit, že byla vytvořena přímo za účelem měření deprese u osob s epilepsií a je schopna dle subjektivní výpovědi pacienta poměrně rychle detekovat riziko deprese, její výhodou je i skutečnost, že odráží kritéria DSM-IV a je schopna rozlišovat projevy mezi depresí, která je způsobena nežádoucími účinky antiepileptik a depresí, která vzniká na podkladě narušených kognitivních funkcí v důsledku epileptického onemocnění (Friedman et al., 2009; Gilliam et al., 2006).

### **1.5.2.2 Úzkostné poruchy u epilepsie**

Další významnou oblastí duševních poruch u pacientů s epilepsií jsou úzkostné poruchy patřící také k časté psychiatrické komorbiditě napříč touto skupinou osob. Přesné a systematické vymezení je ještě obtížnější, než jak tomu bylo u výše zmiňované deprese, a to zejména proto, že deprese může úzkostné poruchy do značné míry maskovat (Salpekar & Mula, 2018).

Prevalence úzkostných poruch je u osob s epilepsií vyšší než u běžné populace. Barr & Morrison (2014) uvádějí úzkost jako druhou nejčastější poruchu s prevalencí pohybující se kolem 11–40 %. Například studie Gaitatzise z roku 2004, ve které bylo zahrnuto 5834 osob s epilepsií, ukázala, že zhruba 11 % z nich mělo projevy úzkostných poruch, zatímco v běžné populaci byl tento výskyt kolem 6 %. Josephson & Jetté (2017) k tomuto ještě podotýkají, že je u epilepsie závažnost úzkostných poruch zvýšená zejména v situacích, kdy lze nemoc jen obtížně kompenzovat. Dále oba autoři zmiňují konkrétní úzkostné poruchy, se kterými se můžeme u osob s epilepsií setkat a nebo, jsou to: generalizovaná úzkostná porucha, smíšená úzkostně depresivní porucha, panické ataky, panické poruchy a specifické fobie.

Generalizovaná úzkostná porucha se objevuje zhruba u 6 % epileptických pacientů. Je charakterizována přetrvávajícími značně omezujícími obavami po dobu přibližně šesti měsíců. Tyto obavy jsou často podnícené nepředvídatelností epileptických záchvatů, dalšími důvody jsou například obavy ze zhoršení nemoci, ztráty zaměstnání a narušení sociálních kontaktů. Panické ataky a panické poruchy se objevují zhruba u 5-20 % pacientů. Specifické fobické

poruchy se mohou objevit u 20-30 % pacientů a opět jsou často spojeny s obavou ze záchvatů, můžeme se ale setkat i s agorafobií a sociální fobií (Tellez-Zenteno, 2007).

Je dobré také zmínit, jak na úzkost může působit samotná antiepileptická farmakoterapie. Zahraniční autoři zmiňují, že tento vztah je poměrně komplexní. Z hlediska nežádoucích účinků některá antiepileptika zvyšují anxieta, jedná se například o etosuximid, phenytoin či zonisamid, jiná vzhledem k jejich složení mohou působit opačně a částečně úzkost u pacientů snižovat, například barbituráty, benzodiazepiny, valproát, tiagabin nebo pregabalin. Stejně tak v celém tomto procesu hraje významnou roli individualita pacienta, protože nelze s jistotou tvrdit, že stejné antiepileptikum bude mít totožný účinek u všech osob. (Beyenburg et al., 2005).

Stejně jako u deprese je i v případě úzkostných poruch užívána řada metod, s jejichž pomocí je lze diagnostikovat. Lze také poukázat na skutečnost, že vzhledem k dopadu úzkosti na léčebný proces (stejně jako tomu je u deprese) jsou takové metody důležitými diagnostickými nástroji. Opět se zaměříme spíše na subjektivní metody, které vychází z pacientova pohledu. Beck Anxiety Inventory (BAI) je metodou, která postihuje zejména somatické projevy úzkosti a byla vytvořena za účelem odlišit projevy úzkosti od deprese. Zahrnuje časté úzkostné symptomy, které u sebe pacient subjektivně posuzuje, jsou to například: nervozita, neschopnost relaxovat, závratě či pocit silně tlukoucího srdce. Metoda také umožňuje sledovat změny v projevech úzkosti v průběhu léčby pacienta, je tedy vhodná například k měření úzkosti před a po neurochirurgickém zákroku (Beck, Epstein, Brown & Steer 1988; Devinsky, Barr & Vickrey, 2005). Dalším nástrojem pro měření subjektivně prožívané úzkosti je Generalized Anxiety Disorder 7 (GAD-7). Tato sedmi položková metoda je zaměřena na diagnostiku generalizované úzkostné poruchy. Pacient odpovídá na Likertově škále, která má čtyři kategorie. Na základě výsledku je potom možné určit u pacienta riziko generalizované úzkostné poruchy. Metodu lze využít i u jiných osob, nejen u pacientů s epilepsií, ovšem u pacientů s epilepsií se tento nástroj projevuje jako citlivější při měření generalizované úzkostné poruchy (Seo et al., 2014; Spitzer et al., 2006). GAD-7 patří k metodám s nimiž bylo pracováno ve vlastním výzkumu, je vhodné ji tedy krátce popsat, ale více bude rozvedena až v empirické části práce.

## **2 Přístup k epilepsii se zaměřením na antiepileptickou farmakoterapii a její nežádoucí účinky**

Léčba epilepsie dnes představuje poměrně širokou škálu možností. v této problematice se můžeme setkat například s režimovými opatřeními, léčbou skrze ketogenní dietu, klasickou farmakoterapií, epileptochirurgickou a psychiatrickou léčbou či psychoterapeutickou intervencí (Elterman, 2007; Willie et al., 2012; Helmstaedter Hermann & Lassonde, 2011). Vzhledem k cíli práce je vhodné pouze krátce seznámit s některými aspekty farmakologické léčby epilepsie na obecné rovině. Další kapitoly již budou věnovány nežádoucím účinkům s přesahem do subjektivního pohledu pacienta.

### **2.1 Farmakoterapie**

Jednoduše řečeno spočívá farmakologická léčba v podávání antiepileptik. V zahraniční literatuře se můžeme setkat se zkratkou AED (anti-epileptic drug). Jedná se o látky, které redukují neurální excitaci. Řada těchto látek na jednu stranu funguje a poskytuje účinnou pomoc v redukci počtu záchvatů, setkáme se však i s nežádoucími účinky, jako je například narušování kognice a s tím spojené obtíže v oblasti paměti, pozornosti atd. Protože se užití antiepileptik považuje za hlavní metodu léčby epilepsie, jsou tyto vedlejší účinky pro lékaře důležitým aspektem, který musí zvažovat při posouzení správného léku a jeho dávkování (Willie et al., 2012; Helmstaedter Hermann & Lassonde, 2011) se problematice antiepileptik a jejich nežádoucích účinků budeme věnovat konkrétněji v následujících kapitolách.

Farmakoterapie je tolik užívanou metodou léčby zejména z důvodu vysoké efektivity. Antiepileptika se dnes již vyvíjejí účelně. Oproti původním prvním lékům na epilepsii, jejichž účinek byl objeven v podstatě náhodou, jsou moderní AED spojována s konkrétními mechanismy, na které cílí a se snahou co nejvíce omezit nežádoucí účinky a zvýšit efektivitu. Dalším důvodem pro rozvoj farmakoterapie u epilepsie je kromě efektivity i skutečnost, že se zmíněná diagnóza týká stále většího počtu osob. Optimální léčba by měla pacientům poskytnout dobrou kvalitu života a v mnoha případech i bezproblémové zařazení do společnosti. V komplexu léčebných přístupů, které k tomuto stavu v ideálním případě vedou, zastává farmakoterapie úlohu nástroje, který umožňuje snižovat počet záchvatů (Trinka, 2012). Opět zde hraje roli individualita pacientů, které lze v souvislosti s efektem AED rozdělit na třetiny, přičemž na dvě třetiny pacientů farmakoterapie účinkuje v podobě monoterapie či polyterapie a jednu třetinu tvoří farmakorezistentní pacienti (Kwan & Brodie, 2000). Je vhodné také podotknout, že pokud se objeví ojedinělý záchvat, nemusí být hned nasazena léčba. Ta se

indikuje nejčastěji v případech, kdy se objevuje větší množství záchvatů a diagnóza epilepsie je podpořena ještě obrazem EEG (Liu, Slater & Perkins, 2017).

## 2.2 Antiepileptika užívaná ve farmakoterapii

Je vhodné se skrze tuto kapitolu krátce věnovat antiepileptické farmakoterapii se zaměřením na jednotlivá antiepileptika (a to z toho důvodu, že se ve vlastním výzkumu s konkrétními AED pracuje). Vzhledem k tomu, že se ale nejedná o jádro práce, kterým je subjektivní prožívání jejich nežádoucích účinků, bude pouze krátce shrnuto rozdělení těchto léků bez hlubšího pronikání do jejich účinných mechanismů, důraz bude kladen spíše na možnosti jejich užití z hlediska monoterapie, polyterapie a snížené účinnosti v případě farmakorezistence.

Pokud bychom tedy chtěli zkoumat farmakoterapii z hlediska konkrétních léků, zjistíme, že ji tvoří 3 skupiny antiepileptik dle generace, kdy byla zavedena do klinické praxe. Jak již bylo řečeno, daná generace je vždy spojena s konkrétními antiepileptiky, lze tedy uvést rozdělení například dle Reimers et al. (2012):

1. **Generace:** karbamazepin, valproát, primidon či bromid (první antiepileptikum).
2. **Generace:** gabapentin, oxarbazepin, lamotrigin, vigabatrin či zonisamid.
3. **Generace:** eslikarbazepin či lakosamid.

Efekt antiepileptik spočívá v jejich vlivu na excitabilitu neuronů skrze ovlivňování receptorů a tím znesnadňují vyvolání záchvatů. Řada antiepileptik má vysokou účinnost zejména na fokální záchvaty, tato farmaka se řadí do tzv. „úzkospektrých“ antiepileptik (karbamazepin). Skupina medikamentů, které pak působí jak na fokální, tak generalizované záchvaty se řadí do skupiny „širokospektrých“, patří sem například topiramát či valproát (Privitera et al., 2003).

V souvislosti s výše zmíněným mechanismem se můžeme setkat s termínem „paradoxní agravace záchvatu“, jedná se o případy, kdy dané antiepileptikum sice snižuje závažnost průběhu u fokálních záchvatů, ale zhoršuje průběh generalizovaných záchvatů (Elger et al. 1998).

Pokud bychom chtěli již nyní krátce zmínit nežádoucí účinky z hlediska jednotlivých generací antiepileptik, pravděpodobně bychom museli spíše poukázat na jednotlivé léky, které danou generaci zastupují. Přesto že někteří autoři zmiňují, že první generace antiepileptik je spojena s největší mírou nežádoucích účinků, nelze s jistotou přisoudit konkrétní nežádoucí účinky dané generaci, toto potvrzují například Hanaya & Arita (2016) ve své studii, kdy zmiňují, že s ohledem na projevy duševních poruch a poruch chování nelze brát generaci jako zástupnou pro určité spektrum nežádoucích účinků. Pro příklad, karbamazepin či valproát mají

jako antiepileptika první generace nižší riziko vyvolání depresivních poruch, než je tomu u ostatních klasických antiepileptik, nejen první generace.

Jak vyplývá z výše zmíněného, riziko při užívání Antiepileptik plyne hlavně z jejich možných nežádoucích účinků na pacienta. Pokud bychom tyto účinky chtěli sledovat, popřípadě měřit, můžeme se držet subjektivního vnímání ze strany pacientů, např. u topiramátu si dle zahraničních studií mohou osoby s epilepsií stěžovat na zpomalené psychomotorické tempo či poruchy paměti. Pro tato měření nežádoucích účinků lze využít subjektivních metod, zejména dotazníkových, ty jsou dále v práci ještě blíže popsány vzhledem k tomu, že úzce souvisí s cílem výzkumu. Také lze nežádoucí účinky sledovat či měřit na objektivní úrovni, zde jsou pozorovány přímo, například pomocí zobrazovacích metod, či z hlediska neuropsychologie skrze standardizované objektivní testové metody, které se neřídí pouze výpovědí pacienta. Pokud bychom chtěli vymezit nejčastější oblasti ve kterých se nežádoucí účinky objevují, týká se to zejména kognitivní, psychické a behaviorální úrovně (Arif et al., 2009; Schmitz, 2006).

Jak už vyplývá z výše uvedeného, je farmakologická léčba významnou součástí léčby epilepsie. Řada pacientů na tuto léčbu reaguje dobře. Obvykle se léčba zahajuje jedním lékem a dávky se postupně zvyšují do vymizení záchvatů. V případě, že podávání pouze jednoho léku (monoterapie) není dostačující, lze přistoupit ke kombinaci jednotlivých antiepileptik (polyterapie), někdy můžeme u pacienta uvažovat o farmakorezistenci, kdy je možnou léčebnou volbou chirurgický zákrok (Löscher, 2002).

### **2.2.1 Monoterapie u antiepileptik a její vliv na prožívání a chování**

U pacientů s diagnostikovanou epilepsií je léčba zahájena téměř vždy monoterapií. Jak už bylo naznačeno výše, administruje se pacientovi vybrané antiepileptikum a jeho dávka se upraví tak, aby pacientovi individuálně vyhovovala. Monoterapie se považuje za poměrně bezpečnou. Například Witt, Elger & Helmstaedter (2015) ve své studii poukazují na pozitivní vliv monoterapie na exekutivní funkce. Ve srovnání s polyterapií v oblasti exekutivních funkcí dosahovali pacienti lepších výsledků.

Monoterapie má příznivější účinek i na projevy v chování v porovnání s polyterapií, kde bylo u pacientů zaznamenáno více případů zvýšené agrese, asociálního chování či impulzivity (Mertens, Witt & Helmstaedter, 2018).

Další nespornou výhodou je i celková finanční částka, která je v případě monoterapie nižší (de Kinderen et al. 2014).

Co se týká nežádoucích účinků antiepileptik u monoterapie, některé studie, například Canevini et al. (2010) zmiňují, že tolik nezáleží na počtu užívaných antiepileptik, jako na dávce léku. Z tohoto pohledu by tak byl pacient na monoterapii s vyšší dávkou antiepileptik zatížen více v porovnání s pacientem na polyterapii jehož dávky by byly nízké. Toto tvrzení může být podpořeno i skutečností, že jednotlivá antiepileptika se od sebe značně liší a některá tak mohou pro pacienty s epilepsií představovat větší riziko. Toto se také ukázalo ve studii, kterou provedli Kaminow et al. (2003), kde se porovnávala účinnost u lamotriginu, karbamazepinu, phenytoinu a valproátu. Lamotrigin měl v tomto případě nejlepší výsledky na objektivní rovině například v počtu snížených záchvatů či jejich trvání, ale i na subjektivně vnímané rovině, nežádoucích účinků, kdy pacienti zažívali méně nepříjemných pocitů, jako je například třes končetin, zmatenost, bolest hlavy či somnolentní stavy.

Monoterapie se tedy jeví jako vhodná volba pro pacienty s epilepsií. Bohužel ne všichni pacienti na tuto formu léčby reagují příznivě a pokud tomu tak není, je třeba zvolit další metody. Obvykle se tak přechází k polyterapii, především ve snaze snížit počet záchvatů a zlepšit tak celkový stav pacienta.

### **2.2.2 Polyterapie u antiepileptik a její vliv na prožívání a chování**

Pokud monoterapie nevede k očekávanému efektu, přičemž všechny předchozí postupy byly již uplatněny (správná diagnóza epilepsie, volba epileptik podle typu záchvatu, množství dávky léku atd.), nastupuje polyterapie. Cílem polyterapie je učinit léčbu efektivnější a účinnější. Přidání druhého antiepileptika v malém množství může mít u některých pacientů znatelně vyšší efekt (z hlediska účinnosti), než zvyšování dávky v monoterapii (Joshi et al., 2017).

Přestože se polyterapie mnohdy jeví jako jasná volba, pokud neúčinkuje monoterapie, nese s sebou tento postup celou řadu rizik, která by měl lékař zvážit. Kombinace nežádoucích účinků u většího množství antiepileptik může pacienta dokonce ohrozit na životě. Stejně tak i samotná nežádoucí interakce mezi jinými léky, která není u pacientů s epilepsií vzácností. Mula & Trimble (2009) tvrdí, že kombinace antiepileptik vede k častým obtížím na kognitivní úrovni. Mertens, Witt & Helmstaedter (2018) dávají polyterapii do souvislosti s nežádoucími účinky, jako je emoční labilita (phenytoin, felbamate, ethosuximide), agresivita a celková podrážděnost (levetiracetam, zonisamid, perampanel), oproti tomu je zajímavé, že v autory provedené studii se například depresivita jevila jako vysoká u monoterapie (topiramát, pregabalin či brivaracetam). Dalším zajímavým nežádoucím účinkem, který byl ve studii posuzován, byla potřeba vyhledávat riskantní situace/zážitky, která byla v případě polyterapie zvýšená.

Další faktory, které do procesu polyterapie mohou vstupovat, jsou například genetické predispozice pacienta či různé vrozené vady, které mohou způsobit komplikace při kombinaci antiepileptik. V neposlední řadě jde také o compliance pacienta, tedy jeho ochotu dodržovat léčbu stanovenou lékařem (French & Faught 2009).

Při posuzování vhodnosti monoterapie a polyterapie je třeba vycházet i z předpokladu, že každému pacientovi vyhovuje jiná léčba. Deckers et al. již v roce 1997 provedli studii, která prokázala, že vhodné jsou oba přístupy, ale je třeba vycházet z dalších okolností, které jsou při léčbě přítomny, zásadní je především samotná reakce pacienta na danou dávku. Autoři uvádí, že polyterapie je nezbytná u pacientů, u kterých nestačí navyšování dávky jednoho léku, a proto mnohdy pomáhá snížit tuto dávku a přidat další antiepileptikum taktéž v nižší dávce. Ve vztahu k této práci je třeba poukázat na skutečnost, že se nežádoucí účinky mohou lišit a neplatí vždy, že větší množství užitých antiepileptik zhoršuje ať subjektivně vnímané, či objektivní nežádoucí projevy. Také ale platí, že mechanismus kombinace vícero léků s sebou vždy nese více rizik, na která je při léčbě nutné brát zřetel.

### **2.2.3 Farmakorezistence**

Jako refrakterní či intraktabilní se epilepsie označuje v případě, že pacient nemá z užívání antiepileptik žádné užitky a je tedy farmakorezistentní.

Definovat farmakorezistentní epilepsii můžeme například takto: „*Farmakorezistentní epilepsie je taková, u které se při adekvátních a tolerovaných dávkách dvou vhodně užitých antiepileptik (v případě monoterapie či v kombinaci) nepodařilo dosáhnout trvalého snížení záchvatů.*“ (Kwan et al., 2010, s. 1073)

Vzhledem k charakteru práce je vhodné alespoň krátce tuto problematiku shrnout. Důvodem je skutečnost, že farmakorezistence má zásadní vliv na kvalitu života. Vzhledem k tomu, že pacienta nelze jednoduše kompenzovat, může se tento stav stát dlouhodobým a jako takový s sebou přinášet obtíže při dalších terapeutických postupech (Barr & Morrison, 2014). Farmakorezistence je spojována i s psychiatrickými komorbiditami, a to zejména s poruchami nálad a úzkostnými poruchami (Hitiris et al, 2007).

### **2.2.4 Definovaná denní dávka (DDD)**

Vzhledem k tomu, že pacienti s epilepsií berou řadu antiepileptik, je třeba hledat cesty, jak dávky těchto léků spravovat jako celek, což se jeví užitečné pro výzkumy ve kterých se srovnávají dávky antiepileptik, například ve vztahu k nežádoucím účinkům stejně jako je to i v této práci. V této oblasti se nabízí možnost postupovat u pacientů přes definovanou denní

dávku (DDD). Většinou se jedná o průměrnou denní udržovací dávku léku, podávanou pacientům při léčbě daného onemocnění. Jedná se v podstatě o technickou srovnávací jednotku. DDD můžeme určovat pouze u léčebných látek, které mají přiřazen svůj ATC kód, což je alfanumerický kód, pod kterým lze najít pouze danou konkrétní látku. Obvykle se DDD vyjadřuje v hmotnostních jednotkách (mg, g, ml...). Tento systém převádění léků na DDD byl vytvořen WHO za účelem porovnávání léčebných látek nejen v rámci populace ale i na mezinárodní úrovni (WHO, 2018).

V souvislosti s užitím DDD u antiepileptik můžeme zmínit například autory Hollingworth & Eadie (2010), kteří měřili v letech 2002-2007 stoupající trend užívání antiepileptik v Austrálii. DDD užívali jako globální srovnávací jednotku. Z hlediska konkrétního využití DDD pro měření vlivu antiepileptik můžeme zmínit studii Witt, Elger & Helmstaedter (2015), kde se autoři zabývali vlivem antiepileptik na kognitivní funkce u pacientů s epilepsií a ke srovnání jednotlivých pacientů z hlediska vlivu antiepileptik použili DDD, které poukázalo na skutečnost, že vyšší dávka antiepileptik má nepříznivé účinky na kognici, a to zejména na exekutivní funkce. Na závěr lze zmínit ještě studii od Karouni et. al. (2010), která se zabývala zkoumáním výskytu psychiatrických komorbidit u pacientů s epilepsií, a to i z hlediska vlivu antiepileptik na tuto problematiku. V této studii bylo pracováno s DDD jako se společnou mírou, od které se poté odvozoval vztah mezi velikostí této hodnoty a například poruchou nálady či generalizovanou úzkostnou poruchou konkrétních pacientů.

### **3 Nežádoucí účinky antiepileptik se zaměřením na subjektivně prožívané nežádoucí účinky**

Jak už bylo výše několikrát zmíněno, užívání antiepileptik má rizika v možných nežádoucích projevech. Tyto nežádoucí projevy mohou být natolik výrazné a ohrožující, že jsou důvodem k ukončení léčby. Například Perruca, Carter, Vhale & Gilliam (2009) zmiňují, že nežádoucí účinky antiepileptik vedou k ukončení léčby až u 25 % pacientů a mají dopad i na motivaci pacienta pro další léčbu, jsou také jedním z aspektů vedoucím ke zhoršení kvality života osob s epilepsií.

Nástup nežádoucích účinků se případ od případu liší a někdy to trvá i mnoho let, než se zjistí, že jejich vlivem došlo k poškození pacienta (Perucca & Gilliam, 2012).

Státní ústav pro kontrolu léčiv České republiky definuje nežádoucí účinek léčiv jako: *„odezvu na léčivý přípravek, která je nepříznivá a nezamýšlená. Nežádoucí účinky léčivých přípravků se rozlišují zejména na:*

- *závažné nežádoucí účinky, které mají za následek smrt, ohroží život, vyžadují hospitalizaci nebo prodloužení probíhající hospitalizace, mají za následek trvalé či významné poškození zdraví nebo omezení schopností nebo se projeví jako vrozená anomálie či vrozená vada u potomků.*
- *neočekávané nežádoucí účinky, jejichž povaha, závažnost nebo důsledek jsou v rozporu s informacemi uvedenými v souhrnu údajů o přípravku u registrovaného léčivého přípravku nebo jsou v rozporu s dostupnými informacemi, například se souborem informací pro zkoušejícího u hodnoceného léčivého přípravku, který není registrován.“ (SÚKL, 2010)*

Při četbě zahraniční literatury se můžeme ve vztahu k nežádoucím účinkům setkat se dvěma termíny, které je vhodné aspoň krátce zmínit. Jedná se o pojmy „adverse effect“ a „adverse event“. Zatím co první pojem referuje o nežádoucím účinku, který se vztahuje přímo či nepřímo k danému léčivu, druhý pojem označuje nežádoucí stav vzniklý v průběhu léčby, který nemusí být nutně způsoben léčivem (Edwards & Aronson, 2000).

### **3.1 Klasifikace nežádoucích účinků antiepileptik**

Perucca a Gilliam (2012) klasifikují nežádoucí účinky antiepileptik dle frekvence, závažnosti, objevujících se symptomů, patopsychologických mechanismů a zasažených orgánů či systémů. Ve své studii z roku 2012 vymezili oblasti, které mohou být u epileptických pacientů negativně ovlivněny skrze léčiva. Jedná se o, kognitivní funkce; afektivitu; spánek; narušení sliznice a kůže a proměnlivost tělesné váhy spolu s bolestmi hlavy.

Nejlepší je v tomto případě klasifikovat nežádoucí účinky léčiv dle WHO, která dělí nežádoucí účinky dle skupin A-E. Toto dělení ale může mít své nevýhody, protože je obecné a přiřazovat ho ke konkrétní skupině léčiv může být obtížné. V další podkapitole následuje shrnutí jednotlivých skupin spolu s některými antiepileptiky, která se do nich dají zařadit. Vycházím z adaptace dělení dle WHO z pohledu užití antiepileptik, jak ho popsali v již výše zmínění autoři Perucca a Gilliam (2012).

#### **3.1.1 Skupina A (známý mechanismus)**

Jedná se o skupinu, kdy je nežádoucí účinek připisován známému mechanismu, na kterém dané léčivo funguje. Jedná se o poměrně častý typ nežádoucích účinků a projevuje se časně po zavedení medikace a při postupném navyšování dávky.

Nežádoucí účinek u skupiny A je obvykle vztažen k CNS a projevuje se u pacientů například: ospalostí, únavou, závratěmi, obtížemi s koncentrací, dvojitým či rozmazaným viděním, podrážděností či problémy s pamětí.

Tyto nežádoucí účinky se objevují napříč všemi užívanými antiepileptiky, a i když v předchozích kapitolách bylo zpochybňováno přiřazování konkrétních nežádoucích účinků konkrétní generaci antiepileptik, Perruca a Gilliam u této skupiny zmiňují, že jejich závažnost se od generace daných léčiv odvíjí. Konkrétně u první generace antiepileptik je vliv na únavu, ospalost a změny v koordinaci (závratě, třes, diplopie, ataxie atd.) silnější, například při medikaci phenobarbitalem, primidonem či benzodiazepiny. Dalšími léky, které mají nežádoucí účinky ve zmíněných oblastech, jsou gabapentin, lamotrigine, levetiracetam, oxkarbazepin, pregabalín, tiagabín, topiramát a zonisamid.

Pokud se objeví zmíněné nežádoucí účinky vztažené ke skupině A, obvykle se postupuje snížením dávky léku případně náhradou za jiný.

### **3.1.2 Skupina B (neznámý mechanismus)**

Pokud se nežádoucí účinek projeví náhle bez známé příčiny či mechanismu, řadíme ho do skupiny B. Roli zde hraje obvykle citlivost pacienta na dané antiepileptikum, jehož účinky se tak projevují nežádoucím způsobem již po několika týdnech léčby. Nežádoucí účinky této skupiny nejsou tak časté, jako je tomu u skupiny A. Jedná se například o: *vyrážky, obtíže v oblasti sliznice, agranulocytózu či pankreatitidu.*

Konkrétní léky, které mohou tyto účinky vyvolat jsou například: carbamazepin, phenytoin, phenobarbital či lamotrigine.

Řešením je v případech nežádoucích účinků skupiny B rychlé vysazení stávajícího antiepileptika a jeho nahrazení jiným.

### **3.1.3 Skupina C (dávka léku)**

Skupina C je poměrně běžným souborem nežádoucích účinků, které jsou způsobeny množstvím léku, tedy jeho dávkou. Tato skupina je obzvláště zrádná, protože projevy nežádoucích účinků se mohou pozvolna hromadit a projeví se až po delší době.

Obvykle zde mluvíme o vysokých dávkách, na které pacient reaguje projevem některého z nežádoucích účinků. Ty se mohou projevovat takto: *rychlý nárůst či úbytek váhy, řídnutí kostí a jejich zvýšená lomivost, obtíže s klouby a vazivem či ztráta běžného rozsahu zorného pole.*

Patří sem antiepileptika: topiramát, zonisamid, felbamát, rufinamid (tyto jsou často zodpovědné za úbytek tělesné váhy), valproát, gabapentin, pregabalin, vigabatrin a carbamazepin (tyto na druhou stranu často způsobují přírůstek váhy).

Řešením je opět změna antiepileptika či jeho nahrazení substituční léčbou a doplňováním například kalcie či vitamínem D.

### **3.1.4 Skupina D (prenatální období a vliv na plod)**

Nežádoucí účinky skupiny D jsou vztaženy k prenatálnímu období a vlivu léku na plod. Tato skupina nepatří mezi časté, ale její dopady jsou mnohdy velmi vážné.

Nežádoucí vliv antiepileptik se může v takovém případě projevit například *vrozenými vadami a disabilitami ve formě opožděného vývoje jedince*.

Jediným řešením je v tomto případě prevence, která spočívá především v celkovém vynechání antiepileptické léčby či konkrétních léků a zejména to platí v situaci, kdy jsou antiepileptika užívána v kombinaci při polyterapii. Zejména v prvním trimestru se jako rizikové jeví užívání: valproátu, phenobarbitalu, topiramátu, carbamazepinu či lamotriginu.

### **3.1.5 Skupina E (interakce antiepileptik)**

Skupina E také patří mezi poměrně běžný soubor nežádoucích účinků, který vzniká skrze interakci jednotlivých léčiv. U antiepileptik k tomuto efektu dochází poměrně často, zejména u první generace antiepileptik, která se špatně snáší s jinými léčivy.

Například carbamazepin, phenytoin, phenobarbital a primidon se špatně snášejí s imunosupresivy či některými léky určenými k léčbě kardiovaskulárních obtíží. Valproát může zvyšovat koncentraci některých dalších léků a způsobovat tak předávkování, je tak v kontraindikaci například s phenobarbitalem či lamotriginem. Obecně se efekt nežádoucích účinků u této skupiny zmírňuje v závislosti na generaci antiepileptik, ale nemusí to být jasně dané pravidlo.

V tomto případě se doporučuje vyhýbat se zbytečné polyterapii, popřípadě zvolit takové léky, které nemají vysoký potenciál k negativním interakcím.

#### **3.1.5.1 Interakce antiepileptik a antidepresiv z hlediska nežádoucích účinků**

Vzhledem k velkému množství případů psychiatrických komorbidit s vysokým zastoupením deprese u pacientů s epilepsií můžeme předpokládat kombinaci antidepresiv a antiepileptik. Kombinace tohoto druhu léčiv s sebou může nést i poměrně vysoké riziko vážných nežádoucích účinků. U léků je třeba znát mechanismus jejich účinku a zvolit tak správnou kombinaci. Například je známo, že antidepresiva mohou mít nežádoucí účinky na poli rapidního přírůstku

tělesné váhy, tremoru či zvýšeného rizika srdečních poruch. Stejně tak, jak je uvedeno výše, existují antiepileptika, která mají velmi podobné nežádoucí účinky, v případě kombinace tak může dojít u pacienta k vážným komplikacím. Antidepresiva jsou například problematická i v mechanismu podněcování záchvatů, toto zvláště platí pro tricyklická antidepresiva, se kterými je u epileptických pacientů třeba nakládat opatrně. V případě, že dochází k nežádoucí interakci mezi antiepileptiky a antidepresivy, může daný stav do značné míry ohrožovat kvalitu života pacienta a prohlubovat nežádoucí účinky farmakoterapie (Schmitz, 2002).

### **3.2 Subjektivně prožívané nežádoucí účinky antiepileptik**

Kapitola se zabývá nežádoucími účinky, které jsou přinášeny ze strany pacienta. Vzhledem k tomu, že je tato oblast úzce vztažena k výzkumu v empirické části, je na místě zde tuto kapitolu uvést a pacientově prožívání nežádoucích účinků antiepileptik se náležitě věnovat. Výše zmíněné projevy nežádoucích účinků pochází především z objektivních zdrojů, jako jsou standardizované neuropsychologické metody, zobrazovací techniky (např. EEG) a jiné nástroje, které byly ve studiích autory použity a které při hodnocení nevycházely z pacientova popisu jím zažívaných nežádoucích účinků antiepileptik. Subjektivita pacienta je nicméně také velmi důležitý zdroj, přesto, že jak uvádí například Helmstaedter, et al. (2011), často se subjektivní pohled pacienta rozchází s výsledky objektivních metod, popřípadě posudkem odborníka. I tento zdroj informací je ale velmi důležitý a přes určité pochybnosti, zda je pacient kompetentní při posuzování vlastních obtíží, se ukazuje, že konkrétně v oblasti subjektivního posouzení nežádoucích účinků antiepileptik mají sebesposuzovací nástroje své nesporné místo a budeme se jimi konkrétně zabývat v dalších kapitolách. Proto abychom mohli snáze a přehledněji popsat pacienty subjektivně vnímané nežádoucí účinky antiepileptik, je třeba rozdělit si je do oblastí kognice, emočního ladění a tělesných projevů.

#### **3.2.1 Nežádoucí účinky antiepileptik v oblasti subjektivního emočního ladění**

Jak už bylo zmíněno v kapitole, pojednávající o psychiatrických obtížích u pacientů s epilepsií, není tato problematika spjatá s epilepsií až natolik vzácná. Ukazuje se, že na vině tomu jsou i užívaná antiepileptika, která mohou mít na pacienty nežádoucí vliv, který se projeví v jejich chování a prožívání, zejména pak v oblasti emočního ladění. Stejně jako u jiných nežádoucích účinků, mohou i účinky tohoto typu vést k předčasnému ukončení léčby. Ohroženi jsou zejména pacienti, kteří mají predispozice k psychiatrickým onemocněním, popřípadě starší pacienti (Perucca & Gilliam, 2012; Chen et al., 2017).

Weintraub et al. (2007) zmiňují, že se jedná zhruba o 15–20 % pacientů užívajících antiepileptika a zažívajících nežádoucí účinky ve formě psychiatrických či behaviorálních projevů, konkrétně jde například o deprese, psychózy, podrážděnost či agresivní chování

Z hlediska konkrétních léků jsou projevy, jako je depresivní ladění či časté změny nálady, sledovány u pacientů užívajících zonisamid či levetiracetam, kde, jak výzkumy ukazují, je deprese u pacientů nejčastějším psychiatrickým nežádoucím účinkem a pacienty hlášenou obtíží. Mezi další antiepileptika, která mají vliv na depresi u pacientů, jsou například valproát, phenobarbital či tiagabin (Weintraub et al., 2007; White et al., 2010; Chen et al., 2017).

Další psychiatrickou komorbiditou, kterou pacienti s epilepsií často trpí, jsou úzkosti. Z tohoto hlediska se gabapentin ukazuje jako rizikový a u pacientů může zvyšovat úzkosti, depresivní prožívání a může taktéž zvyšovat jejich agresivitu. Dalšími léky, které mohou mít u pacientů nežádoucí úzkostné účinky, jsou například oxcarbazepin, levetiracetam či tiagabin (Marson et al., 2007; Chen et al., 2017).

Antiepileptika, která se naopak jeví jako nejméně riziková z hlediska psychiatrických nežádoucích účinků, zejména pro depresi či úzkosti, jsou lamotrigine, gabapentin či carbamazepin. Naopak především dospělí pacienti, kteří užívají levetiracetam či zonisamid se vystavují zvýšenému riziku nežádoucích účinků ve formě psychiatrických poruch (Chen et al., 2017).

### **3.2.2 Subjektivně vnímané nežádoucí účinky antiepileptik u kognice**

Osoby s epilepsií si stěžují na kognitivní nežádoucí účinky antiepileptik zejména pokud je tato léčba dlouhotrvající. Pro řadu pacientů mohou být tyto nepříjemné projevy velmi zatěžující, a to i více než samotné záchvaty. Taková diskuse s pacientem nám pak může přinést řadu důležitých informací, které mohou pomoci s léčebným postupem, ale mohou nést také řadu úskalí. Pokud mluvíme o oblasti kognice je hlavním takovým problémem vnímání tohoto pojmu, a to ze strany jak odborníka, tak pacienta, který často vnímá tento pojem jinak, nežli odborník. Pacient pak není schopen vysvětlit problém do detailu (May, 2013; Helmstaedter, et al., 2011).

Dále se můžeme setkat s paradoxními situacemi, kdy jsou pacienti vlivem nežádoucích účinků antiepileptik neschopni přesně tuto míru určit. Příkladem tohoto účinku je topiramát, který je, jak je dále v textu rozebráno, častou příčinou subjektivně vnímaných nežádoucích účinků, ovšem některé pacienty k jejich reflexi může znecitlivět (Fritz et al., 2005).

Je známo, že například topiramát a zonisamid mají z hlediska subjektivně vnímaných nežádoucích účinků vliv na řeč a paměť (Goldberg & Burdick, 2001).

Arif et al. publikovali v roce 2009 studii, která se přímo zabývá touto problematikou, a to z pohledu prediktorů, které mají vliv v rovině subjektivně vnímaných nežádoucích účinků na kognici. Jako prediktory byly ve studii stanoveny: vysoký věk, ženské pohlaví, fokální druh epilepsie, záněty spojené s CNS a celkově i jiné komorbidity včetně psychiatrických. Dále byly ve studii zjišťovány oblasti kognice, ve kterých pacienti nejčastěji pociťují obtíže těmi byly paměť a schopnost koncentrovat pozornost. Jako subjektivně nejhůře vnímané antiepileptikum z hlediska kognice se jevil topiramát, dále pak zonisamid, phenytoin a klobazam.

Ve studii od Martin et al. (1999) porovnávající subjektivně vnímané účinky topiramátu, gabapentinu a lamotriginu, byla následující antiepileptika podána zdravým osobám a následně se zjišťoval možný nežádoucí vliv na pozornost, psychomotorické tempo, řeč, paměť afektivitu a míru prožívané úzkosti. Zde se opět topiramát projevil jako nejvíce zatěžující. Pokles výkonu byl patrný v pozornosti a řeči. U gabapentinu a lamotriginu se nežádoucí vliv neprojevil. Autoři nicméně podotýkají, že způsob podávání léčebných dávek, které byly v tomto výzkumu poměrně vysoké, se liší od způsobu, jakým se běžně postupuje při medikaci osob s epilepsií.

Antiepileptika, která ve větší či menší míře spojujeme se subjektivně vnímanými nežádoucími účinky na kognici jsou topiramát, zonisamid, phenytoin, gabapentin, tiagabin, felbamát, lamotrigin, levetiracetam, vigabatrin, valproát, karbamazepin či oxarbazepin (Ortinski & Meador, 2004).

Z hlediska možného vztahu monoterapie a polyterapie k subjektivně vnímaným nežádoucím účinkům antiepileptik na kognici. Musíme opět vycházet ze studie Arif et al. (2009), která zmiňuje, že pacienti s monoterapií subjektivně vnímají méně nežádoucích účinků na poli kognice (z konkrétních antiepileptik měl největší nežádoucí vliv v této studii topiramát). U polyterapie je především nutné zmínit, že je pro pacienta subjektivně náročnější sledovat nežádoucí účinky vícero léků ve smyslu přiřazení konkrétního nežádoucího projevu ke konkrétnímu antiepileptiku. I přesto se u pacientů s polyterapií jeví opět topiramát jako nejvíce zatěžující na subjektivní rovině, dále to jsou zonisamid, phenytoin, klobazam a oxkarbazepin.

Přes subjektivitu, s jakou pacient nežádoucí účinky vnímá a která do značné míry neodpovídá výsledkům objektivních neuropsychologických testů, můžeme přece jen zmínit tři hlavní oblasti narušení kognice, které lze považovat za shodné:

- **pozornost** (zonisamid, oxarbazepin, felbamát, gabapentin, klobazam, valproát, karbamazepin, phenytoin, phenobarbital a topiramát),
- **paměť** (valproát, karbamazepin, phenytoin, phenobarbital a topiramát),
- **řeč** (phenobarbital a topiramát) (Helmstaedter, et al., 2011).

### 3.2.3 Subjektivně vnímané nežádoucí účinky antiepileptik na somatické úrovni

Somatické projevy jsou sledovány zejména na objektivní úrovni. Je znám například vztah mezi řídnutím kostí a některými antiepileptiky (valproát, karbamazepin) viz Babayigit et al. (2006). Je ale poměrně obtížné sledovat například poškození kosti z pohledu samotného pacienta a mnohdy pacient takové poškození, popřípadě úraz, nedává za vinu lékům, pokud není dostatečně edukovaný. Například Mattson, & Gidal (2004) zmiňují, že riziko fraktur je u epileptických pacientů dvakrát až šestkrát vyšší, než u běžné populace.

Ze subjektivní roviny je třeba zaměřit se na ty nežádoucí účinky, které na svém těle pacient sleduje a přisuzuje je vlivu antiepileptické léčby. Jedním z takových základních dobře patrných nežádoucích účinků je například rapidní ztráta či nárůst hmotnosti (topiramát, zonisamid, valproát či gabapentin) (Gaspari & Guerreiro, 2010). Polyterapie se v této oblasti opět ukazuje jako rizikovější co do počtu pacientem hlášených obtíží (Andrew et al., 2012).

Při posuzování nežádoucích somatických účinků z pohledu pacienta je vhodné podívat se také na některé sebezposuzovací metody, které mnohdy obsahují somatické škály, popřípadě položky, které vycházejí z pacientem vnímaných tělesných obtíží. Například PNS (Salinsky & Storzbach, 2005) obsahuje somatickou škálu, ve které jsou položky vztažené k zrakovým obtížím (rozmazané vidění, zúžené zorné pole), subjektivně pocíťovanému množství energie, rovnováze při chůzi, celkové koordinaci a tremoru. Další metodou by byl v této práci užívaný LAEP. Pro zjišťování subjektivně nežádoucích účinků spojených se somatikou je vhodné uvést položky: závratě, bolest hlavy, vypadávání vlasů, problémy s pletí, dvojité či rozmazané vidění, žaludeční nevolnost, potíže v ústech či s dásněmi, třes rukou či nabývání na váze.

Řada zahraničních autorů výše popsané projevy potvrzuje svými studiemi. Například bolesti hlavy, závratě, nechutenství či žaludeční nevolnosti mohou zažívat někteří pacienti užívající felbamát (Ettinger et al., 1996). Poruchy v oblasti zorného pole jsou řadou studií sledovány již dlouhou dobu například Stefan, Bernatik & Knorr (1999) zmiňují, že riziková jsou v této oblasti tato antiepileptika: vigabatrin, tiagabin, gabapentin, diazepam, phenytoin, či karbamazepin. Zonisamid může taktéž působit poruchy zorného pole a jsou známy případy, kdy si pacienti po užívání zonisamidu stěžovali na změněné stavy vědomí a zrakové halucinace (Akman et al., 2003). Z dalších výše zmíněných příznaků můžeme u pacientů s epilepsií sledovat různé projevy obtíží v oblasti pokožky. Například užívání lamotriginu může vést u pacientů k vyrážkám, které v nemalém případě vedou k vysazení léku a jeho nahrazení jiným (Huang, Tsai & Lai, 2002). Z hlediska pohybových poruch, které mohou vzniknout užívanými antiepileptiky někteří autoři zmiňují například choreu, která se vyznačuje nekontrolovatelnými

pohyby. Riziko vzniku této poruchy se může vyskytnout v kombinaci phenytoinu a lamotriginu (Zaatreh et al., 2001). Studie, kterou provedli Carpay, Aldenkamp & Donselaar (2005) zabývající se stížnostmi uživatelů na antiepileptickou léčbu prokázala další pohybové poruchy ve formě tremoru (valproát) či ataxie (phenytoin), která se projevuje obtížemi v koordinaci. Obtíže v oblasti spánku byly sledovány u clonazepamu a to například u studie starších osob s epilepsií od autorů Anderson a Shneerson (2009), kteří předpokládali, že je toto antiepileptikum spojeno se spánkovou apnoe. Část pacientů ve výzkumu potvrzovala obtíže při spánku ve formě změn na úrovni celkového útlumu, zvláště nad ránem pacienti zažívali příznaky podobné kocovině a stěžovali si na celkovou dezorientaci.

### **3.2.4 Dodatek ke kapitolám o subjektivně prožívaných nežádoucích účincích antiepileptik**

Pacientem subjektivně prožívané nežádoucí účinky antiepileptik jsou důležitým informačním zdrojem. Přes pochybnosti o objektivitě nám můžou sloužit minimálně jako ukazatel, že něco není zcela v pořádku. Také je třeba uvědomit si, že přesto, že objektivní metoda prokáže, že pacient nemá obtíže, které popisuje, měli bychom se zamyslet nakolik ho jeho „subjektivně“ prožívané problémy zatěžují a mohou mu tak reálně zhoršovat kvalitu života. Pro posouzení nežádoucích účinků antiepileptik z pohledu pacienta existuje i řada metod, které nám poskytují alespoň určitý rámec a pomáhají i pacientovi lépe se orientovat v tom, co ho vlastně trápí.

## **4 Metody měření subjektivních nežádoucích účinků antiepileptik**

Zisk informací o nežádoucích účincích antiepileptik v dané populaci závisí zejména na metodách, kterými se tyto účinky měří. Každá taková metoda může mít své limity. Například spoléhat se na nestrukturované rozhovory s pacienty může vést k podcenění některých skutečností poukazujících na závažnost nežádoucích účinků, naopak používání dotazníkových metod může ve výsledku projevy nežádoucích účinků přehodnocovat a skutečnost líčit jako mnohem závažnější (Baker et. al., 1998; Carreno et. al., 2008; Canevini et. al., 2010).

Z hlediska účinnosti se jeví dotazníkové metody jako efektivnější nástroj, který je schopen postihnout podstatně častěji projevy nežádoucích účinků antiepileptik. V zahraniční literatuře se dočteme o: patient-reported side effects, tedy reporty o nežádoucích účincích, které poskytují sami pacienti. Jak už bylo zmíněno v předcházejících kapitolách, jedná se o subjektivní formu měření nežádoucích účinků a obvykle se jimi měří projevy na úrovni kognitivní či psychické (Arif et al., 2009).

Pro měření nežádoucích účinků antiepileptik se užívají standardizované metody. Některé z těchto metod jsou určeny i pro dětské pacienty. Děti tvoří specifickou skupinu s ohledem na diagnostiku nežádoucích účinků antiepileptik, důvodem je především neschopnost reflektovat u sebe nežádoucí účinky v takovém rozsahu, jako je toho schopen dospělý. Metody, které se běžně používají pro sledování nežádoucích účinků se liší na úrovni konkrétních nežádoucích účinků, na které cílí. Rozdíly jsou například ve způsobu administrace či celkovému rozsahu, a tedy i času, který je potřeba k jejich vyplnění. Proto je vhodné postupovat tak, aby byla vybrána co nejlepší metoda s ohledem na danou skupinu pacientů (Perucca, Carter, Vhale & Gilliam, 2009).

#### **4.1 Vybrané metody pro měření subjektivně vnímaných nežádoucích účinků antiepileptik**

Pro představu jsou v práci zmíněny některé metody užívané k měření nežádoucích účinků antiepileptik a jejich stručnou charakteristiku podle výčtu, který ve své studii uvádí Perucca, Carter, Vhale & Gilliam, (2009).

##### **4.1.1 Hague side effects Scale (HASES)**

Autorem metody je H. A. Carpay, jedná se o nástroj určený k diagnostice nežádoucích účinků antiepileptik u dětí. Metodu vyplňují rodiče a hodnotí na dvaceti položkách četnost a výskyt konkrétních nežádoucích účinků za poslední tři měsíce. Výstupem je hodnota získaná z vyplnění čtyř stupňové Likertovy škály, pohybující se v rozmezí 20–80 bodů. Vyšší skóre naznačuje větší riziko toxicity (Carpay et al., 1996).

Například Nagabushana, Praveen-Kumar & Agadi (2019) ve své studii zabývající se vlivem epilepsie a antiepileptické léčby na kvalitu života pediatrických pacientů použili metodu HASES, skrze kterou se jim jako signifikantně nejzatíženější jevila především oblast paměti.

##### **4.1.2 Liverpool Adverse Event Profile (LAEP)**

Autorem metody je Gus A. Baker (1995). Jedná se o metodu, která přímo měří hodnotu pacientem subjektivně vnímané toxicity u antiepileptik, která užívá. Pacient metodu vyplňuje sám a celkově hodnotí na devatenácti položkách možný nežádoucí vliv farmakologické léčby na jeho osobu. Vyšetření mapuje poslední čtyři týdny a otázky shrnují běžné nežádoucí účinky antiepileptik. Skrze Likertovu škálu může pacient dosáhnout 19–76 bodů. Opět platí, že čím vyšší je skóre, tím spíše lze předpokládat, že je pacient farmakologickou léčbou zatížen.

Metoda je hojně užívaná jako kvalitní a rychlý nástroj pro měření nežádoucích účinků antiepileptik příkladem je studie Andrew et al. (2012) kde byla metoda úspěšně využita

k rozlišení nežádoucích účinků mezi monoterapií a polyterapií u pacientů s epilepsií. Studie ukázala především na negativnější dopad polyterapie v této oblasti. Její obliba vedla k nejedné validizaci v zahraničí např. AlRuthia et al. (2017) či Chen et al. (2011).

#### **4.1.3 Portland Neurotoxicity Scale (PNS)**

Autorem metody je M.C. Salinsky (2005). Stejně jako AEP i tato metoda měří obtíže spojené s nežádoucími účinky antiepileptik v posledních několika týdnech pacientova života. Pacient vyplňuje sám patnáct položek, které referují o nejběžnějších projevech nežádoucích účinků u antiepileptik. Závažnosti jednotlivých položek odpovídá devíti stupňová Likertova škála. Pacient tak může dosáhnout 15–135 bodů. Opět platí, že čím vyšší je skóre, tím pravděpodobnější je zatížení nežádoucími účinky antiepileptik.

Metoda má v podstatě totožné využití jako LAEP. Jednotlivé položky lze i rozdělit tak, aby měřily například nežádoucí účinky z hlediska kognice. Witt et al. (2014) ji používají ve svém výzkumu, který se zabýval kognitivně-behaviorálním screeningem u starších pacientů s epilepsií, kde, jak se ukázalo, byly subjektivně vnímané nežádoucí účinky antiepileptik zejména na poli zapomnětlivosti a obecně problémů s pamětí. Rozdělení jednotlivých položek můžeme sledovat ve validizační studii, kterou provedl sám autor metody (Salinsky & Storzbach, 2005).

#### **4.1.4 A-B Neuropsychological Assessment Scale (ABNAS)**

Autory metody jsou Aldenkamp, Baker & Pieters (1995). Metoda měří zejména nežádoucí účinky antiepileptik v oblasti kognice. Pacient sám vyplňuje čtyřadvacet položek, které odpovídají běžným projevům nežádoucích účinků antiepileptik v oblasti kognice. Skrze hodnocení na čtyřstupňové Likertově škále dosahuje pacient rozmezí 0–72 bodů, přičemž vyšší skóre indikuje závažnější projevy nežádoucích účinků v oblasti kognice (Aldenkamp & Baker, 1997). Skóre v ABNAS je mnohdy považován za velmi přesný s ohledem na pacientem prožívané nežádoucí účinky v oblasti kognice, metoda má například výbornou reliabilitu a vnitřní konzistenci, kde se Cronbachova alfa rovná 96 (Brooks, Baker & Aldenkamp, 2001). Studie, kterou provedli výše zmínění autoři Aldenkamp a Baker měla tuto metodu porovnat s výsledky objektivních neuropsychologických testů. Zjistili, že tento nástroj podcenil riziko výskytu nežádoucích účinků antiepileptik zhruba u 17 % pacientů ve studii oproti zmíněným neuropsychologickým testům. To považují autoři za úspěch a zmiňují, že pokud je metoda spojena s objektivními neuropsychologickými testy, dosahuje výsledný obraz rizika zatíženosti skrze antiepileptika vysoké přesnosti. Taktéž autoři podotýkají, že subjektivní metody měření nežádoucích účinků antiepileptik jsou výhodné i z ekonomického hlediska, pokud jsou

pravidelně administrovány, mohou včas upozornit na rozvoj nežádoucích účinků antiepileptik, který, pokud se nemonitoruje, může dojít až do fáze, kdy je třeba vynaložit mnoho prostředků a času, aby se stav pacienta zlepšil (Aldenkamp et al., 2002).

#### **4.1.5 SIDE effects in AED treatment (SIDAED)**

Atorem metody je Sabine G. Uijl. Metoda se užívá zejména v případech, kdy si pacient stěžuje na obtíže, které mohou být spojené s léčbou antiepileptiky. Pacient sám vyplní celkem čtyřicet šest položek, které jsou stejně jako ve výše zmiňovaných testech vztažené k nežádoucím účinkům antiepileptik. Opět se k hodnocení užívá Likertova škála a pacient může dosáhnout maxima 230 bodů. Vyšší skóre v testu naznačuje vážnější zatížení nežádoucími účinky antiepileptik (Uijl et al., 2006).

Metoda byla vytvořena za účelem rychlého a snadného použití v případech, kdy je třeba v krátkém čase vyšetřit mnoho pacientů. Studie, kterou publikovala autorka metody spolu s dalšími odborníky v roce 2009 prokázala mimo jiné její prospěšnost jako nástroje, který je schopen rychle a efektivně měřit nežádoucí účinky antiepileptik u pacientů s epilepsií a napomáhat tak ke zlepšení celkové kvality života těchto osob (Uijl, Uiterwaal & Aldenkamp, 2009).

V závěru kapitoly pouze krátce zhodnotím využití metod subjektivního hodnocení nežádoucích účinků antiepileptik s ohledem na klinickou praxi. Jak se ukazuje, je vhodné tyto metody zařadit jako součást vyšetření pacientů s epilepsií, kteří ve valné většině užívají antiepileptika a lze tedy předpokládat, že se u nich riziko projevu nežádoucích účinků zvyšuje. Z hlediska posloupnosti jednotlivých úkonů při neuropsychologickém vyšetření by k monitoringu nežádoucích účinků antiepileptik mělo dojít ideálně před hlavní částí vyšetření, kdy se administrují rozsáhlé baterie testů zaměřené například na exekutivní funkce, řeč, paměť inteligenci a jiné domény, které by mohly být onemocněním ovlivněny. Vyšetření na nežádoucí účinky antiepileptik je většinou součástí screeningového vyšetření a samo o sobě zabírá přibližně deset až patnáct minut. V případě, že výsledky poukazují na zvýšené riziko v souvislosti s nežádoucími účinky užívaných antiepileptik, mělo by následně dojít k přehodnocení a případně i ke změně užívaných léčiv (Helmstaedter & Witt, 2017).

### **III EMPIRICKÁ ČÁST**

## 5 Cíl výzkumu a formulace hypotéz

### 5.1 Cíl výzkumu

Cílem práce je zjistit, zda u pacientů s epilepsií existuje vztah mezi subjektivně prožívanými nežádoucími účinky antiepileptik, sociodemografickými a klinickými proměnnými, dále pak některými emočními doménami a kvalitou života. K zjištění bylo použito následujících 4 metod: *Liverpool Adverse Event Profile (LAEP)*. *Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E)* autor: Frank. *Generalized Anxiety Disorder 7 (GAD-7)* autoři: Spitzer, Kroenke, Williams & Lowe. *Patient Weighted Quality Of Life In Epilepsy (QOLIE-10-P)* autoři: Cramer, Perrine, Devinsky & Meador.

### 5.2 Formulace hypotéz

Na základě informací z odborné literatury obsažené v teoretické části lze stanovit několik hypotéz, které se vztahují k cíli práce. Výraz AED (anti-epileptic drug) byl vysvětlen v teoretické části a je anglickým označením, které se hojně užívá v zahraniční literatuře pro obecné označení antiepileptik, toto označení bude dále v textu pro úspornost používáno namísto označení antiepileptika.

#### 5.2.1 Hypotézy

**H1:** Subjektivně vnímané nežádoucí účinky AED souvisí se sociodemografickými faktory.

**H2:** Subjektivně vnímané nežádoucí účinky AED souvisí s klinickými faktory.

**H3:** Subjektivně vnímané nežádoucí účinky AED souvisí s AED.

**H4:** Existuje vztah mezi DDD, AED a výsledkem v LAEP.

**H5:** Existuje vztah mezi počtem záchvatů za poslední měsíc a výsledkem v LAEP.

**H6:** Existuje vztah mezi subjektivně vnímanými nežádoucími účinky AED, depresivitou, úzkostí a kvalitou života.

**H7:** Existuje vztah mezi druhem epilepsie a výsledkem v LAEP.

**H8:** Existuje vztah mezi typem záchvatu a výsledkem v LAEP.

**H9:** Existuje vztah mezi skórem v LAEP u farmakorezistentních pacientů oproti pacientům bez farmakorezistence.

**H10:** Existuje rozdíl mezi demografickými proměnnými, klinickými proměnnými a výsledky v dotaznících LAEP, NDDI-E, GAD-7, QOLIE-10-P u pacientů s polyterapií oproti pacientům s monoterapií.

**H11:** Existuje vztah mezi počtem užívaných AED a výsledkem v LAEP.

Nulové hypotézy (H0) vychází z předpokladu, že výše uvedené alternativní hypotézy neplatí.

## 6 Použité metody

Provedený výzkum má kvantitativní charakter. Prostřednictvím anamnestický dotazníků od pacientů byla získána základní sociodemografická data: pohlaví, věk, vzdělání (bylo počítáno v celkovém součtu studovaných let) a práce (zaměstnaný/nezaměstnaný).

Dále byla zjišťována data, která byla řazena mezi klinická: počet epileptických záchvatů za poslední měsíc, věk při prvním záchvatu a délka epilepsie. Zbylá klinická data byla získána ze zdravotní dokumentace pacientů. Jednalo se o: druh epilepsie, typ záchvatu, zda je pacient farmakorezistentní, byla vypočtena definovaná denní dávka antiepileptik, zjištěno, zda má pacient monoterapii či polyterapii, jaká užívá konkrétní antiepileptika a jejich počet.

Po anamnestickém dotazníku byly pacientovi administrovány tyto metody: *LAEP* (Gus A. Baker, 1995), *NDDI-E* (Gilliam, 2006), *GAD-7* (Spitzer, 2006) a *QOLIE-10-P* (původní verze *QOLIE-Devinsky*, 1995). U všech metod použitých k vyšetření byl proveden zpětný překlad. Přesto, že některé metody byly zmíněny krátce již v teoretické části, nyní je potřeba uvést jejich podrobný popis a vztah k měřeným hodnotám ve výzkumu tedy subjektivně vnímaným nežádoucím účinkům AED, kvalitě života, depresivitě a úzkosti.

## 6.1 Liverpool Adverse Event Profile (LAEP)

LAEP je sebeposuzovací dotazník, který měří subjektivně vnímané nežádoucí účinky antiepileptik.

Metoda měří projevy obtíží spojených s nežádoucími účinky, které se objevily v posledních čtyřech týdnech. Obsahuje 19 položek, které tvoří seznam obvyklých nežádoucích účinků spojených s užíváním antiepileptik. Do položek patří: *nestabilita, vyčerpanost, neklid, pocity hněvu či agrese vůči ostatním, nervozita nebo rozrušení, bolest hlavy, vypadávání vlasů, problémy s pleť, dvojité či rozmazané vidění, žaludeční nevolnost, potíže s koncentrací, potíže v ústech nebo s dásněmi, třes rukou, přibývání na váze, závratě, ospalost, deprese, problémy s pamětí a narušený spánek*. Pacient hodnotí každou položku na samostatné Likertově škále v rozsahu, v jakém se cítí být zatížen/jak často se u něho daný symptom objevuje, konkrétně: 1 – nikdy, 2 - zřídka, 3 - někdy, 4 - vždy.

Celková hodnota dosaženého skóru se tak pohybuje v rozmezí od 19 až do maxima 76 bodů. Celkový počet bodů poukazuje na závažnost nežádoucích účinků antiepileptik. Pokud pacient dosáhne hodnoty 45 a více poukazuje to na zvýšené riziko nežádoucích účinků. (Gilliam, Fessler, Baker & Vahle, 2004; Martins et al., 2011). Z psychometrického hlediska dosahovala metoda dobrých hodnot. Test-retestová reliabilita  $r=0,84$  byla dobrá a Cronbachovo alfa se pohybuje kolem hodnoty 0,90 (Martins et al., 2011).

## 6.2 Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E)

NDDI-E je dotazník obsahující 6 položek, které měří míru depresivity u osob s epilepsií. Autorem tohoto dotazníku je Frank Gilliam. Tato metoda se užívá jako spolehlivý nástroj, který je schopen rychle odhalit riziko deprese. Jeho další výhodou je, že je vytvořen v souladu s kritérii depresivity dle DSM-IV. Své využití má v nemocnicích, kde je třeba vyšetřit velké množství pacientů za krátký čas. NDDI-E je také velmi užitečný nástroj z hlediska schopnosti rozeznat, zda projevy deprese souvisí s nežádoucími účinky antiepileptik nebo vznikla na podkladě kognitivního narušení vlivem onemocnění.

Položky obsahují tvrzení jako: „všechno je pro mě obtížné“, „nic neudělám správně“, „cítím vinu“, „raději bych byl nežil“, „jsem frustrovaný“ a „je pro mě obtížné se z něčeho těšit“. Na položky pacient odpovídá na Likertově škále v rozsahu 1 (nikdy) až 4 (vždy/často). Barr a Morrison (2014) zmiňují, že pokud osoba dosahuje hodnoty 15 a výše, poukazuje to na možný vznik deprese nicméně tato hodnota se může lišit v závislosti na jednotlivých zemích. Dále

autoři podotýkají, že z hlediska reliability test-retest dosahuje metoda hodnoty  $r=0,73$  tedy dobré a vnitřní konzistence je taktéž dobrá, kdy Cronbachovo alfa dosahuje hodnoty 0,78).

### 6.3 Generalized Anxiety Disorder 7 (GAD-7)

Krátký sebesposuzující dotazník vytvořený autory Spitzerem, Kroenkem, Williamsem & Lowem za účelem diagnostiky generalizované úzkostné poruchy. Dotazník obsahuje 7 položek: *nervozita, úzkost nebo pocit, že jsem na hraně; nemožnost přestat se obávat či dostat obavy pod kontrolu; přílišné obavy kvůli různým věcem; potíže se uvolnit; takový neklid, že těžko dokážu klidně sedět; snadno se rozzlobím, nebo jsem podrážděný/á; mám strach, jako kdyby se mělo stát něco hrozného*. Pacient odpovídá podle toho, jak ho některá z daných položek obtěžovala v posledních dvou týdnech. Svou odpověď pacient vyznačuje na Likertově škále podle toho nakolik se ho dané tvrzení týká popřípadě jak často ho uvedené trápí: vůbec ne (0), několik dnů (1), více než polovinu dnů (2), téměř každý den (3). Hodnota kolem 5 bodů značí mírnou úzkost, hodnota přes 10 bodů poukazuje u pacienta na generalizovanou úzkostnou poruchu a výsledek vyšší než 15 je projevem silné úzkosti.

Test-retestová reliabilita se u původní verze této metody ukázala jako dobrá, tj. hodnota  $r=0,83$  a vnitřní konzistence (Cronbachova alfa) dosahovala hodnoty 0,92 (Barr & Morrison, 2014; Spitzer et al., 2006).

### 6.4 Patient Weighted Quality Of Life In Epilepsy (QOLIE-10-P)

QOLIE-10-P je zkrácená verze dotazníků kvality života určené pro pacienty s epilepsií, vychází z verze QOLIE-10, od které se liší přidáním jedné shrnující otázky týkající se stresu a jedné, která má za cíl vyhodnotit priority kvality života dle subjektivního pořadí. Odpovědi mají, stejně jako v předcházející verzi QOLIE-89, předem zakódované hodnoty. Např. vyšší číslo znamená nepříznivý zdravotní stav nebo naopak vyšší číslo znamená stav příznivý. Jednotlivé položky v testu mají odlišné rozpětí číselných hodnot (1 – 4; 1 – 5; 1 - 6), otázky 2, 3 a 9 mají opačnou řadu hodnot odpovědí. Final skór (který vzniká násobením Mean skóru Distress skórem, tj. otázkou 11 a proto je i v názvu metody uvedeno sovo weighted), prezentuje v této metodě celkovou kvalitu života jeho výsledek je v rozsahu 0 až 100, kdy 0 odpovídá nepříznivé kvalitě života a 100 nejpříznivější. Pro účely našeho výzkumu se pracovalo pouze s hodnotou Mean skór, tj s prvními 10 otázkami, která je v podstatě identická s výsledky QOLIE-10. Důvodem pro toto rozhodnutí byla skutečnost, že v hodnotách Mean skóru pacienti nedosahovali takových diskrepancí jako v případě užití Final skóru, a proto byl zvolen jako vhodnější kritérium. Pro Mean skór pak platí stejná pravidla jako pro Final skór, tedy že nižší

hodnota představuje horší kvalitu života. Metoda byla užita se souhlasem její autorky Joyce B. Cramer.

## **7 Výzkumný vzorek**

Tento kvantitativní výzkum se zabýval měřením subjektivně nežádoucích účinků antiepileptik u pacientů s epilepsií, proto bylo stěžejní, aby výzkumný vzorek obsahoval epileptické pacienty užívající jedno či více antiepileptik. Výzkumný vzorek byl tedy po stránce diagnózy homogenní a byl tvořen pouze pacienty s tímto onemocněním. Výsledky byly získány od 279 osob vzhledem k neúplným údajům byl tento počet nakonec zredukován na 164. Jednalo se o osoby, které jsou pacienty Centra pro léčbu epilepsie 2.LF UK a FNM.

### **7.1 Sociodemografické údaje**

Z hlediska pohlaví byl vzorek zastoupen muži ( $n=74$ ) i ženami, kterých bylo více ( $n=90$ ). Většina osob byla ve věku střední dospělosti minimální věk ve vzorku byl 19 let maximální pak 76 let (průměr = 40,3 /  $SD=12,3$ ). Můžeme předpokládat, že dle počtu vystudovaných let měly osoby průměrně základní a střední vzdělání (průměr = 12,7 /  $SD=2,3$ ) minimální počet studovaných let bylo 6 maximum pak 23 let studia. Zaměstnané osoby ve vzorku převažovaly ( $n=98$ ). Z hlediska rodinného stavu byla většina osob v době sběru dat svobodných ( $n=77$ ) druhou nejvíce zastoupenou skupinou zde byly vdané ženy ( $n=43$ ). Přehled údajů sociodemografických dat je uveden v Tabulce 1.

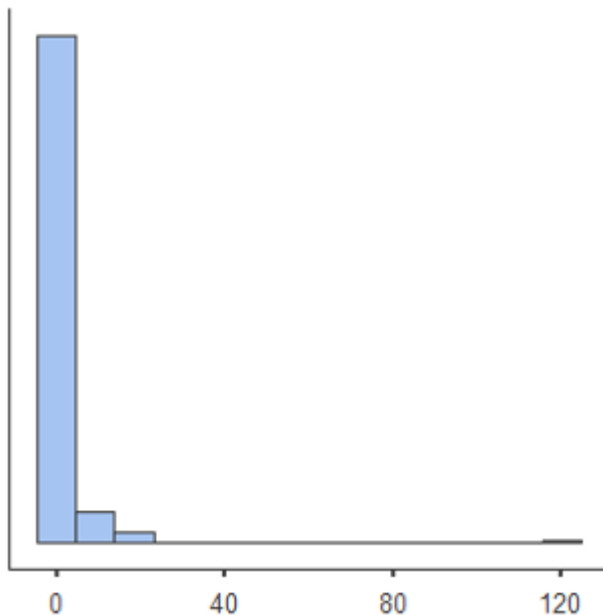
### **7.2 Klinické údaje**

Klinické údaje zahrnovaly počet epileptických záchvatů za poslední měsíc, věk při prvním záchvatu, celkovou délku epilepsie, druh epilepsie, typ záchvatu, zda je pacient na monoterapii či polyterapii, jaká je jeho celková definovaná denní dávka AED a jaká konkrétní AED bere.

Pacienti ve vzorku dosahovali průměrně kolem 2 záchvatů za poslední měsíc, přičemž v minimum byla 0 a maximum pak bylo až 120 záchvatů poslední měsíc (průměr = 1,9 /  $SD=9,7$ ) vzhledem k výraznému zešíkmení, je počet záchvatů pro přehlednost uveden i samostatně v histogramu (Graf 1). Věk při prvním záchvatu se pohyboval v průměru kolem 17 let (průměr = 17,1 /  $SD=13,4$ ) minimální věk prvního záchvatu byl 1 rok maximum pak 69 let. Průměrná délka epilepsie byla ve vzorku stanovena kolem 23 let (průměr = 23,5 /  $SD=13,7$ ) délka trvání epilepsie v minimu byl 1 rok maximální doba trvání epilepsie pak 61 let. Dle druhu epilepsie v našem vzorku zásadně převažovali pacienti s fokálním druhem ( $n=131$ ), počet osob s generalizovanou epilepsií a epilepsií neznámého typu byl stejný ( $n=15$ ) zbylé osoby měly

kombinovaný typ (n=3). Nejčastějším typem záchvatu byl fokální (n=114) dále generalizovaný (n=26), kombinovaný (n=20) nespecifikovaný typ (n=2) a záchvat s neznámým začátkem (n=2). Z celkového počtu 164 bylo 41 pacientů farmakorezistentních. Převažující počet pacientů ve vzorku byl léčen polyterapií (n=115) zbytek monoterapií (n=49). DDD u AED se v miligramech napříč vzorkem pohybovala v průměru kolem 2 mg (průměr: 2,02 / SD=1,28) v minimu dosahovala hodnoty 0,1 maximum pak 8 mg. Počet užívaných AED se u pacientů pohyboval v rozmezí od 1 do 5 užívaných léků. Nejčastěji zastoupené AED byly ve vzorku: levetiracetam (n=59), lamotrigin (n=55), karbamazepin (n=46) a valproát (n=43). Přehled údajů klinických dat je uveden v Tabulce 1.

Graf 1: Počet záchvatů za poslední měsíc



Tabulka 1: Sociodemografická a klinická data

Počet zúčastněných N = 164		
PROMĚNNÁ	n	%
<b>POHLAVÍ</b>		
Muž	74	45%
Žena	90	55%
<b>VĚK (Ø a SD) v letech</b>	41	±12
<b>VZDĚLÁNÍ (Ø a SD) v letech</b>	13	±2
<b>ZAMĚSTNÁNÍ</b>		
Ano	98	60%
Ne	66	40%
<b>POČET ZÁCHVATŮ ZA POSLEDNÍ MĚSÍC (Ø a SD)</b>	2	±10
<b>VĚK PŘI PRVNÍM ZÁCHVATU (Ø a SD)</b>	17	±12
<b>DĚLKA EPILEPSIE (Ø a SD) v letech</b>	24	±14
<b>DDD (Ø a SD) mg</b>	2	±1
<b>DRUH EPILEPSIE</b>		
Fokální	131	80%
Generalizovaná	15	9%
Kombinovaný typ	3	2%
Neznámý typ	15	9%
<b>TYP ZÁCHVATU</b>		
Fokální	114	70%
Generalizovaný	26	16%
Kombinovaný typ	20	12%
Nespecifikovaný/S neznámým začátkem	4	2%
<b>MONOTERAPIE/POLYTERAPIE</b>		
Monoterapie	49	30%
Polyterapie	115	70%
<b>FARMAKOREZISTENCE</b>		
Ano	41	25%
Ne	123	75%
<b>UŽÍVANÁ AED</b>		
LEV	59	18%
LTG	55	17%
CBZ	46	14%
VPA	43	13%
LCM	28	8%
ZNS	18	5%
PGB	18	5%
PMP	17	5%
CLZ	14	4%
TPM	11	3%
PRM	8	2%
PHT	5	2%
ESL	4	1%
BRV	4	1%
<b>POČET UŽÍVANÝCH AED</b>		
1	48	29%
2	71	43%
3	34	21%
4	6	4%
5	5	3%

Zkratky: AED, antiepileptic drug; LEV, levetiracetam; LTG, lamotrigin; CBZ, karbamazepin; VPA, valproát; LCM, lakosamid; ZNS, zonisamid; PGB, pregabalin; PMP, perampanel; CLZ, klonazepam; TPM, topiramát; PRM, primidon; PHT, phenytoin; ESL, eslikarbamazepi; z užívaných AED jsou vyřazena ta jejichž počet užití byl <4

## 8 Etika ve výzkumu

Použití dat k výzkumu bylo retrospektivně schváleno Etickou komisí Fakultní nemocnice v Motole.

## 9 Metody sběru a analýzy dat

Sběr dat probíhal kontinuálně od ledna 2018 do února 2019. Všechny osoby byly seznámeny s obsahem vyšetření a samotnými metodami, také účel tohoto vyšetření byl vysvětlen. Případné doplňující dotazy ze strany pacientů byly zodpovězeny. Samotný způsob sběru dat probíhal metodou tužka papír. Metody použité ve výzkumu byly součástí širšího vyšetření, které trvá zhruba 30-45 minut.

Data byla sbírána v rámci zdravotnické péče o pacienty s epilepsií. Metody použité ve výzkumu se zadávaly v rámci cíleného neuropsychologického vyšetření. Výběr vzorku probíhal metodou prostého záměrného (účelového) výběru. Jedná se o výběr dle konkrétního kritéria (Miovský, 2006). V našem případě je tímto kritériem diagnóza epilepsie a užívání antiepileptik.

Při počítání DDD se vycházelo z údajů dle WHO poskytnutých na této adrese: [https://www.whocc.no/ddd/definition\\_and\\_general\\_considera/](https://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/). (WHO, 2018).

Výsledky metod se převáděly z formy tužka papír do excelových tabulek, které tak obsahovaly všechna relevantní data. Následně byla provedena statistická analýza za pomoci programu STATISTICA Cz 9.1.

K ověření normality dat byl užit Kolmogorovův-Smirnovův test a Lillieforsův test, který je modifikací Kolmogorovova – Smirnovova testu (Hendl, 2012).

Dále byla provedena položková analýza LAEP spolu s výpočtem vnitřní konzistence ve formě Cronbachovy alfy a byla provedena McCallova plošná normalizace.

V rámci hypotéz byla pro zjištění vztahu a predikce toho, co ovlivňuje výsledek v LAEP z hlediska sociodemografických a klinických údajů, použita mnohonásobná regrese.

Následně bylo provedeno meziskupinové porovnání mezi výsledkem v LAEP a konkrétními AED, k tomu byl použit T-test pro dva nezávislé výběry a mnohonásobná regrese.

Pro účely zjištění vztahu výsledku LAEP s nezávisle proměnnými: počet záchvatů, DDD, GAD-7, NDDI-E a QOLIE-10-P, byl užit parametrický Pearsonův korelační koeficient.

Dále byl zjišťován nejdříve vztah mezi výsledkem dosaženým v LAEP a druhem epilepsie a poté vztah mezi výsledkem dosaženým v LAEP a typem záchvatu. Pro oba tyto postupy byla použita jednofaktorová analýza rozptylu (ANOVA).

Pro zjištění vztahu mezi výsledkem LAEP a tím, zda je či není pacient farmakorezistentní byl užit T-test pro dva nezávislé výběry.

Dále bylo zjišťováno, zda monoterapie či polyterapie ovlivňuje sociodemografická data, klinická data, popřípadě výsledky v užitých metodách (LAEP, NDDI-E, GAD-7, QOLIE-10-P) k tomuto posouzení byl užit opět T-test pro dva nezávislé výběry.

Pro zjištění vztahu mezi počtem užívaných AED a výsledkem v LAEP byla použita jednofaktorová analýza rozptylu (ANOVA).

Na závěr byla provedena tři a čtyř faktorová analýza pro zjištění, zda existují faktory, které by byly syceny položkami LAEP k jejímu užití jsme přistoupili na základě výsledků validizačních studií čínské a arabské verze LAEP, kde se faktorová analýza ukázala jako účinná (AlRuthia et al. 2017; Chen et al. 2011). Pro ověření, zda je možné použít faktorovou analýzu v našem případě, byl použit KMO test.

Veškerá statistická analýza dat byla prováděna na hladině významnosti  $\alpha = 0,05$  (95 %).

## 10 Výsledky a interpretace dat

Úvod této kapitoly se zabývá výsledky jednotlivých metod užitých ve výzkumu. Dále se kapitola zaměřuje na výsledky z hlediska konkrétních hypotéz, stanovených na základě informací ze zdrojů v teoretické části. Před uvedením konkrétních výsledků je vhodné zmínit, že na základě Kolmogorovova-Smirnovova a Lillieforsovy verze Kolmogorovova-Smirnovova testu normality byla potvrzena normalita všech naměřených dat na hladině  $\alpha = 0,05$ , kdy u obou použitých testů byla hodnota  $p > 0,05$ , což umožnilo použití parametrických metod ve výzkumu.

### 10.1 Výsledky LAEP

Celkový počet pacientů, od kterých byla získána data byl  $N=164$ . Při analýze dat LAEP bylo operováno s hrubým skórem (HS), který byl tvořen odpověďmi pacientů na jednotlivé položky dle Likertovy škály, jak je uvedeno v kapitole 6. Hodnoty HS u LAEP dosahovaly ve skupině minima 19 bodů (nejnižší možný počet) a maxima 68 bodů. Průměrný výsledek byl 38 bodů. Směrodatná odchylka dosahovala hodnoty 11,9 a medián hodnoty  $Me=38$ . Šikmost byla pozitivní  $S_1=0,3$  a špičatost dosahovala negativní hodnoty  $S_2=-0,4$  hodnoty jsou tedy ne zcela symetrické a nejsou normálního rozdělení, ale velmi se mu přibližují.

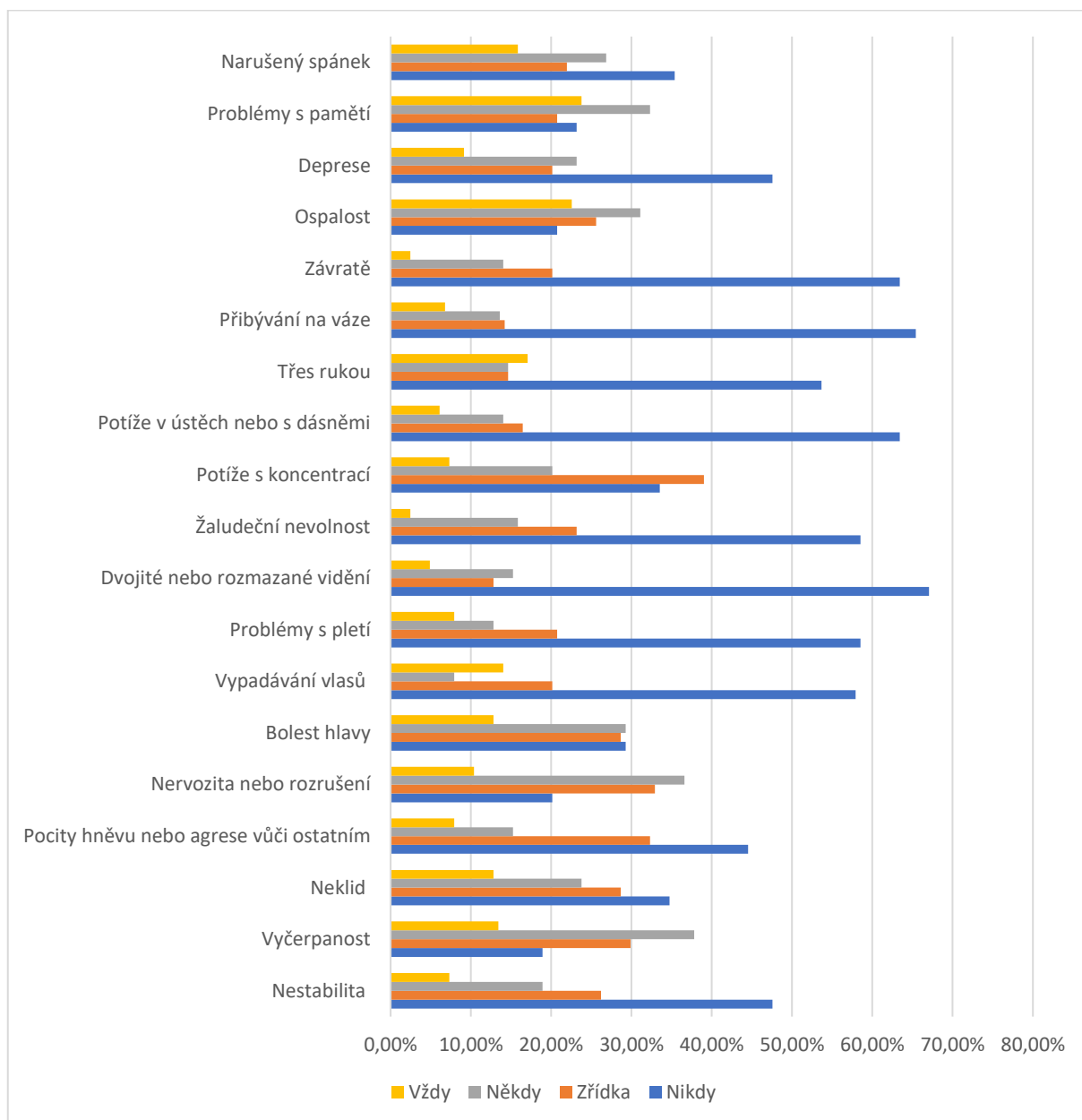
Na základě Kolmogorovova-Smirnovova a Lillieforsova testu normality byla potvrzena normalita u hodnot LAEP na hladině významnosti  $\alpha = 0,05$ , kdy u obou testů byla hodnota  $p > 0,05$ . Po potvrzení normality dat byl spočten parametrický Pearsonův korelační koeficient mezi

položkami dotazníku a sumou celkových odpovědí na danou položku prokázal signifikantní korelaci u všech položek pro hodnotu  $p < 0,05$ . Maximální korelace byla  $r=0,8$  u položky Vyčerpanost, a nejnižší korelace dosahovala položka Problémy s pletí  $r=0,3$ . Dle průměru položek dosahovala maximálního průměru 2,57 položka Problémy s pamětí a minimálního průměru pak položka: Závratě, kde byla hodnota průměru 1,55. Další položkou s průměrem, který se tolik nelišil od maxima byla položka Ospalost (2,55) další odpovědi dle váhy položek jsou uvedeny v Tabulce 2. Procentuální odpovědi na položky jsou uvedeny v Grafu 2. Cronbachovo alfa dle našeho výpočtu dosahovalo hodnoty 0,9, což odpovídá vysoké reliabilitě, podobné, jako byla naměřena i v jiných studiích, např. Martins et al. (2011). Základní hodnoty výsledků jsou uvedeny v Tabulce 4.

Tabulka 2: Váhy jednotlivých položek LAEP dle průměru

POLOŽKY	PRŮMĚR
Problémy s pamětí	2,57
Ospalost	2,55
Vyčerpanost	2,46
Nervozita nebo rozrušení	2,37
Bolest hlavy	2,26
Narušený spánek	2,23
Neklid	2,15
Potíže s koncentrací	2,01
Třes rukou	1,95
Deprese	1,94
Pocity hněvu nebo agrese vůči ostatním	1,87
Nestabilita	1,86
Vypadávání vlasů	1,78
Problémy s pletí	1,70
Potíže v ústech nebo s dásněmi	1,63
Žaludeční nevolnost	1,62
Přibývání na váze	1,61
Dvojité nebo rozmazané vidění	1,58
Závratě	1,55

Graf 2: Procentuální zobrazení odpovědí na položky LAEP



Odpovědi v testu jsou bodově hodnoceny takto: Vždy = 1; Někdy = 2; Zřídka = 3; Nikdy = 4

### 10.1.1 Výsledky normalizace LAEP

Na vzorku byla provedena McCallova plošná normalizace (Tabulka 3). Ta umožňuje srovnávat výsledky pacientů dle standardních skóre a posuzovat tak jejich zatíženost nežádoucími účinky AED využití lze předpokládat v klinické praxi s pacienty Centra pro léčbu epilepsie 2.LF Uk a FNM, protože na těch byla normalizace provedena.

Tabulka 3: Výsledky normalizace LAEP

LIVERPOOL (HS)	ČETNOST	RELATIVNÍ ČETNOST	KOREKCE NA SPOJITOST	Z-SKÓR	T-skóre	PERCENTIL
19	11	0,07	0	-2	34	6%
20	1	0,01	0,1	-2	35	7%
22	7	0,04	0,1	-1	37	9%
23	2	0,01	0,1	-1	37	10%
24	5	0,03	0,1	-1	38	12%
25	5	0,03	0,2	-1	39	14%
26	2	0,01	0,2	-1	40	16%
27	4	0,02	0,2	-1	41	18%
28	2	0,01	0,2	-1	42	20%
29	3	0,02	0,2	-1	42	23%
30	5	0,03	0,3	-1	43	25%
31	4	0,02	0,3	-1	44	28%
32	7	0,04	0,3	0	45	31%
33	3	0,02	0,4	0	46	34%
34	8	0,05	0,4	0	47	37%
35	4	0,02	0,4	0	48	40%
36	4	0,02	0,5	0	48	44%
37	4	0,02	0,5	0	49	47%
38	6	0,04	0,5	0	50	50%
39	4	0,02	0,5	0	51	54%
40	5	0,03	0,6	0	52	57%
41	7	0,04	0,6	0	53	60%
42	6	0,04	0,6	0	53	63%
43	6	0,04	0,7	0	54	67%
44	4	0,02	0,7	1	55	69%
45	2	0,01	0,7	1	56	72%
46	6	0,04	0,8	1	57	75%
47	3	0,02	0,8	1	58	78%
48	3	0,02	0,8	1	58	80%
49	3	0,02	0,8	1	59	82%
50	2	0,01	0,8	1	60	85%
51	6	0,04	0,9	1	61	86%
52	3	0,02	0,9	1	62	88%
53	1	0,01	0,9	1	63	90%
55	1	0,01	0,9	1	64	93%
57	4	0,02	0,9	2	66	95%
59	3	0,02	0,9	2	68	96%
61	2	0,01	1	2	69	97%
62	2	0,01	1	2	70	98%
66	2	0,01	1	2	74	99%
67	1	0,01	1	2	74	99%
68	1	0,01	1	3	75	99%

## 10.2 Výsledky dalších užitých metod

### 10.2.1 NDDI-E

Celkový počet pacientů, od kterých byla získána data pro NDDI-E byl N=150, z celkového vzorku 164 osob 14 neodpovědělo na všechny položky, a proto musely být jejich výsledky vyřazeny. Při analýze dat se pracovalo s hrubým skórem (NDDI-E), který byl tvořen odpověďmi pacientů na jednotlivé položky dle Likertovy škály, jak je uvedeno v kapitole 6.

Hodnoty HS u NDDI – E dosahovaly ve skupině minima 6 bodů (nejnižší možný počet) a maxima 22 bodů. Průměrný výsledek byl 11 bodů. Směrodatná odchylka dosahovala hodnoty 4,3 a medián hodnoty  $Me=10$ . Hodnota šikmosti byla  $S_1=0,6$  a špičatost dosahovala negativní hodnoty  $S_2=-0,4$ . Základní hodnoty výsledků jsou uvedeny v Tabulce 4.

### 10.2.2 GAD-7

Data GAD-7 byla získána od N=149 pacientů. Z celkového vzorku tak bylo vyřazeno 15 osob, které neodpověděly na všechny položky. V rámci analýzy se opět pracovalo s hrubým skórem stejně jako u předchozích metod. Pacienti odpovídali dle Likertovy škály, viz kapitola 6. Průměrný výsledek u pacientů byl 8 bodů. Minimální hodnotou pak byla 0 a maximální hodnota byla 20 bodů. Směrodatná odchylka v naší testované skupině dosahovala hodnoty 5,1. Hodnota mediánu byla  $Me=10$ . Šikmost se pohybovala na hodnotě  $S_1=1,2$  a špičatost dosahovala hodnoty  $S_2=0,6$ . Základní hodnoty výsledků jsou uvedeny v Tabulce 4.

### 10.2.3 QOLIE-10-P

Data pro QOLIE byla získána od N=134 pacientů, došlo k vyřazení 30 osob, které dostatečně nevyplnily dotazník a jejich data tak byla neúplná pro následnou statistickou analýzu. Výsledky byly počítány z hodnoty Mean skóre. Průměrně dosahovali pacienti hodnoty 74,4 bodů. Minimální hodnota byla 19,5 a maximum 111,1. Směrodatná odchylka dosahovala hodnoty 19,4 bodů. U mediánu byla hodnota  $Me=79,3$ . Dále byla měřena hodnota šikmosti, která se pohybovala na úrovni  $S_1=-0,7$  a špičatost dosahovala hodnoty  $S_2=-0,1$ . Základní hodnoty výsledků jsou uvedeny v Tabulce 4.

Tabulka 4: Shrnutí základních údajů k výsledkům použitých metod

METODA	N	$\bar{X}$	MIN	MAX	SD	Me	$S_1$	$S_2$
LAEP	164	38	19	69	11,9	38	0,3	-0,4
NDDI-E	150	11	6	23	4,3	10	0,6	-0,4
GAD-7	149	5	0	21	5,1	3	1,2	0,5
QOLIE-10-P	134	74,4	19	111,1	19,4	79,3	-0,7	-0,1

## 10.3 Výsledky dle stanovených hypotéz

### 10.3.1 H1: Subjektivně vnímané nežádoucí účinky AED souvisí se sociodemografickými faktory

Tato hypotéza vychází z předpokladu, že subjektivně vnímané nežádoucí účinky AED měřené pomocí metody LAEP jsou ovlivněny sociodemografickými faktory, jako je třeba věk či vzdělání. Smyslem této hypotézy bylo nejen zjistit vztah, ale i tento vztah predikovat a odvodit tak, u kterých pacientů můžeme skrze subjektivně vnímané nežádoucí účinky AED očekávat větší zatížení. K analýze dat byla použita metoda mnohonásobné regresní analýzy.

Tabulka 5: Výsledky mnohonásobné regresní analýzy pro LAEP a sociodemografické faktory

EFEKT	Úroveň Efekt	Liverpool HS Param.	Liverpool HS SD	Liverpool HS p	Liverpool HS Beta ( $\beta$ )	Liverpool HS Beta ( $\beta$ ) SD
Abs. Člen		43,6	6,0	p<0,00		
Věk		0,2	0,1	p<0,00	0,2	0,1
Vzdělání		-1,0	0,4	p<0,00	-0,2	0,1
Pohlaví Ž/M	Ž	2,7	0,9	p<0,00	0,2	0,1
Zaměstnanost A/N	N	1,4	0,8	0,10	0,1	0,07

Jak je patrné z Tabulky 5, signifikantní se ve vztahu k výsledku Liverpool HS (dále jen LAEP) ukazují věk, vzdělání a pohlaví. Z těchto výsledků můžeme odvodit, že vyšší věk je prediktorem vyššího skóre v LAEP, a tedy i vyššího stupně subjektivně vnímaných nežádoucích účinků. Vzhledem k záporné hodnotě  $\beta$  (parametr  $\beta$  představuje korelační koeficient mezi uvedenou proměnnou a LAEP, za předpokladu, že ostatní proměnné považujeme za konstantní) usuzujeme na negativní asociaci mezi vzděláním a hodnotou v LAEP tedy, že čím nižší je vzdělání, tím bude subjektivně pocíťované zatížení AED vyšší a stoupne i hodnota LAEP. Z hlediska pohlaví nám výsledky poukazují na skutečnost, že ženy jsou citlivější k subjektivně prožívaným nežádoucím účinkům AED a více skórovaly v LAEP. Zaměstnanost jako sociodemografická proměnná dosahovala hodnot  $p>0,05$ , nebyla tedy statisticky signifikantní i tak je ale na parametru  $\beta=0,1$  a úrovni efektu N= nezaměstnaný, patrný určitý vztah mezi vzrůstající hodnotou LAEP a nezaměstnaností, byť není signifikantní.

Na závěr byl proveden ještě test celého modelu mnohonásobné regrese. Ten se ukázal jako signifikantní, kdy hodnota  $p<0,0001$ . Byl vypočten koeficient determinace  $R^2=0,20$  demografická data nám tedy vysvětlují asi 20% variability LAEP. Přesto, že těsnost závislosti proložení naměřenými daty s naším modelem je mírná ( $10 \% \leq R^2 \leq 25 \%$ ), nemůžeme na

hladině významnosti 0,05 zamítnout H1 pro sociodemografické proměnné: věk, vzdělání a pohlaví, celkově tedy H1 nezamítáme.

### 10.3.2 H2: Subjektivně vnímané nežádoucí účinky AED souvisí s klinickými faktory

Stejný postup jako v případě první hypotézy byl zvolen i u H2, se změnou, že zde se předpokládala souvislost mezi subjektivními nežádoucími účinky AED a klinickými faktory. Opět byla, jako nejlepší volba pro odpověď na tuto hypotézu, zvolena metoda mnohonásobné regresní analýzy.

Tabulka 6: Výsledky mnohonásobné regresní analýzy pro LAEP a klinické faktory

EFEKT	Liverpool HS Param.	Liverpool HS SD	Liverpool HS p	Liverpool HS Beta ( $\beta$ )	Liverpool HS Beta ( $\beta$ ) SD
Abs. Člen	26,8	5,7	p<0,00		
Délka epilepsie	0,2	0,1	p<0,02	0,2165	0,1

Tabulka 6 ukazuje, že statisticky signifikantní se ve vztahu k subjektivně nežádoucím účinkům epilepsie jeví pouze délka epilepsie, která v tomto případě poukazuje na to, že pacienti s delší dobou onemocnění mají vyšší výsledek v LAEP, a tedy i více pocít'ují nežádoucí účinky AED. Zbylé klinické proměnné počet záchvatů, definovaná denní dávka, druh epilepsie, typ záchvatů a monoterapie/polyterapie nevyšly statisticky signifikantně ve vztahu k hodnotě LAEP a p-hodnota u nich byla vyšší než stanovená hladina významnosti 0,05. Celkový model mnohonásobné regrese nebyl statisticky signifikantní, p-hodnota byla  $p>0,05$  a vypočítaný koeficient determinace dosahoval hodnoty  $R^2=0,21$ .

Na hladině významnosti 0,05 nemůžeme zamítnout H2 pro klinickou proměnnou Délka epilepsie a celkově tak nelze H2 zamítnout.

### 10.3.3 H3: Subjektivně vnímané nežádoucí účinky AED souvisejí s AED

Cílem bylo zjistit, zda subjektivně vnímané nežádoucí účinky AED souvisejí s konkrétními AED, která pacienti užívali. K tomu byl užit T-test pro dva nezávislé výběry, kterým bylo pouze zjišťováno, zda existuje vztah mezi hodnotou LAEP a daným AED. Protože byl výzkumný vzorek ze 70% tvořen pacienty s polyterapií, bylo vhodné provést ještě mnohonásobnou regresní analýzu, abychom zjistili, která AED nejvíce ovlivňují hodnotu LAEP a jakým směrem.

Tabulka 7: Výsledky T-testu pro rozdíl v hodnotě LAEP u pacientů medikovaných a nemedikovaných klonazepamem

Proměnná	t-testy; grupováno: CLZ						
	Skup. 1: Ne						
	Skup. 2: Ano						
	Průměr Ne	Průměr Ano	Poč. plat Ne	Poč plat. A	SD Ne	SD Ano	p
Liverpool HS	37,2	45,6	150	14	11,74	11,5	0,01

Tabulka 8: Výsledky T-testu pro rozdíl v hodnotě LAEP u pacientů medikovaných a nemedikovaných phenytoinem

Proměnná	t-testy; grupováno: PHT						
	Skup. 1: Ne						
	Skup. 2: Ano						
	Průměr Ne	Průměr Ano	Poč. plat Ne	Poč plat. A	SD Ne	SD Ano	p
Liverpool HS	37,5	51,6	159	5	11,5	17,3	p<0,00

Z celkového počtu užívaných AED se antiepileptika klonazepam a phenytoin jevila jako jediná, kde se v hodnotě HS u LAEP statisticky signifikantně lišili pacienti, kteří tato AED užívali od těch, kteří užívali jiná, AED. Tabulky 7 a 8 jejich signifikanci na hladině významnosti 0,05 potvrzují. Je tedy patrné, že pacienti užívající klonazepam dosahovali průměrně vyšší hodnoty v LAEP (M=45,6; SD=11,5) než ti, kteří toto AED neužívali (M=37,2; SD=11,7) kdy p-hodnota dosahovala hodnoty 0,01. Pro phenytoin je tento vztah podobný, pacienti, kteří ho užívali dosahovali průměrně vyšší hodnoty v LAEP (M=51,6; SD=17,3) než ti, kteří toto AED neužívali (M=37,5; SD=11,5) kdy p-hodnota dosahovala hodnoty p<0,00.

Dále byla provedena mnohonásobná regresní analýza pro predikci vztahu hodnoty LAEP a jednotlivých AED. Data jsou uvedena v Tabulce 9. Přestože předchozí výsledky t-testů poukázaly na statisticky signifikantní vztah pouze u klonazepamu a phenytoinu. Na základě mnohonásobné regresní analýzy se jako statisticky signifikantní jeví AED valproát (p=0,02), topiramát (p=0,02) a phenytoin (p=0,04) na hladině významnosti 0,05. Na základě pozitivního parametru  $\beta$  lze předpokládat, že užívání těchto AED vede k vyššímu skóru v LAEP. Ostatní AED tedy levetiracetam, lamotrigin, karbamazepin, lakosamid, zonisamid, pregabalin, perampanel, primidon a eslikarbamazepin vyšla v mnohonásobné regresní analýze statisticky nesignifikantní. Na závěr byl vypočítán celkový model mnohonásobné regrese, který nebyl

statisticky signifikantní, p-hodnota byla  $p > 0,05$  a vypočítaný koeficient determinace dosahoval hodnoty  $R^2 = 0,16$ .

Rozdíl v hodnotě LAEP byl v případě t-testu signifikantní u phenytoinu a klonazepamu. U mnohonásobné regresní analýzy byl výsledek statisticky signifikantní u predikce vyššího výsledku v LAEP u valproátu, topiramátu a phenytoinu, nelze tedy na hladině významnosti 0,05 zamítnout H3.

Tabulka 9: Výsledky mnohonásobné regresní analýzy pro LAEP a jednotlivá AED

EFEKT	Liverpool HS Param.	Liverpool HS SD	Liverpool HS p	Liverpool HS Beta ( $\beta$ )	Liverpool HS Beta ( $\beta$ ) SD
LTG	0,8	1,1	0,44	0,06	0,09
VPA	2,5	1,1	0,02	0,19	0,08
TPM	4,6	2,0	0,02	0,19	0,08
CBZ	0,6	1,2	0,58	0,05	0,09
ZNS	2,4	1,5	0,10	0,13	0,07
LEV	1,7	1,0	0,09	0,14	0,08
CLZ	3,0	1,7	0,07	0,14	0,08
LCM	1,7	1,3	0,17	0,11	0,08
PRM	0,9	2,2	0,68	0,03	0,08
PHT	5,9	2,9	0,04	0,17	0,08
PGB	2,7	1,4	0,06	0,14	0,07
ESL	-0,6	3,0	0,83	-0,01	0,07
GBP	2,6	5,8	0,65	0,03	0,07
BRV	-1,7	3,2	0,60	-0,04	0,08
PMP	-1,2	1,5	0,44	-0,06	0,08

#### 10.3.4 H4 – H6

**H4:** Existuje vztah mezi DDD, AED a výsledkem v LAEP.

**H5:** Existuje vztah mezi počtem záchvatů za poslední měsíc a výsledkem v LAEP.

**H6:** Existuje vztah mezi subjektivně vnímanými nežádoucími účinky AED a depresivitou, úzkostí a kvalitou života.

Výsledky pro hypotézy H4 – H6 budou uvedeny společně. Protože všechna naměřená data měla normální rozložení, byl k testování těchto hypotéz užit parametrický Pearsonův korelační koeficient. Ten umožnil určit sílu lineárního vztahu mezi měřenou závislou proměnnou (Liverpool HS) a zbylými nezávislými proměnnými DDD (pro H4), počet záchvatů za poslední měsíc (pro H5) a výsledky v metodách NDDI-E, GAD-7 a QOLIE 10-P (pro H6). Tabulka 10

vyjadřuje sílu vztahu jednotlivých proměnných spolu se statistickou významností. Přesto je vhodné interpretovat vztahy dle jednotlivých hypotéz.

V případě hypotézy H4 je výsledek vztahu mezi definovanou denní dávkou (DDD) a hodnotou LAEP ( $r=0,1$ ;  $p=0,06$ ) nebyl tedy zjištěn statisticky významný vztah mezi skóre v LAEP a hodnotou DDD. Přesto, že je patrné, že p-hodnota je v tomto případě hraniční, hypotéza H4 byla na hladině významnosti 0,05 zamítnuta.

U hypotézy H5 byl měřen vztah mezi počtem záchvatů za poslední měsíc a hodnotou LAEP. Vztah ve výsledku nebyl signifikantní ( $r=0,09$ ;  $p=0,2$ ) a proto musela být hypotéza H5 zamítnuta.

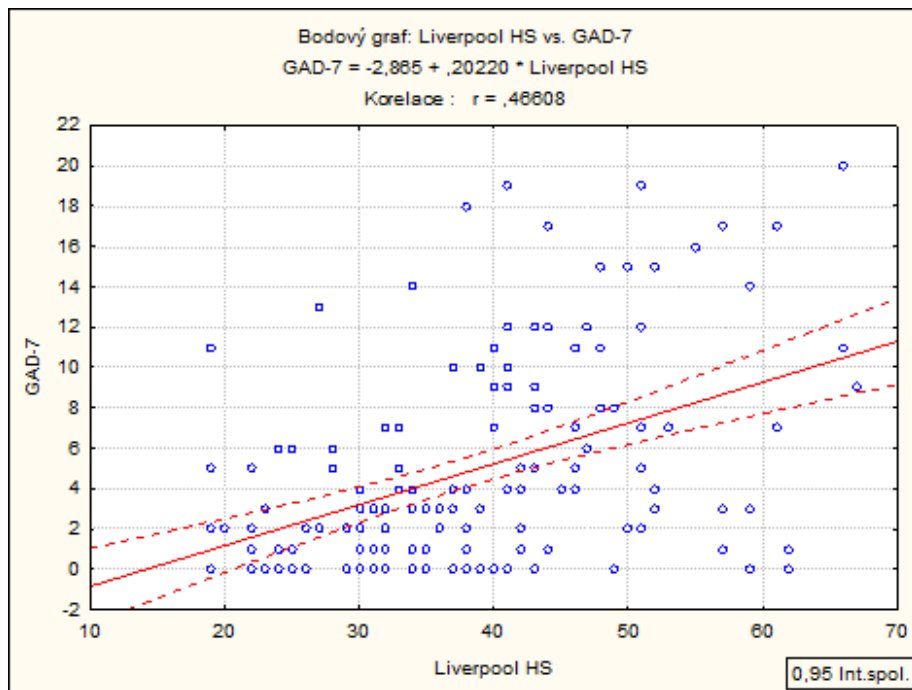
Výsledky u hypotézy H6 již dosahovaly statistické signifikance. Výsledky korelace u jednotlivých metod byly tedy následující. GAD-7, který měří míru generalizované úzkostné poruchy, koreloval s výsledkem LAEP pozitivně, tedy, že čím vyšší byl výsledek v GAD-7 (vyšší riziko generalizované úzkostné poruchy), tím vyšší byla hodnota skóru LAEP ( $r=0,4$ ;  $p<0,00$ ) jedná se tedy o středně silnou korelaci. V NDDI-E (míra depresivity) je tomu podobě ( $r=0,4$ ;  $p<0,00$ ) korelační vztah je opět střední hodnoty a stejně jako u předchozí metody platí přímá úměra, tedy vyšší hladina depresivity (NDDI-E) má vztah k silněji prožívaným nežádoucím účinkům AED (LAEP). Vztah u kvality života (QOLIE 10-P) měl negativní korelaci s hodnotou LAEP ( $r=-0,05$ ;  $p<0,00$ ), čím nižší hodnota u QOLIE 10-P tím vyšší výsledný skór v LAEP. Hypotéza H6 na hladině významnosti 0,05 tedy nebyla zamítnuta.

Tabulka 10: Výsledky Pearsonova korelačního koeficientu pro vztah LAEP a nezávislých proměnných obsažených v H4-H6

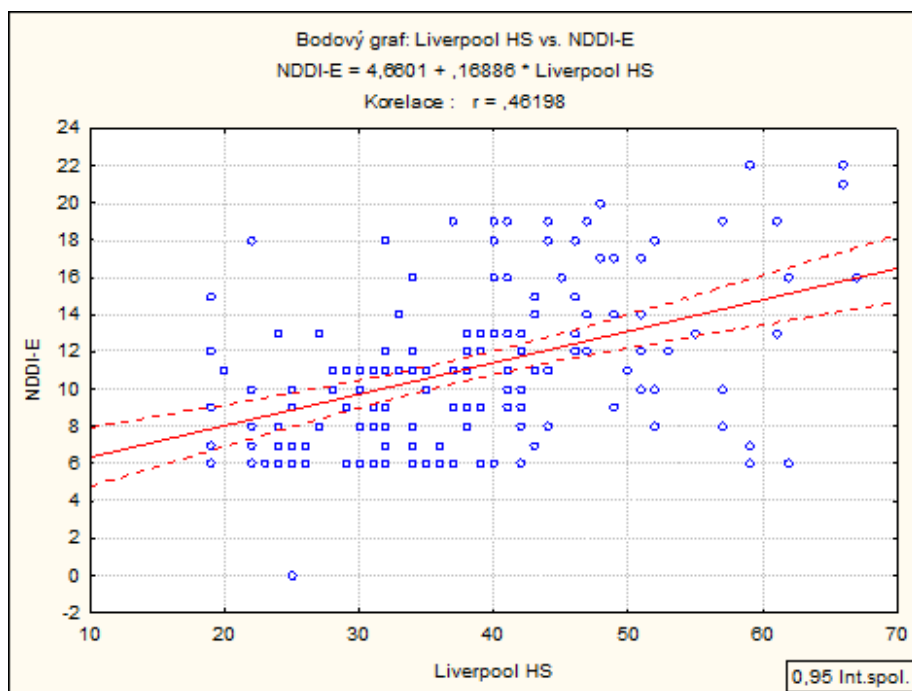
PROMĚNNÁ	Označ. Korelace jsou významné na hlad. $p<,05000$				
	Počet záchvatů	DDD	GAD-7	NDDI-E	QOLIE 10-P
Liverpool HS	0,09	0,145	0,466	0,462	-0,542
	N=164	N=164	N=149	N=150	N=134
	$p=,232$	$p=,064$	$p<0,00$	$p<0,00$	$p<0,00$

Ještě jednou pro přehlednost je uvedeno, že na základě výsledků lze zamítnout H4 a H5 na hladině významnosti 0,05. Nelze však zamítnout H6, kde je patrná pozitivní korelace mezi výsledky LAEP a metodami GAD-7 a NDDI-E, tedy metodami, kterými byly měřeny hodnoty úzkosti a deprese, dále je statisticky signifikantně významná negativní korelace mezi výsledky LAEP a QOLIE 10-P, kterou byla měřena kvalita života. Grafické znázornění těchto vztahů je zobrazeno na bodových grafech lineární regrese (Grafy 3 až 5).

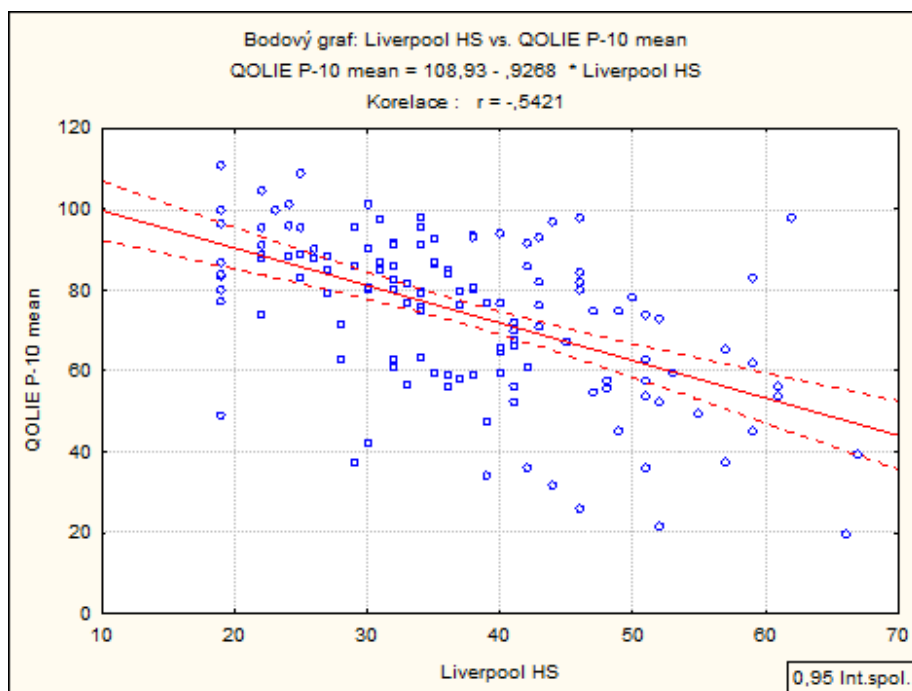
Graf 3: Pearsonův korelační koeficient - výsledky pro vztah LAEP a GAD7



Graf 4: Pearsonův korelační koeficient - výsledky pro vztah LAEP a NDDI-E



Graf 5: Pearsonův korelační koeficient - výsledky pro vztah LAEP a QOLIE 10-P



### 10.3.5 H7: Existuje vztah mezi druhem epilepsie a výsledkem v LAEP

Pro testování hypotézy H7 byla použita jednofaktorová analýza rozptylu (ANOVA). Tato hypotéza poukazuje na předpoklad, že na hodnoty v LAEP by mohla mít vliv proměnná: druh epilepsie. Ve výsledku však byla naměřená hodnota  $p = 0,4$  (Tabulka 11) a proto musela být hypotéza H7 zamítnuta na hladině významnosti 0,05. Přesto je na grafickém znázornění patrné, že osoby s fokálním druhem epilepsie měly průměrně vyšší hodnoty v LAEP než osoby s generalizovanou epilepsií či epilepsií neznámého typu.

Byl proveden následný test mnohonásobného porovnávání, a to LSD test pro porovnání jednotlivých dvojic průměrů proměnných: fokální epilepsie ( $M=38,3$ ) ve vztahu ke generalizované epilepsii ( $p=0,38$ ) a epilepsii neznámého typu ( $p=0,32$ ) dále generalizovaná epilepsie ( $M=35,5$ ) ve vztahu k fokální epilepsii ( $p=0,38$ ) a epilepsii neznámého typu ( $p=0,92$ ) a epilepsie neznámého typu ( $M=35,1$ ) ve vztahu k fokální epilepsii ( $p=0,32$ ) a generalizované epilepsii ( $p=0,92$ ). Jak je i patrné v Tabulce 12, signifikantní rozdíl v průměrech LAEP nebyl nalezen mezi žádnou z nich, rozdíly byly měřeny na hladině významnosti 0,05. Graficky je celkový rozdíl v průměrech mezi jednotlivými proměnnými, zobrazen na Grafu 6.

Tabulka 11: Výsledky analýzy rozptylu u vztahu LAEP a druhu epilepsie

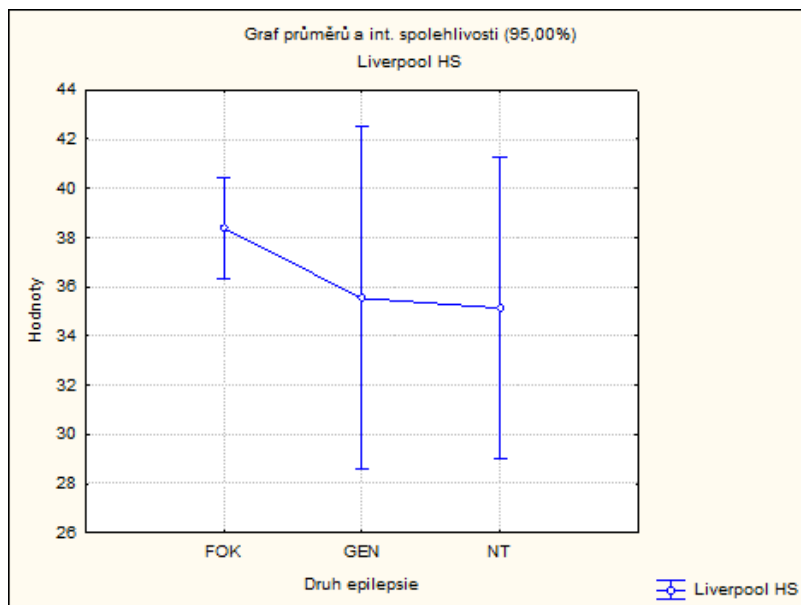
PROMĚNNÁ	Označ. Korelace jsou významné na hlad. $p < ,05000$							F	p
	SČ efekt	SV efekt	PČ efekt	SČ chyba	SV chyba	PČ chyba			
Liverpool HS	226,8	2	113,4	22620,1	158	143,1	0,7	0,4	

Tabulka 12: Výsledky LSD testu pro vztah dvojic nezávisle proměnných (H7)

DRUH	LSD test		
	M=38,3 (1)	M=35,5 (2)	M=35,1 (3)
Fok (1)		0,38	0,32
Gen (2)	0,38		0,92
Nt (3)	0,32	0,92	

Zkratky druhů epilepsie: Fok, fokální epilepsie; Gen, generalizovaná epilepsie; Nt, neznámý typ

Graf 6: Grafické zobrazení vztahu LAEP a druhu epilepsie



### 10.3.6 H8: Existuje vztah mezi typem záchvatu a výsledkem v LAEP

Postup pro ověření platnosti H8 byl totožný. Opět byla použita jednofaktorová analýza rozptylu (ANOVA). Oproti předchozí hypotéze se však H8 zabývá vlivem typu epileptického záchvatu na hodnotu LAEP. Tato hypotéza se opět neprokázala vzhledem k hodnotě  $p = 0,36$  byla nakonec na hladině významnosti 0,05 zamítnuta. Výsledky ANOVY jsou uvedeny v Tabulce 13 přesto, že se výsledky pro celou hypotézu jeví jako statisticky nesignifikantní je na grafickém znázornění patrné, že osoby s fokálním typem záchvatů měly průměrně vyšší hodnoty v LAEP než osoby s generalizovaným typem či nespecifikovaným typem.

Opět byl proveden následný LSD test mnohonásobného porovnávání průměrů dvojic typů záchvatu: fokální typ ( $M=38,3$ ) se nelišil od generalizovaného typu ( $p=0,16$ ) a nespecifikovaného typu záchvatu ( $p=0,64$ ) dále generalizovaný typ ( $M=35,5$ ) se nelišil od fokálního typu ( $p=0,16$ ) a nespecifikovaného typu záchvatu ( $p=0,92$ ) a nespecifikovaný typ záchvatu ( $M=35,1$ ) se nelišil od fokálního typu ( $p=0,64$ ) a generalizovaného typu ( $p=0,5$ ). Tabulka 14 poukazuje na skutečnost, že ani u jedné z dvojic nebyl nalezen signifikantní rozdíl

v průměru LAEP, rozdíly byly měřeny na hladině významnosti 0,05. Graficky je rozdíl mezi průměry jednotlivých proměnných dle výsledku ANOVy zobrazen na Grafu 7.

Tabulka 13: Výsledky analýzy rozptylu u vztahu LAEP a typu záchvatu

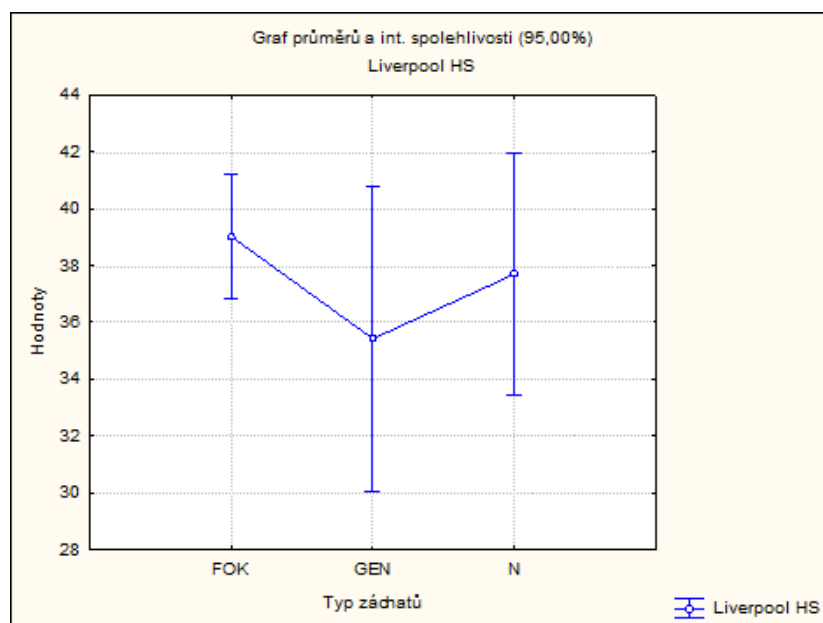
PROMĚNNÁ	Označ. Korelace jsou významné na hlad. $p < ,05000$							
	SČ efekt	SV efekt	PČ efekt	SČ chyba	SV chyba	PČ chyba	F	p
Liverpool HS	282,4	2	141,2	21985,4	157	140	1	0,3

Tabulka 14: Výsledky LSD testu pro vztah dvojic nezávisle proměnných (H8)

TYP ZÁCHVATU	LSD test		
	M=38,3 (1)	M=35,5 (2)	M=35,1 (3)
Fok (1)		0,16	0,64
Gen (2)	0,16		0,5
N (3)	0,64	0,5	

Zkratky typu záchvatů: Fok, fokální záchvat; Gen, generalizovaný záchvat; N, nespecifikovaný záchvat

Graf 7: Grafické zobrazení vztahu LAEP a typu záchvatu



### 10.3.7 H9: Existuje rozdíl mezi skórem v LAEP u farmakorezistentních pacientů oproti pacientům bez farmakorezistence

Hypotéza H9 byla vytvořena na základě předpokladu, že farmakorezistence u pacientů s epilepsií má negativní vliv na výsledek v LAEP. H9 byla testována pomocí T-testu pro dva nezávislé výběry. Průměrná hodnota výsledku LAEP u farmakorezistentních pacientů byla  $M=39,5$ ;  $SD=11,8$  a u pacientů bez farmakorezistence pak  $M=37,4$ ;  $SD=11,9$ . Výsledná p-hodnota byla  $p=0,33$  nebyl tedy nalezen statisticky signifikantní rozdíl v průměrech LAEP na hladině významnosti 0,05 a hypotéza H9 musela být zamítnuta. Výsledky T-testu pro H9 jsou uvedeny v Tabulce 15.

Tabulka 15: Výsledky T-testu pro rozdíl v hodnotě LAEP u farmakorezistentních pacientů

Proměnná	t-testy; grupováno: Farmakorezistence						
	Skup. 1: Ne			Skup. 2: Ano			
	Průměr Ne	Průměr Ano	Poč. plat Ne	Poč plat. A	SD Ne	SD Ano	p
Liverpool HS	37,4	39,5	123	41	11,97	11,8	0,33

### 10.3.8 H10: Existuje rozdíl mezi demografickými proměnnými, klinickými proměnnými a výsledky v dotaznících LAEP, NDDI-E, GAD-7, QOLIE-10-P u pacientů s polyterapií oproti pacientům s monoterapií

Hypotéza H10 vycházela z předpokladu, že pacienti s polyterapií se budou lišit od pacientů s monoterapií jak z hlediska demografických a klinických proměnných, tak z hlediska výsledků v metodách užitých ve výzkumu. K testování H10 byl použit T-test pro dva nezávislé výběry pro každou nezávislou proměnnou zvlášť. Jednotlivé výsledky jsou uvedeny v Tabulce 16, pro příklad jsou přidány i některé proměnné, které nedosahovaly statisticky signifikantních výsledků tedy věk, vzdělání, počet záchvatů a riziko generalizované úzkostné poruchy měřené skrze hodnotu metody GAD-7.

Výsledný rozdíl mezi skupinami byl statisticky signifikantní v případě klinických proměnných: délky epilepsie v letech ( $p<0,00$ ), kde průměr byl vyšší u polyterapie ( $M=26,1$ ;  $SD=13,9$ ) než u monoterapie ( $M=17,7$   $SD=11,5$ ), dále u věku při prvním záchvatu ( $p=0,03$ ), kde průměr u polyterapie byl nižší ( $M=15,7$ ;  $SD=13$ ) než u monoterapie ( $M=20,5$ ;  $SD=13,9$ ).

Dále byl statisticky významný rozdíl v monoterapii či polyterapii u výsledku použitých metod, konkrétně u NDDI-E ( $p=0,02$ ) kde byl průměrný výsledek míry deprese u polyterapie vyšší ( $M=11,5$ ;  $SD=4,5$ ) než u monoterapie ( $M=9,8$ ;  $SD=3,6$ ). Další metodou byla QOLIE 10-P ( $p=0,03$ ) kde průměrný výsledek u polyterapie byl nižší, tj. horší kvalita života ( $M=71,8$ ;  $SD=18,9$ ) než u monoterapie ( $M=79,1$ ;  $SD=19,6$ ). Poslední metodou, kde byl statisticky

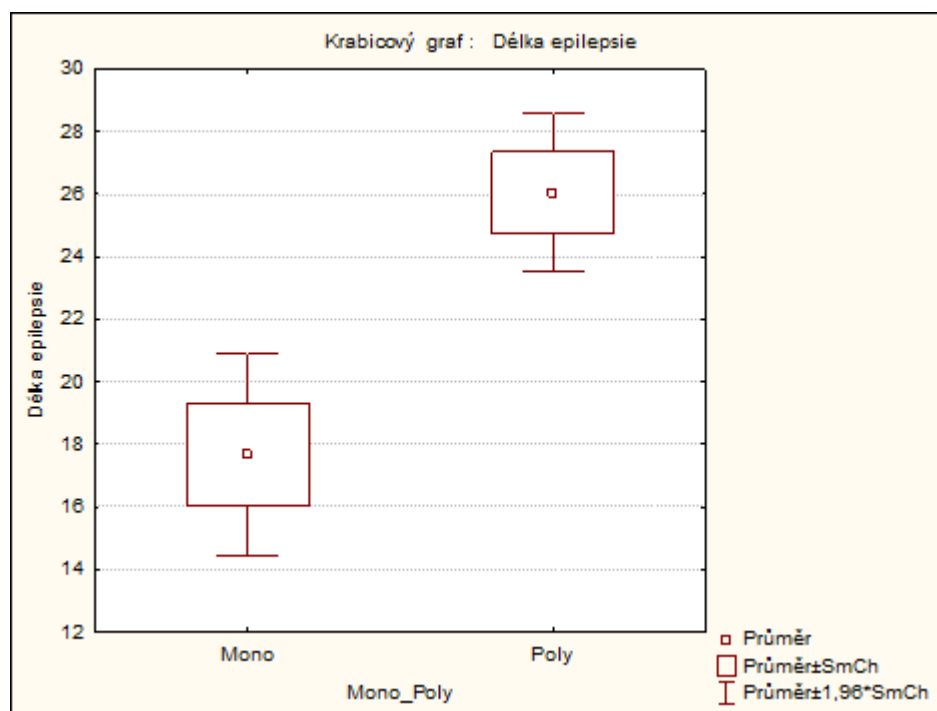
signifikantní rozdíl mezi výsledky osob s polyterapií a monoterapií byl LAEP ( $p < 0,00$ ). Průměrná hodnota LAEP u osob s polyterapií byla signifikantně vyšší ( $M=39,7$ ;  $SD=11,9$ ) než u monoterapie ( $M=33,7$ ;  $SD=10,9$ ). Všechny zvýrazněné výsledky jsou statisticky signifikantní na hladině významnosti 0,05.

Tabulka 16: Výsledky T-testu pro vztah závislé proměnné monoterapie/polyterapie a zbylých nezávisle proměnných pro H10

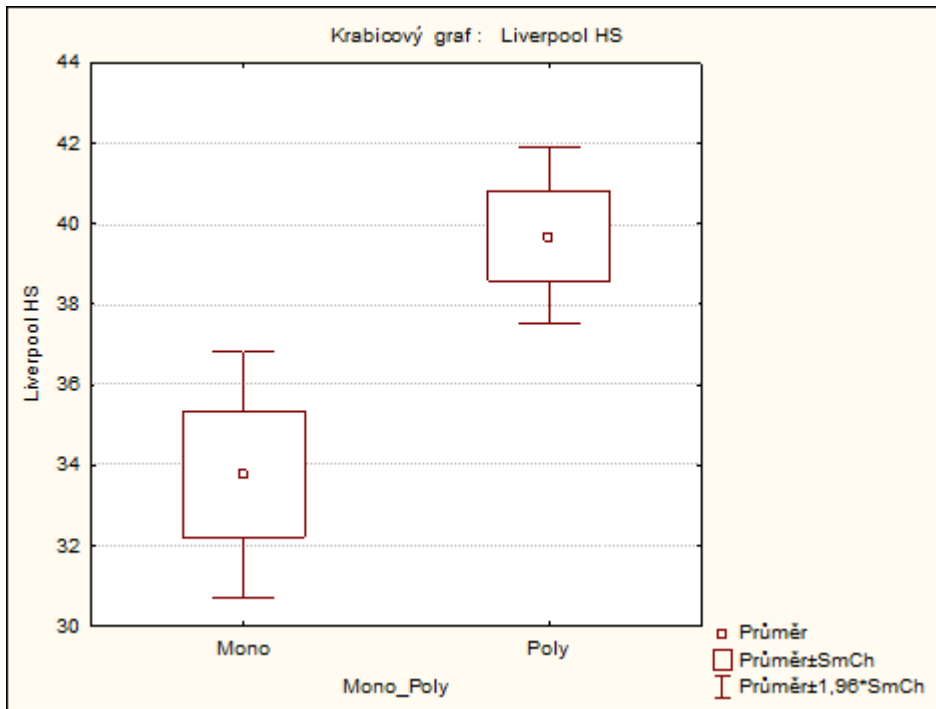
Proměnná	t-testy; grupováno: Farmakorezistence						
	Skup. 1: Mono						
	Skup. 2: Poly						
	Průměr Mono	Průměr Poly	Poč. plat Mono	Poč. plat. Poly	SD Mono	SD Poly	p
Věk	38,4	41,6	49	115	12,32	12,2	0,12
Vzdělání	12,9	12,8	48	115	1,76	2,5	0,71
Počet záchvatů	0,6	2,6	49	115	1,97	11,5	0,22
Délka epilepsie	17,7	26,1	49	115	11,56	13,9	$p < 0,00$
Liverpool HS	33,7	39,7	49	115	10,91	11,9	$p < 0,00$
GAD-7	3,7	5,2	48	101	5,05	5,1	0,08
NDI-E	9,8	11,5	48	102	3,61	4,5	0,02
QOLIE 10-P	79,1	71,8	47	87	19,66	18,9	0,03
Věk při prvním záchvatu	20,5	15,7	49	115	13,96	13,0	0,03

Pouhým pohledem na uvedené průměry je patrné, jaké rozdíly jsou v daných skupinách, i tak je ale vhodné uvést tento vztah pro signifikantní proměnné i graficky pomocí krabicových grafů viz Graf 8-12. Celkově tedy hypotézu H10 nelze zamítnout pro výše uvedené statisticky signifikantní proměnné na hladině významnosti 0,05.

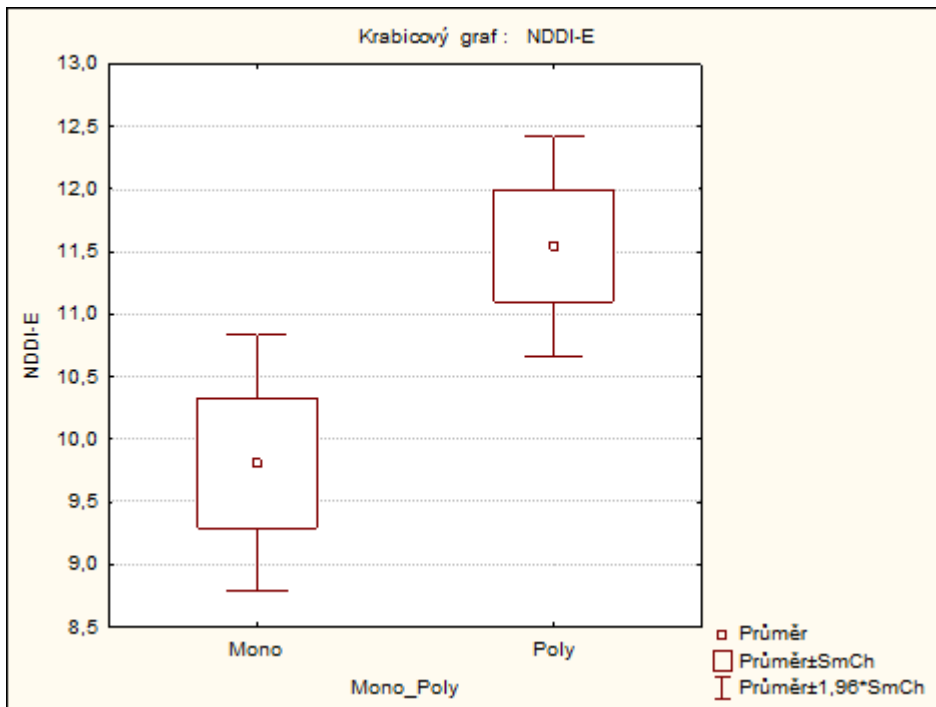
Graf 8: Výsledky T-testu pro rozdíl mezi proměnnou délka epilepsie (uvedená v letech) a skupinami monoterapie a polyterapie



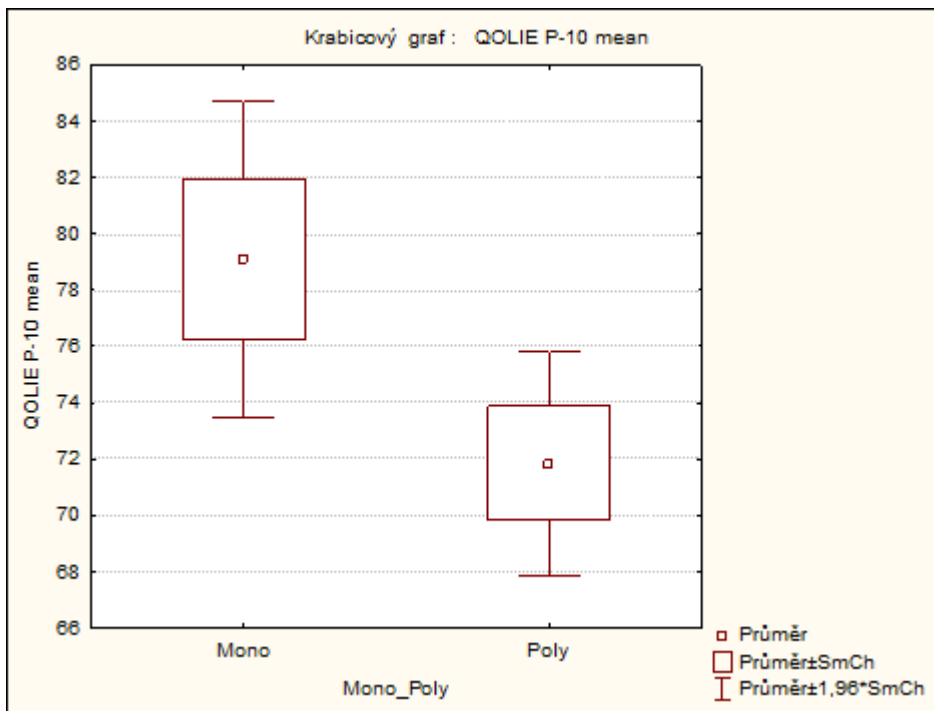
Graf 9: Výsledky T-testu pro rozdíl mezi hodnotou HS u LAEP a skupinami monoterapie a polyterapie



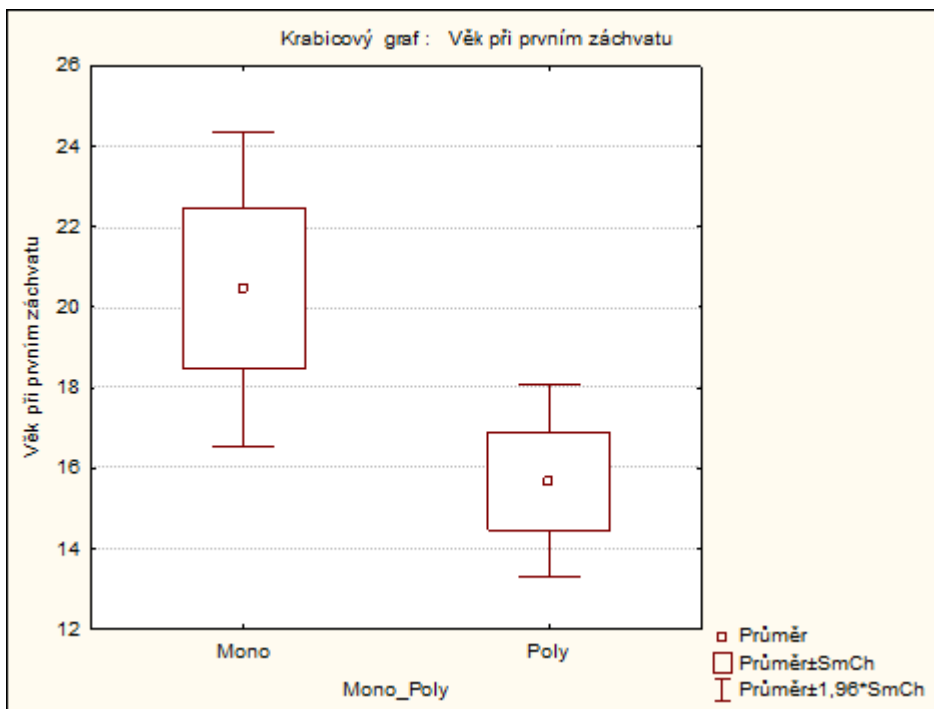
Graf 10: Výsledky T-testu pro rozdíl mezi hodnotou NDDI-E a skupinami monoterapie a polyterapie



Graf 11: Výsledky T-testu pro rozdíl mezi hodnotou QOLIE 10-P a skupinami monoterapie a polyterapie



Graf 12: Výsledky T-testu pro rozdíl mezi proměnnou věk při prvním záchvatu a skupinami monoterapie a polyterapie



### 10.3.9 H11: Existuje vztah mezi počtem užívaných AED a výsledkem v LAEP

Poslední stanovená hypotéza si kladla za cíl zjistit, zda existuje vztah mezi počtem na osobu užívaných AED a výsledkem v LAEP. Vycházelo se z předpokladu, že tento vztah by se mohl objevit, přičemž větší množství užívaných AED by mělo způsobit vyšší skóre LAEP. K testování H11 byla užitá jednofaktorová analýza rozptylu (ANOVA). Výsledek se ukázal být statisticky signifikantní na hladině významnosti 0,05, kdy p-hodnota byla < než 0,0001, jak je patrné z Tabulky 17, z čehož vyplývá, že na dané hladině významnosti nelze H11 zamítnout. Stejně jako u ANOVy v předchozích hypotézách, byl užit LSD test pro porovnání jednotlivých dvojic u nezávisle proměnných viz Tabulka 18.

Tabulka 17: Výsledky analýzy rozptylu u vztahu LAEP a počtu užívaných AED

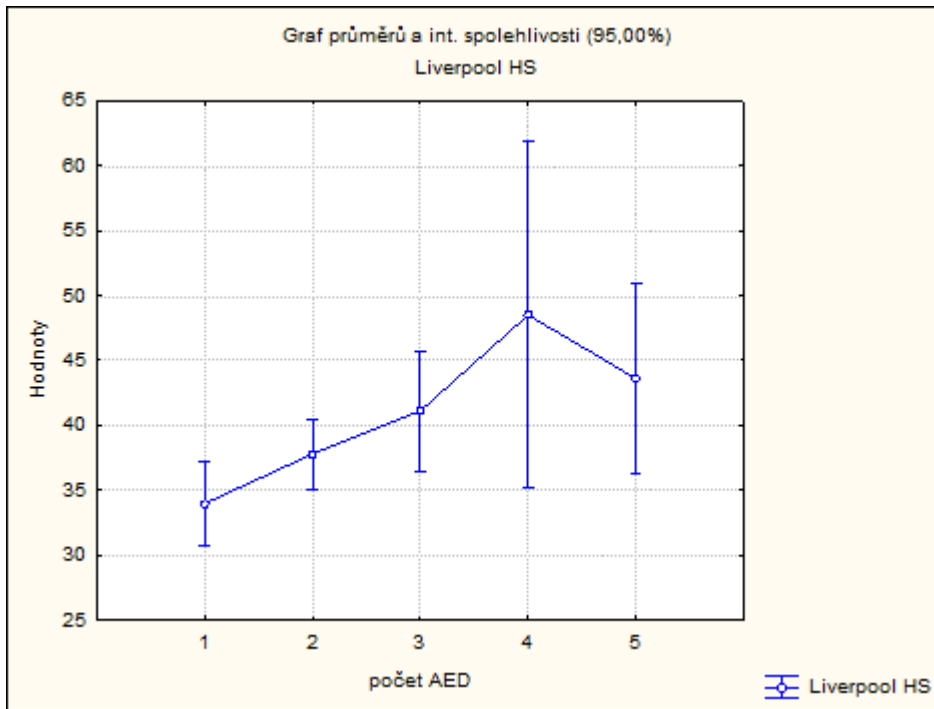
PROMĚNNÁ	Označ. Korelace jsou významné na hlad. $p < ,05000$							
	SČ efekt	SV efekt	PČ efekt	SČ chyba	SV chyba	PČ chyba	F	p
Liverpool HS	1927,2	4,0000	481,8	21231,01	159	133	3	$p < 0,00$

Tabulka 18: Výsledky LSD testu pro vztah dvojic nezávisle proměnných (H11)

POČET AED	LSD test				
	M=33,9 (1)	M=37,7 (2)	M=41,1 (3)	M=48,5 (4)	M=43,6 (5)
1 (1)		0,07	0,00	0,00	0,07
2 (2)	0,07		0,16	0,03	0,27
3 (3)	0,00	0,16		0,15	0,65
4 (4)	0,00	0,03	0,15		0,48
5 (5)	0,07	0,27	0,65	0,48	

Z výsledku LSD testu je patrné, že na hladině významnosti 0,05 byl mezi pěti skupinami statisticky významný rozdíl v hodnotě LAEP. Pacienti užívající 1 AED se signifikantně lišili v nižší míře hodnoty LAEP (M=33,9) oproti pacientům užívajícím 3 (M=41,1) a 4 (M=48,5) AED. Graficky je rozdíl mezi počtem AED a průměrnými hodnotami v LAEP dobře patrný na Grafu 13.

Graf 13: Vztah počtu AED a hodnoty LAEP



Je patrné, že s vyšším počtem užívaných AED se zvyšuje i hodnota HS v LAEP což poukazuje na zvýšenou hladinu subjektivně vnímaných nežádoucích účinků AED. Osob užívajících až 5 AED bylo ve vzorku minimum a lze předpokládat, že pokles je způsoben malými čísly. V případě tohoto vzorku by bylo pravděpodobně vhodnější sloučit skupinu užívající 5 AED se skupinou osob užívajících 4.

## 10.4 Faktorová analýza

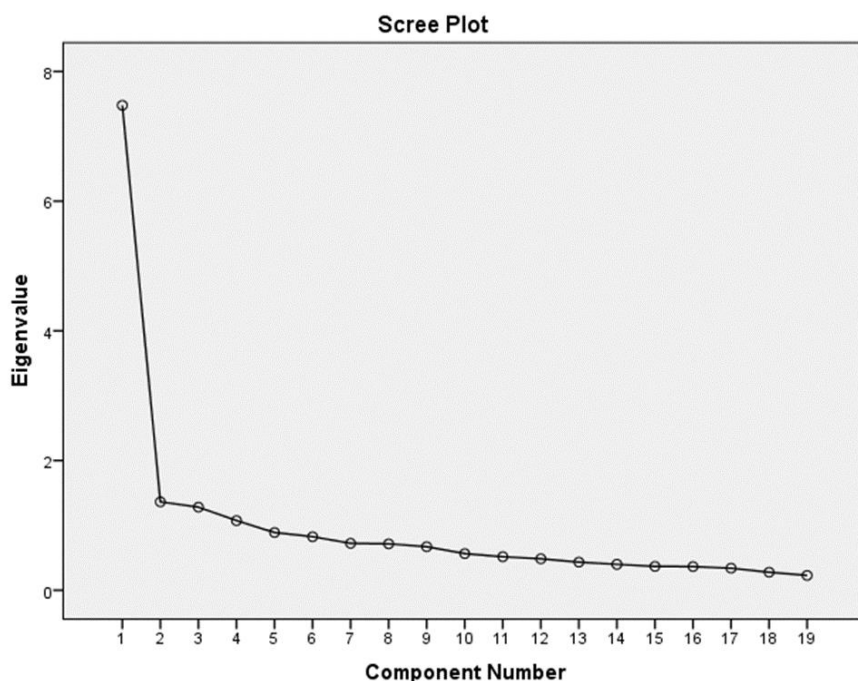
Ve výzkumu byla na závěr provedena explorativní faktorová analýza (FA) a to přesto, že rozhodnutí provést FA, vycházelo z různých zahraničních validizací LAEP, například Chen et al. (2011) a AlRuthia et al. (2017) kde byly uvedeny výsledky FA s danými faktory, a proto by se na první pohled mohla v tomto výzkumu hodit konfirmativní FA, která by faktory z těchto validizačních studií potvrzovala. Důvod pro užití explorativní FA bude vysvětlen v diskusi a spočíval především v rozdílnosti vzorků v tomto výzkumu a validizačních studií. V první výše uvedené validizaci byly pomocí FA stanoveny 3 faktory (symptomy vztahované k CNS, symptomy nesouvisející s CNS, psychiatrické symptomy). Druhá uvedená validizace extrahovala dokonce 6 faktorů (psycho-motorické, neuro-somatické, behaviorální, symptomy mentálního narušení, symptomy hypersomnie, symptomy podobné demenci). Ve světle těchto validizací a s dostatečným počtem osob ve vzorku byla provedena FA. Výsledky jsou uvedeny v Tabulce 19 a Grafu 14.

Tabulka 19: výsledky Faktorové analýzy pro metodu LAEP

Component	Total Variance Explained								
	Initial Eigenvalues			Extraction Sums of Squared			Rotation Sums of Squared		
	Total	% of Variance	Cumulative %	Total	% of Variance	Cumulative %	Total	% of Variance	Cumulative %
1	7,478	39,358	39,358	7,478	39,358	39,358	4,086	21,506	21,506
2	1,363	7,174	46,532	1,363	7,174	46,532	3,618	19,042	40,548
3	1,281	6,741	53,273	1,281	6,741	53,273	2,418	12,725	53,273
4	1,074	5,651	58,924						
5	,890	4,685	63,609						
6	,825	4,343	67,953						
7	,723	3,804	71,756						
8	,716	3,767	75,524						
9	,671	3,531	79,055						
10	,565	2,973	82,028						
11	,517	2,721	84,749						
12	,485	2,553	87,302						
13	,434	2,282	89,584						
14	,399	2,102	91,686						
15	,368	1,937	93,623						
16	,365	1,921	95,544						
17	,340	1,787	97,331						
18	,278	1,464	98,796						
19	,229	1,204	100,000						

Extraction Method: Principal Component Analysis.

Graf 14: Sutinový graf naznačující, kolik faktorů je možno extrahovat z LAEP



Tabulka 20: Varimax rotace pro hodnoty LAEP

Rotated Component Matrix <sup>a</sup>			
	Component		
	1	2	3
Nestabilita	,207	,759	
Vyčerpanost	,471	,381	,498
Neklid	,763	,247	,184
Pocity hněvu nebo agrese vůči ostatním	,797		
Nervozita nebo rozrušení	,703	,328	,239
Bolest hlavy	,509	,303	,297
Vypadávání vlasů	,153	,204	,485
Problémy s pleť		-,165	,761
Dvojité nebo rozmazané vidění	,299	,631	
Žaludeční nevolnost	,280	,546	,191
Potíže s koncentrací	,480	,434	,179
Potíže v ústech nebo s dásněmi	,541	,242	,162
Třes rukou		,707	,289
Přibývání na váze		,491	,454
Závratě	,377	,607	
Ospalost	,402	,344	,570
Deprese	,782	,224	,161
Problémy s pamětí	,321	,539	,311
Narušený spánek	,336	,234	,573

Extraction Method: Principal Component Analysis.

Rotation Method: Varimax with Kaiser Normalization.

a. Rotation converged in 5 iterations.

Kromě uvedené třífaktorové analýzy byla provedena ještě čtyřfaktorová, kde bylo dosaženo téměř totožných výsledků. Byl proveden KMO test pro vhodnost aplikace FA na zvolený model. Výsledná hodnota KMO byla 0,9 tedy velmi vysoká a svědčila pro užití FA. Taktéž byla provedena rotace Varimax (Tabulka 20), která bohužel taktéž nepřinesla očekávané hodnoty.

Vzhledem k výsledku vzorku v LAEP je nutné opustit myšlenku, že by bylo možné extrahovat více faktorů než jeden, který v tomto případě vysvětluje zhruba 40% variace a je tedy příliš výrazný, i když část ostatních faktorů uvedených na Grafu 13 má vlastní hodnoty vyšší než 1, nelze jim ve světle problematiky nežádoucích účinků AED přiřadit samostatný faktor. Dále tedy nebylo s FA pracováno.

## 11 Diskuse

Výzkumy, které by se zabývaly problematikou subjektivního hodnocení nežádoucích účinků antiepileptik nejsou v České Republice až tolik časté. V České republice nebyly realizovány žádné podobné výzkumy na toto téma. Proto je součástí uvedeného výzkumu i validizace metody LAEP, která subjektivně vnímané nežádoucí účinky měří, tato práce je tedy první validizací s klinickou implikací. Hodnota Cronbachovo alfa se v naší české verzi pohybovala na 0,9 a shoduje se tak s jinými studii, např. Martins et al. (2011), kde bylo dosaženo podobné hodnoty. To dokazuje vysokou vnitřní konzistenci metody. Bohužel v našem případě nebyla provedena test-retestová reliabilita, jak je u validizačních studií obvyklé. Můžeme se tedy v tomto odkázat na jiné studie, například Chen et al. (2011) či Carreño et al. (2009), kde test-retestová reliabilita dosahovala v koeficientu vnitrotřídní korelace (ICC) velmi dobré hodnoty 0,8.

Cílem výzkumu bylo prozkoumat problematiku nežádoucích účinků AED u pacientů s epilepsií z jejich pohledu, tedy z hlediska jimi subjektivně prožívaných stavů, které dle jejich názoru způsobuje antiepileptická farmakoterapie. Dále bylo účelem zaměřit se i na možnost, že na toto subjektivní hodnocení mají vliv i jiné faktory, jako je například úzkost, deprese či subjektivně vnímaná kvalita života. Všechny tyto předpoklady vycházely z dostupných zahraničních výzkumů na toto téma. V souladu s danými zjištěními bylo stanoveno 11 hypotéz, které byly ve výzkumu testovány a je vhodné porovnat jejich výsledky s obsahem výzkumů uvedených v teoretické části.

Ještě před diskusí nad výsledky samotných hypotéz by bylo dobré zhodnotit výzkumný vzorek z hlediska výsledků samotných metod, a to pomocí průměrného výsledku u každé z nich. Jak se ukázalo, u testu LAEP dosahovali pacienti průměrné hodnoty hrubého skóru 38. Jak je uvedeno v kapitole 6.1, je riziková hodnota 45, lze tedy předpokládat, že pacienti v tomto vzorku v průměru neprožívali zatížení nežádoucími účinky AED, což ale odpovídá i normálnímu rozložení, které vzorek měl a logicky v průměru ve výsledcích nedocházelo k takovým výkyvům. Stejně tak i v ostatních použitých metodách se průměrná hodnota nepřiblížila kritické vyjma průměrného výsledku v metodě GAD-7, který poukazuje na mírně zvýšenou úroveň úzkosti. Nyní se tedy zaměříme na výsledky samotných hypotéz.

V případě hypotézy H1 bylo předpokládáno, že subjektivně vnímané nežádoucí účinky AED souvisí se sociodemografickými faktory. Tento předpoklad vznikl především z toho důvodu, že někteří autoři uvádějí tyto faktory jako prediktory zvýšené citlivosti k nežádoucím účinkům AED. Například Arif et al. (2009) zmiňují v této souvislosti zejména ženské pohlaví a vysoký věk.

Předpoklad, který byl stanoven u H1 se v našem výzkumu potvrdil a hypotéza tedy nebyla zamítnuta. Věk, vzdělání a ženské pohlaví se ukázalo jako statisticky signifikantní ve vztahu k výsledkům subjektivně hodnoceného zatížení AED měřeného metodou LAEP. Pacienti s vyšším věkem skórovali více a byli tak subjektivně více zatíženi nežádoucími účinky AED, stejně tak ženy byly vůči mužům citlivější a dosahovaly vyšších hodnot. Nižší vzdělání pak poukazovalo na vyšší skóre, a tudíž lze předpokládat, že nízká edukace souvisí s vyšší citlivostí k subjektivně prožívaným nežádoucími účinkům AED. Vzhledem k tomu, že žádná ze studií uvedených v teoretické části nezmiňuje vztah edukace a subjektivně vnímaných nežádoucích účinků AED, bylo by dobré se tímto tématem dále zabývat možná i ve vztahu k copingovým strategiím, které mohou mít lidé s nižším vzděláním méně efektivní. K tomuto lze ještě podotknout, že vztah věku v souvislosti s vnímáním nežádoucích účinků AED by mohl být obdobný, jako zmiňuje například Perucca, Carter, Vhale & Gilliam (2009) tedy, že mladší osoby a zejména děti mají problém dostatečně reflektovat samotné nežádoucí účinky. Nižší vzdělání, a tudíž neschopnost pochopit tyto obtíže v kontextu onemocnění a léčby, by mohla fungovat na podobném principu.

Hypotéza H2 se zaměřovala pro změnu na klinické faktory, které by mohly hrát roli v subjektivně posuzované míře nežádoucích účinků AED a opět byla opřena o zahraniční zdroje, například Salpekar & Mula (2018) či Tailby, Kowalczyk & Jackson (2018), kteří uvádějí v této souvislosti počet záchvatů, či chronický charakter onemocnění. Jak uvádí Perruca a Gilliam (2012), dále to může být množství užívaných AED, síla dávky, kombinace s jinými léky či doba užívání. Přesto, že zahraniční literatura zmiňuje v této oblasti mnoho proměnných, jako statisticky signifikantní se v našem výzkumu ukázala pouze délka epilepsie. Pokud epilepsie trvala více let, pacienti měli tendenci v LAEP skórovat výše lze tedy předpokládat, že pociťovali vyšší míru subjektivně vnímaného zatížení nežádoucími účinky AED.

Hypotéza H3 si dala za cíl zjistit, zda subjektivně vnímané nežádoucí účinky AED souvisejí s konkrétními AED. Jak je z teoretické části práce patrné, mohou mít konkrétní AED u pacientů různé projevy na úrovni nežádoucích účinků. Například Goldberg & Burdick (2001) zmiňují nežádoucí účinky konkrétních AED (topiramát a zonisamid) na řeč a paměť. Jak se ukázalo ve výzkumu, který je součástí této práce, statisticky nejsignifikantněji se vzhledem k nežádoucími účinkům referovaným pacienty skrze LAEP jevil klonazepam, phenytoin, valproát a právě výše zmiňovaný topiramát. Tato AED jsou dávana do souvislosti s nežádoucími účinky hlavně na úrovni kognice, pokud je srovnáme s průměry jednotlivých položek u LAEP, které vycházejí z tohoto výzkumu (Tabulka 2) a budeme se věnovat položkám, které měly průměrnou hodnotu vyšší než 2 získáme položky: problémy s pamětí;

ospalost; vyčerpanost; nervozita nebo rozrušení; bolest hlavy; narušený spánek; neklid a potíže s koncentrací. Studie Arif et al. (2009) poukázala na souvislosti mezi užíváním phenytoinu či topiramátu a subjektivně vnímanými nežádoucími účinky v oblasti paměti, koncentrace a celkově zpomaleného psychomotorického tempa, toto tvrzení se shoduje s některými výše uvedenými položkami LAEP. Dále například Mula & Trimble (2009) zmiňují phenytoin jako jedno z AED, které může způsobovat emoční labilitu či agresivitu a celkovou podrážděnost, to by také mohlo v určitém smyslu odpovídat položce: nervozita nebo rozrušení. Bayenburg et al. (2005) dává phenytoin do souvislosti se zvýšenou úzkostí, která odpovídá položce nervozita nebo rozrušení či položce neklid u LAEP. Helmstaedter, et al. (2011) zmiňují, že valproát je dáván do souvislosti se subjektivně vnímaným narušením paměti a pozornosti, toto stanovisko by stejně jako u phenytoinu a topiramátu odpovídalo položkám problémy s pamětí a potíže s koncentrací. Klonazepam je spojen s pacienty referovanými problémy v oblasti spánku, viz kapitola 3.2 a studií Andersona a Shneersona (2009), která potvrzuje nežádoucí účinky tohoto AED u starších pacientů právě v oblasti spánku. Tato zjištění by také odpovídala uvedeným položkám LAEP, konkrétně ospalost, narušený spánek, popřípadě vyčerpanost.

Nicméně je třeba poukázat na skutečnost, že oproti předpokladu ovlivnění těmito konkrétními AED stojí jejich četnost, která je ve vzorku poměrně nízká, je z výše uvedených nejvíce zastoupen valproát který tvoří přibližně 13% z celkově užívaných AED ve vzorku, dále klonazepam 4%, topiramát 3% a phenytoin 2%. Je tedy nepravděpodobné, že by vysoké průměry zmíněných položek byly nutně způsobeny těmito AED i když v případě valproátu to tak být může vzhledem k 13% zastoupení. Ve výsledku tedy nebyla hypotéza H3 zamítnuta, protože zmíněná AED byla statisticky signifikantní ve vztahu ke zvýšenému skóru v LAEP.

Zda existuje vztah mezi definovanou denní dávkou (DDD) a výsledkem v LAEP bylo obsahem hypotézy H4. Předpokladem pro tuto hypotézu byl prostý fakt nárůstu rizika nežádoucích účinků na základě zvyšující se hladiny léčebné látky, tento mechanismus je obecně známý a v teoretické části je popsán v kapitole 3 autory Perucca a Gilliam (2012). Předpokládalo se tedy, že pacienti s vyšším DDD budou více skórovat v LAEP. Hypotéza musela být nakonec zamítnuta, protože se tento vztah ukázal jako statisticky nesignifikantní. Nicméně mírné zvýšení hodnoty LAEP spolu s vyšší DDD z výsledků patrné je.

Potvrdit, zda existuje vztah mezi počtem záchvatů za poslední měsíc a výsledkem v LAEP bylo obsahem hypotézy H5. V teoretické části je zmiňována souvislost s dopadem častých záchvatů na celkový stav pacienta s epilepsií, například ve studii Salpekar & Mula (2018), proto lze předpokládat, že vyšší množství záchvatů povede k většímu celkovému zatížení a k vyššímu skóru v LAEP. Tato skutečnost nebyla potvrzena a výsledek nebyl

statisticky signifikantní, proto byla hypotéza zamítnuta. Dokonce v tomto případě je dle výsledků sotva patrný vztah mezi oběma proměnnými. Z hlediska jasnějších výsledků by zde byla na místě například longitudinální studie, která by mohla poskytnout více konkrétních dat v problematice počtu záchvatů a prožívaných nežádoucích účinků AED.

Hypotéza H6 potvrdila očekávaný vztah mezi výsledkem LAEP a jednotlivými metodami měřícími úzkost, depresi a kvalitu života. Hypotéza byla založena na výsledcích zahraničních studií, například Weintraub et al. (2007) tvrdí, že až pětina pacientů užívajících AED prožívá nežádoucí účinky ve formě afektivních poruch jako jsou například deprese. Marson et al. (2007) zase popisuje úzkost, na kterou si pacienti stěžují v souvislosti s antiepileptickou farmakoterapií. V našem výzkumu se prokázal vztah mezi zmíněnými metodami a výsledkem v LAEP, kdy korelace byly středně silné ( $r=0,4-0,5$ ) a výsledek byl tedy statisticky signifikantní. Jak se předpokládalo, vysoká hodnota úzkosti v GAD-7 a deprese v NDDI-E, signifikantně korelovala s vyšší hodnotou v LAEP, naopak vyšší hodnota v QOLIE 10-P (kvalita života), která znamenala lepší subjektivně vnímanou úroveň kvality života, byla pozorovatelná v souvislosti se sníženou hodnotou LAEP, a tedy i nižší subjektivně vnímanou zatížeností nežádoucími účinky AED.

Hypotéza H7 si kladla za cíl zjistit, zda existuje vztah mezi druhem epilepsie a hodnotou v LAEP. Tato hypotéza byla spíše explorativní a záměrem bylo zjistit, zda může tento vztah existovat, byť v literatuře je uvedeno jen málo údajů o tom, zda subjektivní prožívání nežádoucích účinků AED souvisí s konkrétním druhem epilepsie. Jak uvádí Arif et al. (2009), fokální druh epilepsie může mít vztah s kognitivní oblastí subjektivně vnímaných nežádoucích účinků AED, spojených s obtížemi na poli koncentrace a paměti. Výsledky nakonec nepotvrdily signifikantní vztah mezi druhem epilepsie a výsledkem LAEP, proto byla hypotéza H7 zamítnuta. Nicméně z výsledků je patrné, že vztah mezi uvedenými proměnnými existuje. Zdá, že pacienti s fokální epilepsií mohou skórovat v LAEP výše, než pacienti s ostatními druhy epilepsie. Je však vhodné poukázat na početní zastoupení těchto pacientů, kteří ze vzorku tvořili téměř 80 % a proto lze předpokládat, že zvýšená hodnota u tohoto druhu epilepsie je spojena i s většinovým zastoupením pacientů s fokální epilepsií ve výzkumném vzorku.

Hypotéza H8 vznikala na stejných předpokladech jako hypotéza předchozí. Opět se jednalo spíše o explorační skutečnosti, zda existuje nějaký vztah mezi hodnotou LAEP a typem záchvatu. Stejně jako u předchozí hypotézy musela být i tato zamítnuta, protože neposkytovala statisticky signifikantní výsledek. Opět se ale ukázalo, že fokální typ záchvatu by mohl mít nejvyšší vliv na zvýšenou hodnotu v LAEP. Četnost tohoto typu záchvatu byla ve výzkumném

vzorku opět nadpoloviční, a proto je třeba poukázat i na tuto skutečnost při interpretaci možného vztahu.

Z teoretických předpokladů, že farmakorezistení pacienti budou mít pravděpodobně vyšší hodnoty LAEP, a tudíž budou vnímat zátěž AED výrazněji, vycházela hypotéza H9. Skutečnost, že je u těchto pacientů doba léčby delší a mnohdy končí epileptochirurgickým řešením, je spojována s poklesem například v oblasti kvality života a je také nejednou zmíněna v teoretické části například autory Devinsky, Vickrey & Cramer, (1995) či Baker, Jacoby & Buck (1997). Obvykle se u farmakorezistených pacientů kombinují různé druhy AED, a to logicky může také vést k vyšší míře citlivosti na nežádoucí účinky, viz kapitola 2.2.3. Nakonec bylo nutné tuto hypotézu zamítnout, výsledek nebyl statisticky signifikantní, přesto ale naznačuje, že pacienti s farmakorezistencí skutečně skórují v LAEP výše než ostatní pacienti.

Hypotéza H10 měla za cíl zjistit, zda existuje rozdíl mezi pacienty s monoterapií a polyterapií ve výsledcích nežádoucích účinků AED, deprese, úzkosti a kvality života a v souvislosti se sociodemografickými, popřípadě klinickými daty. Hypotéza vycházela z teoretického předpokladu, že monoterapie je pro pacienty méně zatěžující oproti polyterapii a proto bude velmi pravděpodobné, že z tohoto hlediska budou zmíněné proměnné ovlivněny. Je třeba sle poukázat na fakt, že diskuse mezi odborníky je v této oblasti nejednotná, například Witt, Elger & Helmstaedter (2015) tvrdí že monoterapie je vhodná a není natolik zatěžující, s tím nesouhlasí Canevini et al. (2010), kteří zmiňují ve vztahu se zatížením pacienta jako rozhodující dávku léku, a ne počet užívaných AED. Na základě výsledků byla hypotéza H10 potvrzena. Statisticky signifikantní byla délka epilepsie, kdy pacienti s déletrvající epilepsií měli častěji polyterapii, což je v logickém souladu se skutečností, že chronický průběh epilepsie často naznačuje komplikovaný průběh léčby a pravděpodobnost užívání většího množství AED. V metodách LAEP, NDDI-E a QOLIE-10-P, dosahovali pacienti s polyterapií vyšší deprese, vyšší úzkosti a snížené kvality života. Z hlediska subjektivního prožívání nežádoucích účinků AED, které měří LAEP můžeme výše zmíněné teoretické předpoklady ve prospěch monoterapie potvrdit tím, že polyterapie měla skutečně vztah k vyššímu skóru v LAEP. Další statisticky významný byl vztah monoterapie/polyterapie a věku při prvním záchvatu, kdy pacienti s polyterapií měli nižší věk při prvním záchvatu oproti pacientům s monoterapií.

Poslední hypotéza, H11, vycházela z teoretických předpokladů platných pro tvrzení, že polyterapie zatěžuje pacienty na úrovni subjektivně vnímaných nežádoucích účinků více. Toto bylo také prokázáno v H10. Cílem v tomto případě bylo zjistit, zda osoba, která bere jedno AED se bude lišit od té, která užívá dvě, tři atd. Předpoklad tedy byl, že pacienti s větším množstvím AED budou více zatíženi prožívanými nežádoucími účinky AED, než osoby s menším počtem

užívaných léků. Hypotéza H11 vyšla statisticky signifikantně a byla proto potvrzena. Skutečně lze na základě výsledků usuzovat, že osoby s více než jedním AED mají vyšší skóre v LAEP, a to na úrovni přímé úměry.

Posledním statistickým krokem bylo provedení faktorové analýzy (FA) metody LAEP. Jak bylo zmíněno v kapitole 10.4, důvod pro použití FA vycházel především z validizačních studií, kde byla použita a poskytla několik oblastí (faktorů), kterým logicky odpovídaly konkrétní položky metody, lze zmínit například: symptomy vztažené k CNS, symptomy nesouvisející s CNS a psychiatrické symptomy, jak podotýkají Chen et al., (2011) a AlRuthia et al., (2017). Jak už bylo zmíněno v kapitole 10.4, byl nakonec použit explorativní typ faktorové analýzy. Důvodem pro toto rozhodnutí byla skutečnost, že vzorek pocházel z české populace a obě zmíněné studie, kde byla mimo jiné použita také explorativní FA, pocházely ze zahraničí, konkrétně se jednalo o arabskou a čínskou validizaci. Z kulturního hlediska byly tyto studie přizpůsobeny pro účely daného státu, jmenovaná čínská verze se tedy mírně lišila od originálu LAEP, a to i například na úrovni počtu položek. V souladu s těmito a s dalšími odlišnostmi, jako byla velikost vzorku, zastoupení pohlaví či četnosti typu záchvatů a druhu epilepsie, bylo nakonec vhodnější provést explorativní FA. FA v tomto výzkumu potvrdila užití v podstatě pouze jediného faktoru. Při snaze identifikovat tento faktor dle výchozích položek a dostupných odborných informací bychom pravděpodobně museli zvolit souhrnné označení „nežádoucí účinky způsobené AED“. Nelze tedy bohužel jednoznačně rozdělit faktory jako tomu bylo třeba u čínské studie, kde se objevily již výše zmíněné tři faktory dle položek LAEP tedy: symptomy vztažené k CNS, symptomy nesouvisející s CNS a psychiatrické symptomy, tyto faktory jsou vzhledem k dostupné literatuře i jednotlivým položkám LAEP vhodné a vystihující.

Na závěr diskuse je vhodné shrnout, že výsledky práce poukazují na skutečnost, že pacientův byt' subjektivní prožitek je nutné brát v potaz při léčbě, a to nejen té s využitím antiepileptik. Zejména by bylo vhodné věnovat dále větší pozornost duševní oblasti, jak se totiž ukazuje, deprese a anxiózní poruchy (v tomto výzkumu měřená generalizovaná úzkostná porucha), přispívají nejen k větší citlivosti k nežádoucím účinkům antiepileptik, ale celkově zhoršují i kvalitu prožívaného života, jejíž úroveň, pokud je dobrá, přispívá nemálo k pozitivnímu průběhu léčby. Dále by bylo vhodné více prozkoumat vztah mezi afektivními poruchami, úzkostnými poruchami a farmakorezistencí, proto by bylo jistě užitečné orientovat tímto směrem i další výzkumy a dále odkrývat význam vztahu epilepsie a těchto poruch, které jsou s ní často spojované. Další zajímavou oblastí pro výzkum by byl i vztah epilepsie a edukace, a to jak na obecné úrovni dosažené vzdělanosti u dotyčného pacienta, tak ohledně

znalosti jeho vlastního onemocnění, včetně účinků antiepileptické farmakoterapie. Další otázkou k tomuto tématu by mohlo být, jak samotná edukace napomáhá například při vyrovnání se s epileptickým onemocněním.

Část práce sama o sobě kromě výsledků, které prezentuje, může díky validizaci české verze LAEP (ta je dle dostupných informací pravděpodobně jediná) a normalizaci provedené na výzkumném vzorku, sloužit v klinické praxi. Samotná normalizace umožňuje přehlednější orientaci ve výsledcích LAEP u pacientů s epilepsií, byť je patrné, že pokud bychom chtěli dosáhnout maximální přenositelnosti na českou populaci pacientů s epilepsií, kteří mohou prožívat nežádoucí účinky antiepileptik, bylo by vhodné mít k dispozici větší vzorek. Dále by bylo vhodné doplnit validizaci test-retestovou reliabilitou. Také doplnění výzkumu o kontrolní skupinu tvořenou například zdravými jedinci by mohlo přinést další výsledky v této oblasti, například nakolik jsou vnímané nežádoucí účinky zastoupené v normální zdravé populaci, která neužívá žádná AED. Vhodné by bylo také použít tuto validizovanou metodu pro longitudinální sledování pacientů s epilepsií.

## 12 Závěr

Tato práce se zabývá subjektivně prožívanými nežádoucími účinky antiepileptik (AED) u osob s epilepsií, tyto účinky byly řešeny především v oblasti emočního prožívání, kognice a somatických projevů. Dále bylo předpokládáno, že na prožívání by mohly mít vliv i sociodemografické faktory (například věk či vzdělání) a klinické faktory (délka onemocnění, počty záchvatů a jejich typ, konkrétní užívaná AED, jejich počet atd.) Práce je rozdělena na dvě části, teoretickou a empirickou.

Teoretická část je v úvodu zaměřena na přiblížení epilepsie jako záchvatového chronického onemocnění, jeho klasifikaci z hlediska druhu epilepsie a typu záchvatu či etiologie vzniku. Popisu onemocnění nebyla věnována velká část práce, protože jádrem byl hlavně vztah AED, nežádoucích účinků a jejich subjektivního prožívání na různých rovinách. Přesto bylo vhodné pro orientaci uvést alespoň základní deskripci onemocnění. Do kapitoly o epilepsii je vložena problematika i kvalita života, která úzce souvisí s tímto onemocněním a je pro něj typická z hlediska negativních dopadů na některé životní oblasti, jako je například sociální oblast, kognitivní oblast. Dále je zde skutečnost, že je epilepsie často spojována s psychickými poruchami a riziko vzniku například deprese či úzkosti je u osob s epilepsií vyšší než u běžné populace. Emočním poruchám specifickým pro epilepsii je v této kapitole věnováno více prostoru, a to především proto, že jejich projevy mají vztah k subjektivně prožívaným nežádoucím účinkům AED.

Další kapitola se věnuje antiepileptické farmakologii, a to na úrovni základních údajů, protože charakter práce je totiž primárně psychologický a nikoliv medicínský. Nejsou tedy vysvětleny mechanismy fungování jednotlivých léků a jejich antikonvulzivního působení z fyziologického hlediska například v mechanismu působení na sodno-draselné pumpy atd. I tak bylo vhodné zmínit alespoň okrajově, jak farmakoterapie probíhá, jaká jsou konkrétní AED, která pacienti užívají, jaký je rozdíl mezi monoterapií a polyterapií či jaká je role léčiv v problematice farmakorezistence.

Jádro práce se týká nežádoucích účinků, jejich projevů a obecného rozdělení se zaměřením na AED v souvislosti například s velikostí dávky, či na mezilékové interakce. Velká část kapitoly je vztažena na subjektivní vnímání těchto nežádoucích účinků a možnosti jejich měření, dále zde jsou také diskutovány možné rozdíly oproti běžným postupům měření, které nestaví na subjektivním popisu ze strany pacienta. Následně se kapitola věnuje jednotlivým oblastem, které jsou obvykle skrze zmiňované nežádoucí účinky AED pacienty popisovány. Rozdělení oblastí nežádoucích účinků AED vychází ze zahraničních výzkumů, které jsou v kapitole uvedeny. Jedná se o oblasti kognice, kde pacienti zmiňují obtíže například v paměti či pozornosti. Dále je to oblast somatická: poruchy spánku, změny tělesné váhy, vyrážky atd. Poslední ze zmíněných je oblast psychická. Konkrétně se jedná o emoční ladění, řada pacientů skrze AED zažívá emoční labilitu a některé projevy těchto obtíží jsou vztaženy specificky k onemocnění epilepsie, například interiktální dysforická porucha, kterou řada autorů považuje za specifický projev poruchy nálady u pacientů s epilepsií.

Poslední kapitola se zabývá již konkrétními metodami měření subjektivního nežádoucího účinku AED u osob s epilepsií. Tyto nástroje jsou specificky určeny pro osoby s epilepsií a byť někteří autoři vyjadřují skepsi nad jejich objektivitou, ukazují se jako užitečný nástroj, který by měl být součástí vyšetření a který poskytuje unikátní informace, které jiné nástroje poskytnout nemohou.

Empirická část obsahuje cíl výzkumu a hypotézy, které vycházely z dostupných zahraničních zdrojů, popřípadě vznikly na základě dat, která byla k dispozici a naznačovala možný vztah k problematice subjektivně vnímaných nežádoucích účinků AED. Data pro výzkum byla nasbírána v Centru pro epilepsie na Neurologické klinice 2. LF UK a FN Motol. Jádrem práce bylo využít metodu Liverpool Adverse Events Profile (LAEP) k měření subjektivně prožívaných nežádoucích účinků AED a zjistit, zda je výsledek ovlivněn sociodemografickými faktory, klinickými faktory, vnímanou kvalitou života, popřípadě afektivními a úzkostnými poruchami. Byla provedena první známá validizace této metody

(Cronbachovo alfa dosahovalo hodnoty 0,9). Taktéž byla na výzkumném vzorku provedena normalizace, která může posloužit v klinické praxi při vyšetřování pacientů touto metodou.

Výsledky byly pro řadu hypotéz statisticky signifikantní. Výzkum ukázal, že sociodemografické faktory, které zvyšují pacientovo subjektivní vnímání nežádoucích účinků AED jsou: vysoký věk, nízká vzdělanost a ženské pohlaví. Mezi klinickými faktory vyšla statisticky signifikantní délka epilepsie. Konkrétní AED valproát, klonazepam, phenytoin a topiramát měla statisticky signifikantní vztah k zvýšeným hodnotám v LAEP. Potvrzen byl i očekávaný vztah hodnot LAEP a jednotlivých metod GAD-7, NDDI-E a QOLIE-10-P. Můžeme tedy předpokládat, že depresivita a úzkostnost ovlivňují subjektivně vnímané nežádoucí účinky AED a stejně tak i vnímaná kvalita života. Vztah mezi farmakorezistencí, druhem epilepsie, typem záchvatů a výsledky LAEP se nepodařilo statisticky signifikantně prokázat. Nicméně výsledky naznačují, že pacienti s fokálními záchvaty (dříve označované jako parciální), fokální epilepsií či farmakorezistentní pacienti, skórují v LAEP výše. Dále bylo v rámci výzkumu zjišťováno, jaký vztah má monoterapie a polyterapie k jednotlivým proměnným. Polyterapie měla statisticky signifikantní vztah s dlouhotrvající epilepsií, vyšší hodnotou v LAEP, a tedy subjektivně silněji prožívanými nežádoucími účinky AED, dále s vyšší úzkostností (GAD-7) a depresivitou (NDDI-E). Statisticky signifikantní vztah se objevil i v případě pacientem vnímané kvality života, která byla u polyterapie nižší. Poslední proměnnou se statisticky signifikantním výsledkem byl věk při prvním záchvatu, který poukazoval na to, že polyterapie byla spojena s nižším věkem. Statisticky signifikantní se jevil i vliv většího množství AED na subjektivně vnímané nežádoucí účinky. Jak se ukazuje, čím více užívají pacienti AED, tím vyšší je subjektivně vnímaná hladina nežádoucích účinků AED. Na závěr výzkumu byla provedena explorativní faktorová analýza, která poukázala pouze na jeden dominantní faktor, který vysvětloval sám o sobě velké množství variace dat, z tohoto důvodu bylo nakonec od další práce s faktorovou analýzou upuštěno. Na závěr je třeba dodat, že výsledky výzkumu je třeba vnímat v rámci výzkumného vzorku a nelze je zobecňovat na celou populaci pacientů s epilepsií.

### 13 Seznam použité literatury

- Akman, C. I., Goodkin, H. P., Rogers, D. P., & Riviello Jr, J. J. (2003). Visual hallucinations associated with zonisamide. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 23(1), 93-96.
- Aldenkamp, A. P., & Baker, G. A. (1997). The Neurotoxicity Scale-II: results of a patient-based scale assessing neurotoxicity in patients with epilepsy. *Epilepsy research*, 27(3), 165-173.
- Aldenkamp, A. P., Baker, G., Pieters, M. S. M., Schoemaker, H. C., Cohen, A. F., & Schwabe, S. (1995). The Neurotoxicity Scale: the validity of a patient-based scale, assessing neurotoxicity. *Epilepsy Research*, 20(3), 229-239.
- Aldenkamp, A. P., Van Meel, H. F., Baker, G. A., Brooks, J., & Hendriks, M. P. H. (2002). The A–B neuropsychological assessment schedule (ABNAS): the relationship between patient-perceived drug related cognitive impairment and results of neuropsychological tests. *Seizure*, 11(4), 231-237.
- AlRuthia, Y. S., Almalaq, H., Alzahrani, H., Al-hussain, F., AlGasem, R., & AlMutairi, L. (2017). Arabic translation and cultural adaptation of Liverpool Adverse Events Profile (LAEP) among a sample of epileptic older adults. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 16(8), 1989-1995.
- Anderson, K. N., & Shneerson, J. M. (2009). Drug treatment of REM sleep behavior disorder: the use of drug therapies other than clonazepam. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 5(03), 235-239.
- Andrew, T., Milinis, K., Baker, G., & Wiesmann, U. (2012). Self reported adverse effects of mono and polytherapy for epilepsy. *Seizure*, 21(8), 610-613.
- Arif, H., Buchsbaum, R., Weintraub, D., Pierro, J., Resor Jr, S. R., & Hirsch, L. J. (2009). Patient-reported cognitive side effects of antiepileptic drugs: predictors and comparison of all commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsy & Behavior*, 14(1), 202-209.
- Babayigit, A., Dirik, E., Bober, E., & Cakmakci, H. (2006). Adverse effects of antiepileptic drugs on bone mineral density. *Pediatric neurology*, 35(3), 177-181.
- Baker G. A., Jacoby A, Francis P, Chadwick DW. (1995). The Liverpool adverse drug events profile. *Epilepsia*. 36(3), 59.
- Baker, G. A., Camfield, C., Camfield, P., Cramer, J. A., Elger, C. E., Johnson, A. L., ... & Thorbecke, R. (1998). Commission on outcome measurement in epilepsy, 1994–1997. *Epilepsia*, 39(2), 213-231.
- Baker, G. A., Jacoby, A., Buck, D., Stalgis, C., & Monnet, D. (1997). Quality of life of people with epilepsy: a European study. *Epilepsia*, 38(3), 353-362.
- Barr, W. B., & Morrison, C. (Eds.). (2014). *Handbook on the Neuropsychology of Epilepsy*. Springer.
- Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G., & Steer, R. A. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *Journal of consulting and clinical psychology*, 56(6), 893.
- Beyenburg, S., Mitchell, A. J., Schmidt, D., Elger, C. E., & Reuber, M. (2005). Anxiety in patients with epilepsy: systematic review and suggestions for clinical management. *Epilepsy & Behavior*, 7(2), 161-171.

- Blanchet, P., & Frommer, G. P. (1986). Mood change preceding epileptic seizures. *The Journal of nervous and mental disease*, 174(8), 471-476.
- Bosak, M., Dudek, D., Siwek, M., & Szczudlik, A. (2015). Subtypes of interictal depressive disorders according to ICD-10 in patients with epilepsy. *Neurologia i neurochirurgia polska*, 49(2), 90-94.
- Brázdil, M., Hadač, J., & Marusič, P. (2011). *Farmakorezistentní epilepsie*. Praha: Triton.
- Brooks, J., Baker, G. A., & Aldenkamp, A. P. (2001). The A–B neuropsychological assessment schedule (ABNAS): the further refinement of a patient-based scale of patient-perceived cognitive functioning. *Epilepsy research*, 43(3), 227-237.
- Canevini, M. P., De Sarro, G., Galimberti, C. A., Gatti, G., Licchetta, L., Malerba, A., ... & SOPHIE Study Group. (2010). 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*, 51(5), 797-804.
- Carpay, H. A., Arts, W. F., Vermeulen, J., Stroink, H., Brouwer, O. F., Peters, A. B., ... & Aldenkamp, A. P. (1996). Parent-completed scales for measuring seizure severity and severity of side-effects of antiepileptic drugs in childhood epilepsy: development and psychometric analysis. *Epilepsy research*, 24(3), 173-181.
- Carpay, J. A., Aldenkamp, A. P., & Van Donselaar, C. A. (2005). Complaints associated with the use of antiepileptic drugs: results from a community-based study. *Seizure*, 14(3), 198-206.
- Carreño, M., Donaire, A., Falip, M., Maestro, I., Fernández, S., Nagel, A. G., ... & Baró, E. (2009). Validation of the Spanish version of the Liverpool Adverse Events Profile in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 15(2), 154-159.
- Carreno, M., Gil-Nagel, A., Sánchez, J. C., Elices, E., Serratos, J. M., Salas-Puig, J., ... & Porcel, J. (2008). Strategies to detect adverse effects of antiepileptic drugs in clinical practice. *Epilepsy & Behavior*, 13(1), 178-183.
- Cramer, J. A., Arrigo, C., Van Hammée, G., & Bromfield, E. B. (2000). Comparison between the QOLIE-31 and derived QOLIE-10 in a clinical trial of levetiracetam. *Epilepsy research*, 41(1), 29-38.
- de Kinderen, R. J., Evers, S. M., Rinkens, R., Postulart, D., Vader, C. I., Majoie, M. H., & Aldenkamp, A. P. (2014). Side-effects of antiepileptic drugs: the economic burden. *Seizure*, 23(3), 184-190.
- Deckers, C. L. P., Hekster, Y. A., Keyser, A., Meinardi, H., & Renier, W. O. (1997). Reappraisal of polytherapy in epilepsy: a critical review of drug load and adverse effects. *Epilepsia*, 38(5), 570-575.
- Devinsky, O., Barr, W. B., Vickrey, B. G., Berg, A. T., Bazil, C. W., Pacia, S. V., ... & Spencer, S. S. (2005). Changes in depression and anxiety after resective surgery for epilepsy. *Neurology*, 65(11), 1744-1749.
- Devinsky, O., Vickrey, B. G., Cramer, J., Perrine, K., Hermann, B., Meador, K., & Hays, R. D. (1995). Development of the quality of life in epilepsy inventory. *Epilepsia*, 36(11), 1089-1104.
- Edwards, I. R., & Aronson, J. K. (2000). Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *The lancet*, 356(9237), 1255-1259.

- Elger, C. E., Bauer, J., Scherrmann, J., & Widman, G. (1998). Aggravation of focal epileptic seizures by antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 39, S15-S18.
- Elterman, R. D. (2007). *The Ketogenic Diet: A Treatment for Children and Others with Epilepsy*. Demos Medical Publishing, New York.
- Ettinger, A. B., Jandorf, L., Berdia, A., Andriola, M. R., Krupp, L. B., & Weisbrot, D. M. (1996). Felbamate-induced headache. *Epilepsia*, 37(5), 503-505.
- Ettinger, A. B., Reed, M. L., Goldberg, J. F., & Hirschfeld, R. M. (2005). Prevalence of bipolar symptoms in epilepsy vs other chronic health disorders. *Neurology*, 65(4), 535-540.
- Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., ... & Hesdorffer, D. C. (2014). ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55(4), 475-482.
- Fisher, R. S., Cross, J. H., French, J. A., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F. E., ... & Scheffer, I. E. (2017). Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 522-530.
- French, J. A., & Faught, E. (2009). Rational polytherapy. *Epilepsia*, 50, 63-68.
- Friedman, D. E., Kung, D. H., Laowattana, S., Kass, J. S., Hrachovy, R. A., & Levin, H. S. (2009). Identifying depression in epilepsy in a busy clinical setting is enhanced with systematic screening. *Seizure*, 18(6), 429-433.
- Fritz, N., Glogau, S., Hoffmann, J., Rademacher, M., Elger, C. E., & Helmstaedter, C. (2005). Efficacy and cognitive side effects of tiagabine and topiramate in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 6(3), 373-381.
- Gaitatzis, A., Carroll, K., Majeed, A., & Sander, J. W. (2004). The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. *Epilepsia*, 45(12), 1613-1622.
- Gaspari, C. N. D., & Guerreiro, C. A. (2010). Modification in body weight associated with antiepileptic drugs. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 68(2), 277-281.
- Gilliam, F. G., Barry, J. J., Hermann, B. P., Meador, K. J., Vahle, V., & Kanner, A. M. (2006). Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicentre study. *The Lancet Neurology*, 5(5), 399-405.
- Gilliam, F. G., Fessler, A. J., Baker, G., Vahle, V., Carter, J., & Attarian, H. (2004). Systematic screening allows reduction of adverse antiepileptic drug effects: a randomized trial. *Neurology*, 62(1), 23-27.
- Gilliam, F. G., Hecimovic, H., & Sheline, Y. (2003). Psychiatric comorbidity, health, and function in epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 4, 26-30.
- Gilliam, F. G., Santos, J., Vahle, V., Carter, J., Brown, K., & Hecimovic, H. (2004). Depression in epilepsy: ignoring clinical expression of neuronal network dysfunction. *Epilepsia*, 45, 28-33.
- Goldberg, J. F., & Burdick, K. E. (2001). Cognitive side effects of anticonvulsants. *The Journal of clinical psychiatry*, 62, 27-33.
- Hanaya, R., & Arita, K. (2016). The new antiepileptic drugs: Their neuropharmacology and clinical indications. *Neurologia medico-chirurgica, ra-2015*.

- Helmstaedter, C., & Elger, C. E. (2009). Chronic temporal lobe epilepsy: a neurodevelopmental or progressively dementing disease. *Brain*, *132*(10), 2822-2830.
- Helmstaedter, C., & Witt, J. A. (2017). How neuropsychology can improve the care of individual patients with epilepsy. Looking back and into the future. *Seizure*, *44*, 113-120.
- Helmstaedter, C., Hermann, B., Lassonde, M., Kahane, P., & Arzimanoglou, A. (2011). *Neuropsychology in the care of people with epilepsy*. John Libbey Eurotext.
- Hendl, J. (2012). *Přehled statistických metod: analýza a metaanalýza dat*. Praha. Portál.
- Hermann, B. P., Seidenberg, M., & Bell, B. (2000). Psychiatric comorbidity in chronic epilepsy: identification, consequences, and treatment of major depression. *Epilepsia*, *41*, S31-S41.
- Hermann, B., & Seidenberg, M. (2007). Epilepsy and cognition. *Epilepsy Currents*, *7*(1), 1-6.
- Hitiris, N., Mohanraj, R., Norrie, J., Sills, G. J., & Brodie, M. J. (2007). Predictors of pharmaco-resistant epilepsy. *Epilepsy research*, *75*(2-3), 192-196.
- Hollingworth, S. A., & Eadie, M. J. (2010). Antiepileptic drugs in Australia: 2002–2007. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, *19*(1), 82-89.
- Huang, C. W., Tsai, J. J., & Lai, M. L. (2002). Lamotrigine-related skin rashes in adults. *The Kaohsiung journal of medical sciences*, *18*(11), 566-572.
- Chang, C. H., & Gehlert, S. (2003). The Washington Psychosocial Seizure Inventory (WPSI): psychometric evaluation and future applications. *Seizure*, *12*(5), 261-267.
- Chen, B., Choi, H., Hirsch, L. J., Katz, A., Legge, A., Buchsbaum, R., & Detyniecki, K. (2017). Psychiatric and behavioral side effects of antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *76*, 24-31.
- Chen, H. F., Tsai, Y. F., Shih, M. S., & Chen, J. C. (2011). Validation of the Chinese version of the Liverpool Adverse Events Profile in patients with epilepsy. *Epilepsy research*, *94*(1-2), 45-52.
- Chen, Z., Lusicic, A., O'brien, T. J., Velakoulis, D., Adams, S. J., & Kwan, P. (2016). Psychotic disorders induced by antiepileptic drugs in people with epilepsy. *Brain*, *139*(10), 2668-2678.
- International League Against Epilepsy: EpilepsyDiagnosis.org, a cutting edge online diagnostic manual of the epilepsies. [online]. *West Hartford, USA: University of Melbourne, 2017* [cit. 2017-12-09]. Retrieved from: <https://www.epilepsydiagnosis.org/>
- Josephson, C. B., & Jetté, N. (2017). Psychiatric comorbidities in epilepsy. *International review of psychiatry*, *29*(5), 409-424.
- Joshi, R., Tripathi, M., Gupta, P., Gulati, S., & Gupta, Y. K. (2017). Adverse effects & drug load of antiepileptic drugs in patients with epilepsy: Monotherapy versus polytherapy. *The Indian journal of medical research*, *145*(3), 317.
- Kaminow, L., Schimschock, J. R., Hammer, A. E., & Vuong, A. (2003). Lamotrigine monotherapy compared with carbamazepine, phenytoin, or valproate monotherapy in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *4*(6), 659-666.
- Kanner, A. M. (2011). Is Depression a Risk Factor of Worse Response to Therapy in Epilepsy? Is Depression a Risk Factor of Worse Response to Therapy in Epilepsy? *Epilepsy currents*, *11*(2), 50-51.

- Kanner, A. M., Soto, A., & Gross-Kanner, H. (2004). Prevalence and clinical characteristics of postictal psychiatric symptoms in partial epilepsy. *Neurology*, 62(5), 708-713.
- Karouni, M., Arulthas, S., Larsson, P. G., Rytter, E., Johannessen, S. I., & Landmark, C. J. (2010). Psychiatric comorbidity in patients with epilepsy: a population-based study. *European journal of clinical pharmacology*, 66(11), 1151-1160.
- Kwan, P., & Brodie, M. J. (2000). Early identification of refractory epilepsy. *New England Journal of Medicine*, 342(5), 314-319.
- Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A. T., Brodie, M. J., Allen Hauser, W., Mathern, G., ... & French, J. (2010). Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 51(6), 1069-1077.
- Liu G., Slater, N a Perkins, A. Epilepsy: Treatment Options. *American Family Physician [online]*. 2017, 96(2), 87-96 [cit. 2019-04-15]
- Lopez, M. R., Schachter, S. C., & Kanner, A. M. (2019). Psychiatric comorbidities go unrecognized in patients with epilepsy: “You see what you know”. *Epilepsy & Behavior*.
- Loring, D. W., Meador, K. J., & Lee, G. P. (2004). Determinants of quality of life in epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 5(6), 976-980.
- Löscher, W. (2002). Current status and future directions in the pharmacotherapy of epilepsy. *Trends in pharmacological sciences*, 23(3), 113-118
- Marino, S. E., Meador, K. J., Loring, D. W., Okun, M. S., Fernandez, H. H., Fessler, A. J., ... & Schoenberg, M. R. (2009). Subjective perception of cognition is related to mood and not performance. *Epilepsy & Behavior*, 14(3), 459-464.
- Marson, A. G., Al-Kharusi, A. M., Alwaidh, M., Appleton, R., Baker, G. A., Chadwick, D. W., ... & Eaton, B. (2007). The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *The Lancet*, 369(9566), 1000-1015.
- Martin, R., Kuzniecky, R., Ho, S., Hetherington, H., Pan, J., Sinclair, K., ... & Faught, E. (1999). Cognitive effects of topiramate, gabapentin, and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology*, 52(2), 321-321.
- Martins, H. H., Alonso, N. B., Vidal-Dourado, M., Carbonel, T. D., de Araújo Filho, G. M., Caboclo, L. O., ... & Guilhoto, L. M. (2011). 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 & Behavior*, 22(3), 511-517.
- Mattson, R. H., & Gidal, B. E. (2004). Fractures, epilepsy, and antiepileptic drugs. *Epilepsy & Behavior*, 5, 36-40.
- May, T. W. (2013). Assessment of adverse effects of antiepileptic drugs: *The patient's view*. *Epileptology*, 1(1), 46-54.
- Mertens, L. J., Witt, J. A., & Helmstaedter, C. (2018). Affective and behavioral dysfunction under antiepileptic drugs in epilepsy: Development of a new drug-sensitive screening tool. *Epilepsy & Behavior*, 83, 175-180.
- Miovský, M. (2006). *Kvalitativní přístup a metody v psychologickém výzkumu*. Praha. Grada Publishing.

- Mula, M., & Trimble, M. R. (2009). Antiepileptic drug-induced cognitive adverse effects. *CNS drugs*, 23(2), 121-137.
- Mula, M., Jauch, R., Cavanna, A., Gaus, V., Kretz, R., Collimedaglia, L., ... & Schmitz, B. (2010). Interictal dysphoric disorder and periictal dysphoric symptoms in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 51(7), 1139-1145.
- Mula, M., von Oertzen, T. J., Cock, H. R., Lozsadi, D. A., & Agrawal, N. (2016). Clinical correlates of memory complaints during AED treatment. *Acta Neurologica Scandinavica*, 134(5), 368-373.
- Nagabushana, D., Praveen-Kumar, S., & Agadi, J. B. (2019). Impact of epilepsy and antiepileptic drugs on health and quality of life in Indian children. *Epilepsy & Behavior*, 93, 43-48.
- Ortinski, P., & Meador, K. J. (2004). Cognitive side effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy & Behavior*, 5, 60-65.
- Perucca, P., & Gilliam, F. G. (2012). Adverse effects of antiepileptic drugs. *The lancet neurology*, 11(9), 792-802.
- Perucca, P., Carter, J., Vahle, V., & Gilliam, F. G. (2009). Adverse antiepileptic drug effects: toward a clinically and neurobiologically relevant taxonomy. *Neurology*, 72(14), 1223-1229.3
- Privitera, M. D., Brodie, M. J., Mattson, R. H., Chadwick, D. W., Neto, W., Wang, S., & EPMN 105 Study Group. (2003). Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta neurologica scandinavica*, 107(3), 165-175.
- Qin, P., Xu, H., Laursen, T. M., Vestergaard, M., & Mortensen, P. B. (2005). Risk for schizophrenia and schizophrenia-like psychosis among patients with epilepsy: population based cohort study. *Bmj*, 331(7507), 23.
- Reimers, A., Brodtkorb, E., Forsgren, Tomson, Kwan, Spina, ... & Johannessen. (2012). Second-generation antiepileptic drugs and pregnancy: a guide for clinicians. *Expert review of neurotherapeutics*, 12(6), 707-717.
- Rektor, I., & Ošlejškova, H. (2010). Stručná epileptologie pro praxi. *Neurologie pro praxi*, 11, 5-44.
- Salinsky, M. C., & Storzbach, D. (2005). The Portland Neurotoxicity Scale: validation of a brief self-report measure of antiepileptic-drug-related neurotoxicity. *Assessment*, 12(1), 107-117.
- Salpekar, J. A., & Mula, M. (2018). Common psychiatric comorbidities in epilepsy: how big of a problem is it?. *Epilepsy & Behavior*.
- Seo, J. G., Cho, Y. W., Lee, S. J., Lee, J. J., Kim, J. E., Moon, H. J., & Park, S. P. (2014). Validation of the generalized anxiety disorder-7 in people with epilepsy: a MEPSY study. *Epilepsy & Behavior*, 35, 59-63.
- Schmitz, B. (2002). Antidepressant drugs: indications and guidelines for use in epilepsy. *Epilepsia*, 43, 14-18.
- Schmitz, B. (2006). Effects of antiepileptic drugs on mood and behavior. *Epilepsia*, 47, 28-33.
- Spitzer, R. L., Kroenke, K., Williams, J. B., & Löwe, B. (2006). A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Archives of internal medicine*, 166(10), 1092-1097.

- Stefan, H., Bernatik, J., & Knorr, J. (1999). Visual field defects due to antiepileptic drugs. *Der Nervenarzt*, 70(6), 552-555.
- SÚKL. Co jsou nežádoucí účinky léčiv: Co je nežádoucí účinek léčivého přípravku? [online]. Praha: Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL), 2010 [cit. 2019-06-05]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/co-jsou-nezadouci-ucinky-leciv>
- Suurmeijer, T. P., Reuvekamp, M. F., & Aldenkamp, B. P. (2001). Social functioning, psychological functioning, and quality of life in epilepsy. *Epilepsia*, 42(9), 1160-1168.
- Tailby, C., Kowalczyk, M. A., & Jackson, G. D. (2018). Cognitive impairment in epilepsy: the role of reduced network flexibility. *Annals of clinical and translational neurology*, 5(1), 29-40.
- Tellez-Zenteno, J. F., Patten, S. B., Jetté, N., Williams, J., & Wiebe, S. (2007). Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia*, 48(12), 2336-2344.
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [online]. The basic definition of the defined daily dose (DDD): Definition and general considerations. Oslo, Norway: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Norwegian Institute of Public Health, 2018, [cit. 2019-06-26]. Dostupné z: [https://www.whocc.no/ddd/definition\\_and\\_general\\_considera/](https://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/)
- Trinká, E. (2012). Ideal characteristics of an antiepileptic drug: how do these impact treatment decisions for individual patients?. *Acta Neurologica Scandinavica*, 126, 10-18.
- Uijl, S. G., Uiterwaal, C. S. M. P., Aldenkamp, A. P., Carpay, J. A., Doelman, J. C., Keizer, K., ... & Van Donselaar, C. A. (2006). A cross-sectional study of subjective complaints in patients with epilepsy who seem to be well-controlled with anti-epileptic drugs. *Seizure*, 15(4), 242-248.
- Uijl, S. G., Uiterwaal, C. S. P. M., Aldenkamp, A. P., Carpay, J. A., Doelman, J. C., Keizer, K., ... & Van Donselaar, C. A. (2009). Adjustment of treatment increases quality of life in patients with epilepsy: a randomized controlled pragmatic trial. *European journal of neurology*, 16(11), 1173-1177.
- Weintraub, D., Buchsbaum, R., Resor Jr, S. R., & Hirsch, L. J. (2007). Psychiatric and behavioral side effects of the newer antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 10(1), 105-110.
- White, J. R., Walczak, T. S., Marino, S. E., Beniak, T. E., Leppik, I. E., & Birnbaum, A. K. (2010). Zonisamide discontinuation due to psychiatric and cognitive adverse events: a case-control study. *Neurology*, 75(6), 513-518.
- Witt, J. A., Elger, C. E., & Helmstaedter, C. (2015). Adverse cognitive effects of antiepileptic pharmacotherapy: each additional drug matters. *European Neuropsychopharmacology*, 25(11), 1954-1959.
- Witt, J. A., Werhahn, K. J., Krämer, G., Ruckes, C., Trinká, E., & Helmstaedter, C. (2014). Cognitive-behavioral screening in elderly patients with new-onset epilepsy before treatment. *Acta Neurologica Scandinavica*, 130(3), 172-177.
- World Health Organization (WHO). Epilepsy [online]. Ženeva, Švýcarsko: World Health Organization, (2019), [cit. 2019-07-03]. Dostupné z: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/epilepsy>

- Wyllie, E., Cascino, G. D., Gidal, B. E., & Goodkin, H. P. (2012). *Wyllie's treatment of epilepsy: principles and practice*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Zaatreh, M., Tennison, M., O'Neill, D. C., & Beach, R. L. (2001). Anticonvulsants-induced chorea: a role for pharmacodynamic drug interaction. *Seizure*, 10(8), 596-599.

## 14 Seznam tabulek, grafů a příloh

### 14.1 Tabulky

Tabulka 1: Sociodemografická a klinická data .....	44
Tabulka 2: Váhy jednotlivých položek LAEP dle průměru .....	47
Tabulka 3: Výsledky normalizace LAEP .....	49
Tabulka 4: Shrnutí základních údajů k výsledkům použitých metod .....	50
Tabulka 5: Výsledky mnohonásobné regresní analýzy pro LAEP a sociodemografické faktory .....	51
Tabulka 6: Výsledky mnohonásobné regresní analýzy pro LAEP a klinické faktory .....	52
Tabulka 7: Výsledky T-testu pro rozdíl v hodnotě LAEP u pacientů medikovaných a nemedikovaných klonazepamem .....	53
Tabulka 8: Výsledky T-testu pro rozdíl v hodnotě LAEP u pacientů medikovaných a nemedikovaných phenytoinem .....	53
Tabulka 9: Výsledky mnohonásobné regresní analýzy pro LAEP a jednotlivá AED .....	54
Tabulka 10: Výsledky Pearsonova korelačního koeficientu pro vztah LAEP a nezávislých proměnných obsažených v H4-H6 .....	55
Tabulka 11: Výsledky analýzy rozptylu u vztahu LAEP a druhu epilepsie .....	57
Tabulka 12: Výsledky LSD testu pro vztah dvojic nezávisle proměnných (H7) .....	58
Tabulka 13: Výsledky analýzy rozptylu u vztahu LAEP a typu záchvatu .....	59
Tabulka 14: Výsledky LSD testu pro vztah dvojic nezávisle proměnných (H8) .....	59
Tabulka 15: Výsledky T-testu pro rozdíl v hodnotě LAEP u farmakorezistentních pacientů ..	60
Tabulka 16: Výsledky T-testu pro vztah závislé proměnné monoterapie/polyterapie a zbylých nezávisle proměnných pro H10 .....	61
Tabulka 17: Výsledky analýzy rozptylu u vztahu LAEP a počtu užívaných AED .....	64
Tabulka 18: Výsledky LSD testu pro vztah dvojic nezávisle proměnných (H11) .....	64
Tabulka 19: výsledky Faktorové analýzy pro metodu LAEP .....	66
Tabulka 20: Varimax rotace pro hodnoty LAEP .....	67

## 14.2 Grafy

Graf 1: Počet záchvatů za poslední měsíc .....	43
Graf 2: Procentuální zobrazení odpovědí na položky LAEP.....	48
Graf 3: Pearsonův korelační koeficient - výsledky pro vztah LAEP a GAD7 .....	56
Graf 4: Pearsonův korelační koeficient - výsledky pro vztah LAEP a NDDI-E .....	56
Graf 5: Pearsonův korelační koeficient - výsledky pro vztah LAEP a QOLIE 10-P .....	57
Graf 6: Grafické zobrazení vztahu LAEP a druhu epilepsie .....	58
Graf 7: Grafické zobrazení vztahu LAEP a typu záchvatu.....	59
Graf 8: Výsledky T-testu pro rozdíl mezi proměnnou délka epilepsie (uvedená v letech) a skupinami monoterapie a polyterapie.....	61
Graf 9: Výsledky T-testu pro rozdíl mezi hodnotou HS u LAEP a skupinami monoterapie a polyterapie .....	62
Graf 10: Výsledky T-testu pro rozdíl mezi hodnotou NDDI-E a skupinami monoterapie a polyterapie .....	62
Graf 11: Výsledky T-testu pro rozdíl mezi hodnotou QOLIE 10-P a skupinami monoterapie a polyterapie .....	63
Graf 12: Výsledky T-testu pro rozdíl mezi proměnnou věk při prvním záchvatu a skupinami monoterapie a polyterapie .....	63
Graf 13: Vztah počtu AED a hodnoty LAEP .....	65
Graf 14: Sutinový graf naznačující, kolik faktorů je možno extrahovat z LAEP.....	67