

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**  
**FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

**Katedra sociální a klinické farmacie**

**ANALÝZA TERAPEUTICKÉ HODNOTY ANTIEPILEPTIK**  
**disertační práce**

**2008**

**Mgr. Eva Tlustá**

Prohlašuji, že jsem disertační práci vypracovala samostatně, pouze s použitím citované literatury.

Poděkování:

Děkuji svému školiteli prof. RNDr. Jiří Vlčkovi, CSc. za odborné vedení mého postgraduálního studia. Dále mé poděkování patří MUDr. Janě Zárubové, MUDr. Heleně Hojdíkové a MUDr. Juliu Šimkovi, kteří mi vytvořili prostředí pro realizaci projektu na neurologických klinikách a poskytli řadu užitečných rad a připomínek. Velký dík náleží i mým rodičům, kteří mě obětavě podporovali po celou dobu postgraduálního studia.

# OBSAH

|  |    |
|--|----|
| 1. ÚVOD.....   | 5  |
| 2. CÍL.....  | 6  |
| 3. FARMAKOEPIDEMIOLOGIE ANTIPILEPTIK.....  | 7  |
| 3.1 Teoretická část .....  | 7  |
| 3.1.1 Epilepsie – klasifikace a epidemiologické údaje.....   | 7  |
| 3.1.2 Farmakoterapie epilepsie.....  | 8  |
| 3.2 Farmakoepidemiologická studie souboru 427 pacientů léčených pro epilepsii ...  | 24 |
| 3.3 Reprezentativnost subjektů klinického hodnocení pro klinickou praxi.....   | 34 |
| 4. SLEDOVÁNÍ SPOTŘEBY ANTIPILEPTIK .....   | 39 |
| 4.1 Teoretická část .....  | 39 |
| 4.2 Sledování spotřeby starších a nových antiepileptik v České republice v období 1999 – 2004 .....  | 42 |
| 5. KVALITA ŽIVOTA VE VZTAHU KE ZDRAVÍ a EPILEPSIE .....  | 49 |
| 5.1 Teoretická část .....  | 49 |
| 5.2 Psychometrické vlastnosti české verze dotazníku na sledování kvality života pacientů s epilepsií – Quality of Life in Epilepsy Inventory (QOLIE-31)..... | 53 |
| 5.3 Klinické a demografické faktory ovlivňující kvalitu života pacientů s epilepsií .  | 61 |
| 6. ZÁVĚR.....  | 68 |
| 7. LITERATURA .....  | 74 |
| 8. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK .....  | 79 |
| 9. SOUHRN.....   | 82 |
| 10. SUMMARY .....  | 88 |
| 11. SEZNAM PUBLIKOVANÝCH PRACÍ .....   | 94 |
| 12. PŘÍLOHY.....   | 96 |

|      |  |     |
|------|--|-----|
| 12.1 | Česká verze QOLIE-31 .....               | 96  |
| 12.2 | Originální anglická verze QOLIE-31 ..... | 103 |
| 12.3 | Skórovací manuál .....                   | 112 |

# 1. ÚVOD

Epilepsie a epileptické záchvaty jsou nejčastější ze všech závažných neurologických onemocnění a to jak u dospělých, tak u dětí. Prevalence aktivní epilepsie – tedy poměrný počet pacientů s epilepsií, kteří prodělali v posledních pěti letech alespoň jeden epileptický záchvat – je v populaci 0,5 - 1 %. V České republice tak v současnosti žije kolem 70 tisíc pacientů s aktivní epilepsií.<sup>1</sup> Pravděpodobnost, že člověk někdy v průběhu života prodělá epileptický záchvat, se pohybuje kolem 9 %, a že onemocní epilepsií kolem 3 %.<sup>2</sup>

Epileptické onemocnění je charakterizováno spontánně se opakujícími nevyprovokovanými záchvaty, které jsou podmíněné patologickou epileptickou aktivitou. Epileptické záchvaty však mohou provázet řadu dalších neurologických i systémových poruch. Průběh epilepsie může být velice různorodý, záleží na věku a etiologii. V průběhu léčby, která je především farmakologická, se u dvou třetin pacientů podaří záchvaty zcela nebo výrazně potlačit. Z této skupiny zůstane po vysazení terapie 60 - 70 % pacientů v dlouhodobé remisi. U ostatních je nutno podávat léčbu dlouhodobě.<sup>2</sup>

Nejen pro svou četnost, ale i charakter představuje toto onemocnění významný zdravotnický a sociální problém. Často je spojeno s psychickými, psychiatrickými a sociálními problémy a zasahuje v podstatě do všech oblastí života pacientů i jejich rodin.

V posledních letech se v péči o pacienty s epilepsií klade stále větší důraz na psychosociální problematiku. Péče se soustřeďuje více než dříve i na kvalitu života pacientů v interiktálním období, kdy pacienti často trpí, kromě nepředvítenosti záchvatů a nežádoucích účinků medikace, různými psychickými a socioekonomickými problémy. Nemalé úsilí bylo již vynaloženo za účelem zlepšení informovanosti veřejnosti a eliminace předsudků spojených s epilepsií a z nich plynoucího negativního přístupu k tomuto onemocnění. Potlačení záchvatů nebo zmírnění jejich závažnosti tvoří jen nezbytný základ v komplexní péči o pacienty s epilepsií. Snaha o zachování a/nebo zlepšení kvality života pacientů s epilepsií a jejich integrace do normálního života představují v současné době jeden z hlavních úkolů epileptologie.

## 2. CÍL

Název disertační práce „Analýza terapeutické hodnoty antiepileptik“ je poměrně široký. V rámci této problematiky jsme se zaměřili na následující oblasti:

- sledování souboru pacientů s epilepsií – cílem bylo popsat typ a frekvenci epileptických záchvatů, trvání onemocnění, výběr antiepileptik a práce schopnost pacientů léčených na dvou neurologických klinikách v České republice
- vylučovací kritéria používaná v klinických studiích hodnotících účinnost a bezpečnost antiepileptik a podíl pacientů z klinické praxe, kteří by splnili kritéria pro zařazení do klinické studie
- analýzu spotřeby antiepileptik v České republice v období 1999 – 2004 s využitím databáze zdravotní pojišťovny
- validaci a analýzu psychometrických vlastností české verze dotazníku na sledování kvality života epileptiků QOLIE-31; hodnocení kvality života pacientů s epilepsií a faktorů, které ji ovlivňují.

Hlavní část práce sestává ze tří samostatných kapitol, z nichž každá obsahuje úvodní teoretickou část a originální publikované články doplněné stručným komentářem.

V teoretické části kapitoly č. 3 jsou uvedeny epidemiologické údaje, klasifikace epileptických záchvatů a zpracován přehled antiepileptik včetně jejich nežádoucích účinků. Na ni navazuje farmakoepidemiologická studie souboru pacientů s epilepsií sledovaných na dvou neurologických pracovištích v České republice a studie poukazující na limity randomizovaných klinických studií, kde je účinnost antiepileptik hodnocena na selektované populaci pacientů. Kapitola č. 4 se zabývá spotřebou starších a nových antiepileptik s využitím dat Zaměstnanecké pojišťovny Škoda Mladá Boleslav. Poslední kapitola č. 5 je věnována sledování kvality života ve vztahu ke zdraví (HRQOL) u pacientů s epilepsií. Popisuje validaci české verze dotazníku QOLIE-31 a následnou analýzu faktorů ovlivňujících kvalitu života pacientů s epilepsií s použitím tohoto dotazníku.

## 3. FARMAKOEPIDEMIOLOGIE ANTIEPILEPTIK

### 3.1 Teoretická část

#### 3.1.1 Epilepsie – klasifikace a epidemiologické údaje

Epilepsie je jedním z nejčastějších neurologických onemocnění postihující všechny věkové kategorie. Prevalence epilepsie v Evropě u dětí a dospívajících je odhadována na 4,5 – 5,0/1000, ve věkové skupině 20 – 64 let se pak pohybuje okolo 6/1000 a ve věku nad 65 let narůstá na 7/1000.<sup>3,4</sup> V rozvojových zemích je pak udávána prevalence vyšší – více než 40/1000.<sup>5</sup>

Epileptické onemocnění je charakterizováno spontánně se opakujícími nevyprovokovanými epileptickými záchvaty.<sup>6</sup> Ty jsou podmíněny patologickou epileptickou aktivitou, která postihuje mozek v různém rozsahu – lokalizovaně či generalizovaně. Z toho se pak odvíjí klinický obraz, dělení epileptických záchvatů i možnosti léčby.<sup>7</sup> Epileptický záchvat je přechodný, obvykle vteřiny až minuty trvající fenomén vyvolaný funkční poruchou mozku, jejíž příčinou jsou abnormní a excesivní výboje korových neuronů, které převládnu nad přirozenými inhibičními mechanismy. Tato porucha se projeví změnou vědomí, příznaky motorickými, senzitivními, sensorickými nebo vegetativními. Uvedené příznaky se mohou objevovat jednotlivě i v různých kombinacích během téhož záchvatu a jejich charakter záleží na lokalizaci a způsobu šíření výbojů.<sup>2,7</sup>

Patofyziologie epileptických záchvatů jako takových může být určena třemi faktory: epileptickým ložiskem (fokusem), záchvatovou pohotovostí (iritabilitou) a epileptickým podnětem (vyvolávajícím, spouštěcím podnětem).<sup>8</sup> V podstatě lze rozlišit dva typy epileptických záchvatů: záchvaty opakující se spontánně a záchvaty příležitostné, vyprovokované například intoxikací nebo kraniocerebrálním traumatem apod. Pro epilepsii jako nemoc jsou charakteristické spontánně se opakující – tedy nevyprovokované – epileptické záchvaty. Epileptickými záchvaty se však může projevit široké spektrum neurologických i jiných systémových poruch.<sup>2</sup>

Podle Mezinárodní ligy proti epilepsii se rozlišují tyto základní skupiny epileptických záchvatů:<sup>9</sup>

**Záchvaty ložiskové (fokální, parciální, PS)** – vycházejí z omezené oblasti kortexu, z epileptického ohniska (ložiska) a dále se rozlišují na:

*Jednoduché, simplexní parciální záchvaty (SPS)* – nejsou provázeny poruchou vědomí a mohou mít nejrůznější příznaky (motorické, sensorické, senzitivní, autonomní, psychické) podle toho, jakou oblast kortexu ovlivňují.

*Komplexní parciální záchvaty (CPS)* – jsou provázeny od začátku či v některé fázi poruchou vědomí s následným vznikem retrográdní amnézie. Může se jednat o kvalitativní poruchu vědomí formou „zárazu“, ztráty kontaktu, nebo se mohou navíc objevit motorické automatismy.

*Parciální záchvaty se sekundární generalizací* – podmíněné šířením a generalizací epileptické aktivity. Např. SPS nebo CPS, které přejdou v záchvaty generalizované.

**Záchvaty generalizované** – epileptická aktivita je od počátku generalizovaná, postihující obě mozkové hemisféry. Patří sem generalizované tonicko-klonické záchvaty, absence, generalizované záchvaty myoklonické, tonické, atonické a klonické.

**Neklasifikovatelné záchvaty** – zahrnují záchvaty, které nemohou být blíže klasifikovány. Nelze rozlišit, zda se jedná o záchvaty fokální či generalizované.

Podle etiologie se někdy rozlišuje idiopatická, symptomatická a kryptogenní epilepsie.<sup>10</sup>

**Idiopatické (primární) epilepsie** jsou pokládány za následek genetické predispozice. Často bývají spojené s výskytem záchvatů v rodině, absencí neurologických abnormalit či průkazných mozkových lézí. Manifestují se v dětském věku či v době dospívání.

**Symptomatické (sekundární) epilepsie** mají známou, průkaznou organickou mozkovou lézi, tomu pak odpovídá klinický obraz epilepsie i prognóza.

**Kryptogenní epilepsie** jsou pokládány za symptomatické formy, ale jejich organická příčina nebyla dostupnými vyšetřovacími metodami prokázána.

### 3.1.2 Farmakoterapie epilepsie

Předpokladem adekvátní léčby je správná diagnostika epileptických záchvatů zahrnující vždy neurologické, interní, základní laboratorní a EEG vyšetření. Ze zobrazovacích metod se dává přednost MRI vyšetření před CT vyšetřením, protože je zásadní pro průkaz strukturální mozkové léze.<sup>11, 12</sup> Kromě těchto vyšetření je nutno využít anamnestických údajů, vlastních iktálních příznaků, také postiktálního stavu a možných provokačních faktorů. Diferenciálně diagnosticky je potřeba od epilepsie odlišit záchvaty neepileptické.

Léčba epilepsie je především farmakologická. Cílem má být nejen potlačení epileptických záchvatů, ale i dosažení či udržení optimální kvality života nemocného.

Při volbě farmakoterapie je potřeba zohlednit několik základních faktorů:

- typ a závažnost epileptických záchvatů či syndromu;
- celkový somatický stav, další onemocnění a současně užívaná léčiva;



- psychický stav nemocného (některé léky mohou působit útlum, zhoršení kognitivních funkcí apod.);
- věk, fertilní období u žen, těhotenství;
- postoj nemocného k léčbě.

Nezbytným předpokladem úspěšného zvládnutí epileptických záchvatů je dodržování režimových opatření. Patří sem pravidelná životospráva, zejména pravidelný spánkový režim, abstinence a vyhýbání se známým provokačním faktorům.<sup>7</sup> Zásadní význam má samozřejmě také pozitivní motivace pacienta k léčbě a dobrá compliance. S dospělými nemocnými je třeba vést interaktivní dialog s aktivním zainteresováním nemocného do jeho léčby a posílením tak jeho kompetence, kontroly a zodpovědnosti. Vlastní zodpovědnost pacienta za jeho léčbu je u epilepsie nesmírně důležitá vzhledem k nezbytným režimovým opatřením, kterými musí být samotná farmakoterapie doplněná.

Farmakoterapii zahajujeme vždy monoterapií, cílem je dosažení nejnižších účinných dávek léku. Pokud se záchvaty objevují dále, měly by být využity maximální dávky léku před změnou terapie. Není-li první lék úspěšný, pokoušíme se o monoterapii druhým lékem. Pokud není ani alternativní monoterapie úspěšná, volíme racionální polyterapii.<sup>13, 14</sup> Na monoterapii prvním lékem je kompenzováno zhruba 47 % pacientů, monoterapie druhým lékem přinese potlačení záchvatů u dalších 13 % pacientů, monoterapie třetím lékem už jen u pouhých 1 - 3 % pacientů. Po selhání kombinace tří léků je pravděpodobnost stavu bez záchvatů 5 %.<sup>15</sup> Přibližně 20 – 30 % pacientů je farmakorezistentních.<sup>16, 17</sup>

V průběhu léčby se tedy podaří zhruba u dvou třetin pacientů záchvaty zcela nebo výrazně potlačit a z této skupiny pak zůstane 60 – 70 % po vysazení terapie v dlouhodobé remisi. Při příznivém průběhu a dalších okolnostech lze zvážit vysazení medikace výjimečně již po roce léčby. Většinou je však léčba udržována 2 – 3 roky a je-li poté pacient kompenzován, rozhoduje se o vysazení medikace. Ukončování léčby by mělo být postupné, řádově v měsících.<sup>2</sup> Největší riziko relapsu hrozí právě během vysazování léčby a první rok po jejím ukončení.<sup>18</sup> Dvouleté období bez relapsu a bez léčby pak většinou postačuje k tomu, aby byl pacient považován za zdravého.

Z hlediska prognózy nemocného a účinnosti farmakoterapie lze vyjmenovat některé nepříznivé faktory, jejichž přítomnost přispívá ke špatné kompenzovanosti onemocnění. Menší úspěch farmakoterapie můžeme očekávat u některých vrozených vývojových vad typu poruch neuronální migrace a diferenciací (např. kortikální dysplazie, hamartomy, tuberozní skleróza), při průkazu meziotemporální sklerózy, po zánětech a traumatech mozku aj. Nepříznivé bývají záchvaty parciální, sekundárně generalizované, tonické, atonické, některé myoklonické záchvaty, více typů a proměnlivost záchvatů. Epileptický status a frekventní záchvaty na počátku onemocnění, špatná odezva na léčbu a dlouhé

období bez remise jsou dalšími nepříznivými faktory.<sup>19</sup> Nedaří-li se při adekvátní farmakoterapii dosáhnout kompenzace onemocnění do 2 let, má být zvážena indikace invazivních metod léčby (léčba epileptochirurgická, léčba pomocí vagové stimulace).

Pro úspěšnou kompenzaci záchvatů je rovněž důležitá compliance pacientů k léčbě. Non-compliance je uváděna až u 30 % nemocných. Zahrnuje nejen vynechávání nebo opomíjení léčby, ale i „repetitivní medikaci“ tj. opakované neuvědomělé požití léků. To bývá častější u starších osob nebo u nemocných s mentálním postižením.<sup>20</sup>

### **Přehled antiepileptik**

Do roku 1989 byla užívána tzv. klasická antiepileptika (AE), někdy označovaná jako stará AE nebo AE první a druhé generace zahrnující karbamazepin, valproát, fenytoin, fenobarbital, primidon, etosuximid, klonazepam, sultiam. Po roce 1989 byla v České republice uvedena na trh řada nových antiepileptik, kam řadíme vigabatrin, felbamát, lamotrigin, gabapentin, topiramát, tiagabin, levetiracetam, pregabalin, zonisamid. Spektrum léčiv k terapii epilepsie se tak významně rozšířilo.

### **Mechanismus účinku antiepileptik**

Mechanismus působení antiepileptik spočívá zejména v ovlivnění excitační nebo inhibiční neurotransmise působením na iontové kanály (např. blokáda sodíkových nebo vápníkových kanálů), působením na receptory kyseliny  $\gamma$ -aminomáselné (GABA) nebo ovlivněním množství GABA na synapsích. Některá novější AE potlačují účinky excitačních aminokyselin zejména glutamátu. Dalším spíše přídatným mechanismem některých AE je inhibice karboanhydrázy. Řada AE působí na více struktur a má tedy několik mechanismů působení. Taková AE pak vykazují i širší spektrum účinku a je možno je využít v terapii různých typů záchvatů (např. valproát).<sup>21</sup> Jednotlivá AE a jejich mechanismy účinku (MÚ) jsou uvedeny v Tabulce 1. Chronickým opakováním záchvatů v případech, kde se nedaří je potlačit, pravděpodobně dochází ke změnám cílových struktur, což může částečně vysvětlovat neúčinnost AE u farmakorezistentní epilepsie.

Tabulka 1 Mechanismy účinku antiepileptik a jejich spektrum působení (volně upraveno dle Stefan & Feuerstein, 2007<sup>21</sup>)

| Léčivo  | Na <sup>+</sup><br>k. <sup>a</sup> | Ca <sup>++</sup> k. <sup>b</sup> | GABA <sup>c</sup> | Glu rec. <sup>d</sup> | Inh.<br>KAH <sup>e</sup> | PS <sup>e</sup> | GTCS <sup>e</sup> | Absence <sup>e</sup> | MS <sup>e</sup> |
|---|------------------------------------|----------------------------------|-------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------|-------------------|----------------------|-----------------|
| <i>Ovlivnění Na/Ca kanálů jako hlavní MÚ</i>                |                                    |                                  |                   |                       |                          |                 |                   |                      |                 |
| Fenytoin  | +                                  |                                  |                   |                       |                          | +               | +                 | -                    | -               |
| Etosuximid  | (+)                                | +T-typ                           |                   |                       |                          | -               | -                 | +                    |                 |
| Karbamazepin  | +                                  |                                  |                   |                       |                          | +               | +                 | -                    | -               |
| Oxkarbazepin  | +                                  |                                  |                   |                       |                          | +               | +                 | -                    | -               |
| Lamotrigin  | +                                  | +HVA                             |                   |                       |                          | +               | +                 | +                    | +/-             |
| Zonisamid   | +                                  | +T-typ                           |                   |                       | +                        | +               | +                 | (+)                  | (+)             |
| <i>Léčiva se smíšeným MÚ</i>                                |                                    |                                  |                   |                       |                          |                 |                   |                      |                 |
| Valproát  | +                                  | (+)                              | +                 |                       |                          | +               | +                 | +                    | +               |
| Felbamát  | +                                  | +HVA                             | +                 | +NMDA                 |                          | +               | +                 | (+)                  |                 |
| Topiramát   | +                                  | +HVA                             | +                 | +KA/AMPA              | +                        | +               | +                 | (+)                  | (+)             |
| Gabapentin  |                                    | +HVA                             | +                 |                       |                          | +               | +                 | -                    | -               |
| Levetiracetam   |                                    | +HVA                             | +                 |                       |                          | +               | (+)               | (+)                  | (+)             |
| Fenobarbital  |                                    | +HVA                             | +                 | +AMPA                 |                          | +               | +                 | -                    |                 |
| <i>Léčiva ovlivňující zejména GABA-ergní neurotransmisi</i> |                                    |                                  |                   |                       |                          |                 |                   |                      |                 |
| Benzodiazepiny  |                                    |                                  | +                 |                       |                          | +               | +                 | +                    | +               |
| Vigabatrin  |                                    |                                  | +                 |                       |                          | +               | +                 | -                    | -               |
| Tiagabin  |                                    |                                  | +                 |                       |                          | +               | +                 | -                    |                 |

AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-propionová kyselina); Ca<sup>++</sup> k. (vápníkové kanály); GABA ( $\gamma$ -aminomáselná kyselina); Glu (glutamát); GTCS (generalizované tonicko-klonické záchvaty); HVA (vysokonapětově aktivované vápníkové kanály); KA (kainát); KAH (karboanhydráza); MS (myoklonické záchvaty); Na<sup>+</sup> k. (sodíkové kanály); NMDA (*N*-methyl-D-aspartát); PS (parciální záchvaty)

a - „+“ ve sloupci značí blokádu sodíkových kanálů; b - „+“ značí blokádu vápníkových kanálů T-typu nebo vysokonapětově aktivovaných vápníkových kanálů; c - „+“ zde znamená zvýšení GABA-ergní neurotransmise různými mechanismy (modulací GABA receptorů, ovlivněním presynaptických transportérů pro GABA a snížením zpětného vychytávání GABA, snížením odbourávání GABA inhibicí GABA-transaminázy); d - „+“ ve sloupci značí inhibici glutamatergní neurotransmise blokádou KA, AMPA nebo NMDA receptorů glutamátu a/nebo snížením uvolňování glutamátu na synapsích;

e - „+“ znamená, že účinnost AE byla doložena klinickými studiemi; „(+“ značí nižší úroveň evidence o účinnosti AE u daného typu záchvatů; „-“ indikuje neúčinnost až zhoršení záchvatů

V následujícím přehledu jsou nejprve uvedena klasická (stará) AE. Následují nová AE řazená chronologicky podle toho, jak byla uváděna na trh.

### **Fenobarbital (FB)**

Fenobarbital zesiluje inhibiční působení GABA prodloužením otevření chloridových kanálů na GABA<sub>A</sub>-receptoru. Je účinný v terapii parciálních, primárně generalizovaných i myoklonických záchvatů. Z důvodu jeho nežádoucích účinků a interakčního potenciálu je však doporučován jako AE druhé či spíše třetí volby.<sup>22</sup> Nejčastější NÚ se týkají zhoršení kognitivních funkcí a poruch chování (útlum, deprese, agitovanost, hyperaktivita). Parenterálně podaný FB se užívá při léčbě epileptického statu. Denní udržovací dávka se pohybuje v rozmezí 60 – 240 mg (2 – 5 mg/kg/den u dětí).<sup>23</sup> Náhlé přerušení léčby může vyprovokovat výskyt záchvatů z vysazení. Fenobarbital je silným induktorem jaterních enzymů a zvyšuje tak clearance současně podávaných léčiv metabolizovaných těmito enzymy (např. hormonální antikoncepce). Ovlivněním metabolismu vitamínu D vede dlouhodobé podávání FB k osteomalácii a osteopatiím. Užívání FB v těhotenství je spojeno se zvýšeným rizikem malformací plodu.<sup>24</sup>

### **Primidon (PRM)**

Primidon je v játrech metabolizován na fenobarbital. Je účinný u parciálních i primárně generalizovaných záchvatů. Díky jeho toxicitě je podobně jako FB určen pro přídatnou („add-on“) terapii epileptických záchvatů. Dávkování se pohybuje v rozmezí 250 – 1500 mg/den.<sup>23</sup>

### **Fenytoin (PHT)**

Fenytoin, kdysi nejužívanější AE, je dnes lékem 2. až 3. volby u pacientů s refrakterními parciálními nebo generalizovanými záchvaty. Jeho účinnost je dobrá, má však řadu NÚ. Indukuje jaterní enzymy, má četné interakce s ostatními AE i dalšími léčivy.<sup>25</sup> Při p.o. podávání je obvykle podáváno 300 mg/den (100 – 700 mg) v jedné nebo ve dvou dílčích dávkách. Výhodou je možnost rychlé titrace při parenterálním podání v léčbě epileptického statu.<sup>23</sup> Nevýhodou je jednak nelineární farmakokinetika fenytoinu<sup>26</sup>, vysoká vazba na bílkoviny v plasmě a také řada NÚ – zejména neurotoxicita zahrnující ataxii, nystagmus, ospalost a další projevy. Fenytoin je teratogenní.<sup>27</sup> Při dlouhodobém podávání fenytoinu se mohou projevit kožní NÚ jako akné, gingivitida, dále hirsutismus, osteopénie a atrofie mozečku. Dlouhodobé podávání PHT přispívá k rozvoji osteoporózy a zvyšuje riziko fraktur.<sup>23</sup>

### **Etosuximid (ETS)**

Etosuximid inhibuje vápníkové kanály T-typu v neuronech thalamu. Z toho vyplývá i jeho úzké spektrum účinku. ETS je lékem volby v terapii absencí v dětském věku. U jiných typů záchvatů je neúčinný. Má minimum interakcí a v kombinaci s valproátem se projevuje jejich aditivní efekt.<sup>28</sup> Obvyklé dávkování se pohybuje v rozmezí 500 – 2000 mg/den. Nežádoucí účinky jsou obvykle mírné, může se objevit např. bolest hlavy, nauzea, závratě. Alergická kožní reakce (rash) se objevuje asi u 5 % pacientů.<sup>23</sup>

### **Benzodiazepiny (BZD)**

Klonazepam (CZP) a klobazam (CLB) jsou využívány v přídatné terapii refrakterních myoklonických záchvatů nebo při přechodném zhoršení kompenzace záchvatů. Diazepam v parenterální nebo rektální formě slouží k akutní léčbě záchvatů. Z NÚ jsou nejčastější útlum, ospalost, snížení kognitivních funkcí. Někdy se naopak mohou objevit paradoxní excitační účinky BZD, zvláště u dětí. Nevýhodou BZD je rozvoj lékové tolerance, závislosti a problematické vysazování.<sup>29</sup>

### **Karbamazepin (CBZ)**

Karbamazepin je většinou lékem volby v terapii parciálních záchvatů a generalizovaných tonicko-klonických záchvatů. Absence a myoklonické záchvaty může naopak zhoršovat. Udržovací dávka se pohybuje v rozmezí 400 – 2000 mg za den. Ke zvýšení snášenlivosti CBZ se doporučuje terapii zahajovat dávkou 100 – 200 mg/den a postupně zvyšovat o 100 – 200 mg každých 3 – 14 dní do dosažení účinné dávky.<sup>23</sup> Finální udržovací dávka závisí i na míře autoindukce jaterních enzymů. Lepší snášenlivosti je také dosaženo používáním léčivých přípravků s prodlouženým uvolňováním. Nejčastějšími NÚ jsou zdvojené vidění, nauzea, závratě. Asi u 10 % pacientů se vyskytne rash, vzácně pak Stevens-Johnsonův syndrom. V prvních měsících terapie CBZ se může objevit neutropénie, která je většinou mírná a reverzibilní. Karbamazepin indukuje jaterní enzymy a může tak snižovat plasmatickou koncentraci současně užívaných léčiv jako jsou AE, hormonální kontraceptiva a další. Naopak léčiva inhibující metabolismus CBZ mohou zvyšovat jeho toxicitu (např. cimetidin, erytromycin, diltiazem, verapamil, fluoxetin).<sup>25</sup>

### **Valproát (VPA)**

Valproát je širokospektré AE – blokuje napětově řízené sodíkové kanály, posiluje inhibiční působení GABA zvýšením jejího množství na synapsích, blokuje vápníkové kanály T-typu.<sup>21</sup> Je účinný v terapii téměř všech typů záchvatů – parciálních, generalizovaných, absencí i myoklonických záchvatů. Výhodou je, že může být rychle

nasazen. Je dostupný i v parenterální formě pro léčbu epileptického statu nebo tam, kde není možné p.o. podání. Terapie je obvykle zahajována dávkou 500 mg jednou nebo dvakrát denně a dávka je postupně zvyšována do dosažení kontroly záchvatů. Obvyklá udržovací dávka VPA pro dospělé je 1000 mg/den (500 – 3000 mg/den). VPA působí jako inhibitor některých enzymů. V kombinované terapii např. s některými AE je pak potřeba snížit jejich dávkování. U některých pacientů dochází při léčbě VPA ke zvyšování hmotnosti. Může se objevit třes, alopecie, hirsutismus. Poměrně časté jsou gastrointestinální NÚ především na počátku léčby. Užívání VPA je také spojováno se syndromem polycystických ovarií.<sup>30</sup> Zejména u dětí se může projevit závažná hepatotoxicita. Užívání VPA v těhotenství je spojeno se zvýšeným rizikem vzniku vrozených vývojových vad (uvádí se až 7 % riziko).<sup>31, 32</sup> Riziko pravděpodobně závisí na dávce. Pacientky užívající více než 1000 mg/den jsou ve vyšším riziku.<sup>33</sup>

### **Sultiam (SUL)**

Sultiam patří do skupiny inhibitorů karboanhydrázy. Je užíván u benigních epilepsií v dětském věku. Z NÚ se nejčastěji mohou objevit zažívací potíže a parestézie. Udržovací dávka u dětí je přibližně 5 - 10 mg/kg/den, u dospělých 15 mg/kg/den.<sup>29</sup>

### **Vigabatrin (VGB)**

Vigabatrin jako analog GABA inhibuje (ireverzibilně) GABA-transaminázu a zvyšuje tak množství GABA na synapsích.<sup>21</sup> Vigabatrin je dnes lékem volby u infantilních spasmů. Jeho používání je omezeno výskytem NÚ. Zhruba u 30 % pacientů dochází k periferní retinální degeneraci se zúžením zorného pole. Tento defekt probíhá často asymptomaticky, vyskytuje se asi dvakrát častěji u mužů.<sup>34</sup> Poškození je ireverzibilní. U pacientů léčených VGB jsou proto nutné pravidelné kontroly perimetru. U některých pacientů působí depresogenně, mohou se vyskytnout psychotické příznaky.<sup>29</sup>

### **Felbamát (FBM)**

Felbamát podobně jako VPA je látka se širokým spektrem účinku. Účinek FBM vychází z několika mechanismů – blokuje sodíkové a vápníkové kanály, potencuje inhibiční působení GABA, blokuje vazbu glycinu na NMDA receptory a tím inhibuje glutamát-ergní neurotransmisi.<sup>21</sup> Výskyt závažných NÚ značně omezil používání FBM. Bylo hlášeno několik případů aplastické anémie s výskytem přibližně 1 na 8000 osob.<sup>35</sup> O něco nižší je výskyt hepatotoxicity – zhruba 1 případ na 10 000 léčených. K nejčastějším NÚ patří zažívací potíže, nechutenství a nespavost.<sup>36, 37</sup> Je určen k léčbě záchvatů spojených

s Lennox-Gastautovým syndromem. Léčba je vzhledem k možným komplikacím vyhrazena jen pro specializovaná pracoviště.

### **Oxkarbazepin (OXC)**

Oxkarbazepin, analog karbamazepinu s podobnou účinností, je v České republice registrován, ale není dovážen. Je určen zejména k přídatné terapii parciálních záchvatů. Stejně jako CBZ je hlavní mechanismus účinku spojen s bloádou sodíkových kanálů. Na rozdíl od CBZ však nemá toxický epoxymetabolit a je lépe tolerován. OXC není induktorem vlastního metabolismu ani jaterních enzymů. Snižuje však koncentraci perorálních kontraceptiv.<sup>38</sup> Léková forma s postupným uvolňováním omezuje kolísání hladin OXC (zejména maxima), které jsou spojeny s výskytem NÚ. Nejčastější NÚ jsou závislé na dávce, může se objevit diplopie, spavost, nevolnost, závrať. Významné je také riziko hyponatremie (až 23 %), zejména u starších osob.<sup>39</sup>

### **Lamotrigin (LTG)**

Jde rovněž o širokospektré AE účinné v terapii parciálních i generalizovaných záchvatů. Zhoršuje jen některé vzácné myoklonické záchvaty.<sup>40, 41</sup> Antiepileptický účinek vychází především z bloády sodíkových kanálů, v menší míře i vápníkových kanálů. Navíc presynapticky inhibuje uvolňování neurotransmiterů (např. excitačních aminokyselin glutamátu a aspartátu). Lamotrigin musí být pomalu nasazován, aby se předešlo výskytu NÚ, zvláště vyrážky (rash), která se objevuje až v 5 – 10 %.<sup>42</sup> Vzácně se vyrážka může rozvinout v závažný Stevens-Johnsonův syndrom. Z klinických studií vyplývá, že výskyt vyrážky je častější při rychlém zvyšování dávek, u dětských pacientů a při podávání LTG v kombinaci s dalšími AE zejména VPA.<sup>43, 44</sup> Léčba se začíná nízkou dávkou 25 – 50 mg/den a postupně se každý týden navyšuje o 25 mg. Obvyklá udržovací dávka pro dospělé je 200 – 500 mg/den. Při současném užívání VPA jsou dávky nižší. Lamotrigin je metabolizován v játrech, kde podléhá glukuronidaci, ale neindukuje ani neinhibuje jaterní enzymy, takže neovlivňuje významně metabolismus jiných AE ani účinnost perorálních kontraceptiv. Perorální kontraceptiva indukující glukuronyl-transferázu mohou snižovat plasmatické hladiny LTG o 41 – 64 %. Vysazení hormonální antikoncepce pak naopak může vést ke klinicky významnému zvýšení hladin LTG a je potřeba upravit dávkování LTG.<sup>45</sup> Podle dosavadních poznatků se LTG zdá být vhodnou alternativou VPA u těhotných žen, riziko malformací plodu je oproti VPA pravděpodobně nižší (3 % vs. 7 %).<sup>32, 46</sup>

### **Gabapentin (GBP)**

Gabapentin jako strukturální analog GABA aktivuje glutamát-dekarboxylázu a zvyšuje tak množství GABA v mozku, pravděpodobně se váže na vápníkové kanály a inhibuje i uvolňování neurotransmiterů (přesný mechanismus působení však není znám).<sup>21</sup> Nevýhodou je úzké spektrum účinku zahrnující parciální záchvaty, případně sekundárně generalizované. Může zhoršovat absence a myoklonické záchvaty. GBP je dobře tolerovaný lék bez známých interakcí, není metabolizován v játrech a neindukuje jaterní enzymy. GBP je eliminován ledvinami v nezměněné podobě. U pacientů se sníženou funkcí ledvin je proto třeba upravit dávkování. Počáteční dávka GBP 300 mg/den se postupně zvyšuje do dosažení potřebné dávky. Udržovací dávka se pohybuje mezi 900 – 4800 mg/den. Je vhodný ve stáří, u polymorbidních pacientů. Nežádoucí účinky bývají mírné, zahrnují bolest hlavy, ospalost, závratě, přírůstek hmotnosti. V současné době GBP nachází uplatnění spíše v jiných indikacích, především v léčbě neuralgií, neuropatických bolestí a v profylaxi migrény.<sup>47, 48</sup>

### **Topiramát (TPM)**

Topiramát je dalším z širokospektrých AE účinný u parciálních, primárně generalizovaných i myoklonických záchvatů. TPM se vyznačuje řadou mechanismů působení – blokuje sodíkové a vápníkové kanály, potencuje působení GABA, antagonizuje glutamátové receptory a inhibuje karboanhydrázu.<sup>21</sup> Zejména při rychlé titraci se mohou projevit neurotoxické NÚ – útlum, poruchy řeči, kognitivní problémy, parestézie. TPM může způsobit metabolickou acidózu. Komplikací léčby dále může být nefrolitiáza s četností výskytu asi 1,5 %. Výhodou či nevýhodou je úbytek hmotnosti při užívání TPM, v průměru o 1 až 6 kg.<sup>49, 50</sup> Topiramát vyžaduje pomalé zvyšování dávek. Obvykle se začíná s dávkou 25 – 50 mg/den, která se postupně zvyšuje o 25 – 50 mg každé 1-2 týdny. V monoterapii se užívá obvykle 100 – 150 mg/den, v polyterapii 200 – 300 mg/den.<sup>21</sup>

### **Tiagabin (TGB)**

Tiagabin blokuje zpětné vychytávání GABA neurony a gliovými buňkami a zesiluje tak inhibiční působení GABA.<sup>51</sup> Tiagabin se používá v přídatné terapii parciálních záchvatů. Může vyvolat či zhoršovat absence. Užívá se v dávkách 15 – 30 mg/den. U pacientů užívajících léky ze skupiny enzymových induktorů je obvyklá udržovací dávka 30 – 50 mg/den.<sup>29</sup> TGB je metabolizován v játrech. Současné užívání AE ze skupiny enzymových induktorů zvyšuje jeho clearance. Nevýhodou je také jeho vysoká vazba na plasmatické bílkoviny (až 96 %).<sup>21</sup> Nejčastějšími na dávce závislými NÚ jsou závratě, třes, deprese, nervozita, poruchy koncentrace.<sup>21</sup>



### **Levetiracetam (LEV)**

Levetiracetam je dobře tolerované AE s příznivým farmakokinetickým profilem. Přesný mechanismus účinku není ještě docela znám. Pravděpodobně působí na vápníkové kanály. Dále se specificky váže na synaptický transportní protein a ovlivněním exocytózy zvyšuje vyplavování inhibičních neurotransmiterů.<sup>52</sup> LEV je užíván v monoterapii nebo kombinaci u pacientů s parciálními záchvaty. Je účinný i u generalizovaných, myoklonických záchvatů a absencí.<sup>53, 54</sup> Doporučená počáteční dávka pro dospělé je 250 – 500 mg dvakrát denně. Dávka může být dále zvyšována o 250 – 500 mg dvakrát denně každé 2 – 4 týdny; maximální dávka v monoterapii je 1500 mg dvakrát denně.<sup>29</sup> LEV není metabolizován jaterními enzymy, nejsou známy žádné významné interakce s ostatními AE, perorálními kontraceptivy nebo dalšími léčivy. Z NÚ se nejčastěji objevuje ospalost, závratě, bolest hlavy, astenie.<sup>55</sup>

### **Pregabalin (PGB)**

Svým profilem a mechanismem účinku je PGB podobný GBP, je však účinný již v nižších dávkách. Specificky se váže na podjednotku vápníkových kanálů, čímž redukuje vstup vápníku a uvolnění neurotransmiterů. Je indikován k přídatné léčbě parciálních záchvatů. Je účinný i jako analgetikum a anxiolytikum.<sup>56</sup> PGB nemá žádné známé interakce s ostatními AE, je vylučován ledvinami. Z toho plyne opatrnost a případně redukce dávek u pacientů se sníženou funkcí ledvin. Obvyklá počáteční dávka v terapii epileptických záchvatů je 150 mg/den, která může být zvýšena až do maximální dávky 600 mg/den. Z NÚ se nejčastěji vyskytuje ospalost, bolest hlavy, závrať, ataxie a zvýšení hmotnosti.

### **Zonisamid (ZNS)**

Zonisamid představuje jedno z nejnovějších širokospektrých AE, které působí několika mechanismy – blokuje sodíkové kanály a vápníkové kanály T-typu, inhibuje karboanhydrázu. Působí proti parciálním i generalizovaným záchvatům, absencím a myoklonickým záchvatům.<sup>57</sup> ZNS je registrován v USA a v Evropě pro přídatnou terapii farmakorezistentních fokálních záchvatů u dospělých (v ČR zatím není na trhu).<sup>56</sup> Z NÚ se nejčastěji v klinických studiích vyskytovaly únava, závratě, nauzea, ataxie a anorexie.<sup>58</sup>

Nejčastější NÚ i vzácné idiosynkratické reakce AE jsou shrnuty v Tabulce 2. Tabulka 3 prezentuje metabolismus AE a isoenzymy ovlivněné enzymovými induktory nebo inhibitory ze skupiny AE.

Tabulka 2 Nežádoucí účinky antiepileptik a ovlivnění psychických funkcí antiepileptiky (volně upraveno podle Schachter et al. 2007<sup>23</sup>; Hovorka et al.<sup>59</sup>; Micromedex Drugdex<sup>60</sup>)

| <b>AE</b> | <b>Nejčastější systémové NÚ</b>                                | <b>Neurotoxická</b>   | <b>Vzácné idiosynkratické reakce</b>  | <b>Ovlivnění psychických funkcí</b>                                       |
|-----------|--|---|---|---|
| FB, PRM   | nausea, rash   | útlum, letargie, hyperaktivita, ataxie, poruchy chování             | agranulocytóza, Stevens-Johnsonův sy., poškození jater, dermatitida, rash, sérová nemoc                                   | deprese, iritabilita, agrese, zhoršení kognice, sy. z vysazení, závislost |
| PHT       | hypertrofie dásní, vyrážka, hirsutismus, hypertrichóza         | zmatenost, poruchy řeči, diplopie, ataxie                           | agranulocytóza, Stevens-Johnsonův sy., aplastická anémie, poškození jater, rash, sérová nemoc                             | deprese, encefalopatie, zhoršení kognice                                  |
| ETS       | nevolnost, zvracení  | ospalost, poruchy koncentrace                                       | agranulocytóza, Stevens-Johnsonův sy., aplastická anémie, rash  | poruchy spánku  |
| BZD       | bolest hlavy, nausea   | ospalost, závratě, zmatenost, ataxie                                | rash, poruchy krvetvorby  | anxiolýza, sedace, deprese, agrese, sy. z vysazení, závislost             |
| CBZ       | nausea, zvracení, průjem, vyrážka, pruritus, hyponatrémie      | ospalost, závratě, diplopie, letargie, bolest hlavy                 | agranulocytóza, Stevens-Johnsonův sy., aplastická anémie, poškození jater, dermatitida, rash, sérová nemoc, pankreatitida | stabilizace nálady, vzácně mánie, deprese                                 |
| VPA       | zvýšení hmotnosti, nausea, zvracení, alopecie, trombocytopenie | třes, závratě, ataxie   | poškození jater, pankreatitida, agranulocytóza, Stevens-Johnsonův sy., aplastická anémie, dermatitida, rash, sérová nemoc | stabilizace nálady-antimanický efekt, encefalopatie                       |
| VGB       | nausea, zvýšení hmotnosti, otoky                               | ataxie, závratě, bolest hlavy, ospalost, únava, defekt zorného pole | rash  | deprese, iritabilita, agrese, psychóza                                    |
| FBM       | nausea, zvracení, anorexie, úbytek váhy                        | nespavost, závratě, bolest hlavy, ataxie                            | aplastická anémie, poškození jater  | agitovanost, agrese, deprese  |
| OXC       | nausea, zvracení, hyponatrémie, rash                           | ospalost, závratě, diplopie, ataxie, bolest hlavy                   | rash, Stevens-Johnsonův sy., toxická epidermální nekrolýza  | deprese   |
| LTG       | rash, nausea   | ospalost, závratě, třes, únava                                      | Stevens-Johnsonův sy., toxická epidermální nekrolýza  | stabilizace nálady, antidepresivní účinky                                 |

| <b>AE</b> | <b>Nejčastější systémové NÚ</b>    | <b>Neurotoxická</b>  | <b>Vzácné idiosynkratické reakce</b>                               | <b>Ovlivnění psychických funkcí</b>                            |
|-----------|------------------------------------|--|--|--|
| GBP       | zvýšení hmotnosti                  | ospalost, závratě, ataxie  |  | anxiolýza  |
| TPM       | anorexie, úbytek váhy              | zmatenost, závratě, poruchy řeči, parestézie   | nefrolitiáza, hypohydróza, akutní glaukom, metabolická acidóza     | zhoršení kognice, deprese, psychóza                            |
| TGB       | nausea, průjem, přírůstek váhy     | závratě, nervozita, třes, slabost, únava, ataxie                                       | rash, Stevens-Johnsonův sy.  | zlepšení spánku, deprese                                       |
| LEV       | anorexie, ekchymóza, průjem        | ospalost, závratě, bolest hlavy, nervozita, astenie                                    |  | iritabilita, deprese, agrese*                                  |
| PGB       | zvýšení hmotnosti, periferní otoky | ospalost, ataxie, závratě, astenie, bolest hlavy, poruchy koordinace, rozmazané vidění |  | iritabilita, euforie, snížení libida, deprese, zlepšení spánku |
| ZNS       | anorexie, nausea, zvracení         | závratě, únava, ataxie, ospalost   | nefrolitiáza, ledvinové kameny, hypertermie, Stevens-Johnsonův sy. | agitovanost, iritabilita, deprese, zmatenost                   |

\* u nemocných s pozitivní psychiatrickou anamnézou zvláště u dětí

BZD - benzodiazepiny, CBZ – karbamazepin, ETS - etosuximid, FB/ PRM – fenobarbital/primidon, FBM - felbamát, GBP - gabapentin, LEV - levetiracetam, LTG - lamotrigin, OXC - oxcarbazepin, PGB - pregabalin, PHT - fenytoin, TGB - tiagabin, TPM - topiramát, VGB - vigabatrin, VPA - valproát, ZNS - zonisamid

Antiepileptika jsou v tabulce řazena přibližně podle jejich uvedení na trh od starších AE po ta nejnovější AE.

Tabulka 3 Metabolismus antiepileptik a ovlivnění isoenzymů cyt P450 (upraveno podle Patsalos et al. 2002<sup>25</sup>)

| <b>AE</b> | <b>Mechanismus eliminace</b>                            | <b>Ovlivnění enzymových systémů</b>               |
|-----------|---|---|
| FB/ PRM   | cyt P450  | indukuje: CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 |
| PHT       | cyt P450  | indukuje: CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19         |
| ETS       | cyt P450  |   |
| BZD       | cyt P450  |   |
| CBZ       | cyt P450  | indukuje: CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19         |
| VPA       | cyt P450, glukuronidace, $\beta$ -oxidace               | inhibuje: CYP3A4, CYP2C9                          |
| VGB       | nemetabolizuje se                                       |   |
| FBM       | cyt P450  | inhibuje: CYP2C19                                 |
| OXC       | glukuronidace + cyt P450 MHD                            | indukuje: CYP3A4, inhibuje: CYP2C19               |
| LTG       | glukuronidace   |   |
| GBP       | nemetabolizuje se<br>(neinteraguje s ostatními AE)      |   |
| TPM       | cyt P450, glukuronidace                                 | inhibuje (?) CYP2C19                              |
| TGB       | cyt P450  |   |
| LEV       | nonhepatální hydrolýza<br>(neinteraguje s ostatními AE) |   |
| PGB       | nemetabolizuje se (< 2%)                                |   |
| ZNS       | cyt P450 + glukuronidace, acetylace                     |   |

BZD - benzodiazepiny, CBZ – karbamazepin, ETS - etosuximid, FB/ PRM – fenobarbital/primidon, FBM - felbamát, GBP - gabapentin, LEV - levetiracetam, LTG - lamotrigin, OXC - oxcarbazepin, PGB - pregabalin, PHT - fenytoin, TGB - tiagabin, TPM - topiramát, VGB - vigabatrin, VPA - valproát, ZNS – zonisamid; MHD – 10,11 –dihydro-10-hydroxy-5H-dibenzo[*b,f*]azepin-5-carboxamid, aktivní metabolit OXC.

Doposud nebyla prokázána nadřazenost či vyšší účinnost nových antiepileptik, podle dosavadních studií je jejich účinnost v terapii epileptických záchvatů srovnatelná s klasickými AE. Hlavním přínosem nových AE je jejich lepší snášenlivost a menší množství lékových interakcí.<sup>61-63</sup> Karbamazepin, fenytoin, primidon a fenobarbital jsou známé enzymové induktory. Mohou tak snižovat účinnost jiných současně podávaných léčiv. Valproát naopak působí jako enzymový inhibitor. Řada starších AE má významné kognitivní nežádoucí účinky. Riziko malformací u plodu matek epileptiček se u uživatelů starších AE uvádí 2 – 4násobné. Výhodou klasických AE je dlouhodobá zkušenost s jejich používáním a především nižší cena.<sup>64</sup> U nových AE ještě nelze nebo jen obtížně posuzovat jejich účinnost a bezpečnost při dlouhodobém podávání, údaje o teratogenním riziku jsou u většiny z nich velmi omezené a cena těchto léčiv významně převyšuje cenu klasických AE.<sup>64</sup> Je potřeba provést další studie pro zhodnocení dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti nových AE, nákladové efektivity, ovlivnění kvality života a rizika teratogenity těchto nových látek.

Podle Mezinárodní ligy proti epilepsii (International League Against Epilepsy; ILAE) stále chybí dostatek údajů pro vytvoření doporučení pro výběr vhodného AE v iniciální monoterapii epileptických záchvatů. Výběr AE u konkrétního pacienta závisí kromě účinnosti a bezpečnosti AE na řadě dalších faktorů – farmakokinetický profil AE, léková forma, věk, těhotenství, další onemocnění a užívaná léčiva, dostupnost AE, cena.<sup>65</sup> Karbamazepin, fenytoin a valproát mají podle ILAE nejvíce dokladů o účinnosti v počáteční terapii parciálních záchvatů u dospělých (úroveň evidence A a B). Gabapentin, lamotrigin, oxkarbazepin, fenobarbital, topiramát a vigabatrin mají dle ILAE prozatím méně dokladů o účinnosti v terapii parciálních záchvatů a mohou být použita v určitých situacích dle zvážení dalších aspektů jako jsou charakteristiky daného léčiva a pacienta. Jako lék volby ve stáří je pak doporučován lamotrigin nebo gabapentin. O užití AE v iniciální terapii generalizovaných tonicko-klonických záchvatů (GTCS) je dokladů ještě méně. Doposud chybí randomizované klinické studie splňující potřebná kritéria, které by umožnily vyvodit závěry o nadřazenosti určitého AE v terapii GTCS. Valproát, topiramát, fenytoin, fenobarbital, oxkarbazepin, lamotrigin a karbamazepin jsou možnými léky první volby v terapii GTCS (úroveň evidence C).<sup>65</sup> (Úroveň dokladů o účinnosti AE v terapii epileptických záchvatů uvádí Tabulka 4) Nutno podotknout, že v těchto doporučeních byly hodnoceny doklady o účinnosti AE, ale ne jejich bezpečnostní profil. Doporučení vycházela z údajů dostupných do roku 2005.

Tabulka 4 Zastoupení jednotlivých AE podle úrovně dokladů (A-C) o jejich účinnosti v terapii epileptických záchvatů a epileptických syndromů (upraveno dle ILAE 2006<sup>65</sup>).

| Typ záchvatu nebo epileptického syndromu | Úroveň evidence o účinnosti AE   |
|--|--|
| Parciální záchvaty u dospělých           | A: karbamazepin, fenytoin<br>B: valproát<br>C: gabapentin, lamotrigin, oxkarbazepin, fenobarbital, topiramát, vigabatrin |
| Parciální záchvaty ve stáří              | A: gabapentin, lamotrigin<br>B: žádné AE<br>C: karbamazepin  |
| GTCS u dospělých                         | A: žádné AE<br>B: žádné AE<br>C: valproát, topiramát, fenytoin, fenobarbital, oxkarbazepin, lamotrigin a karbamazepin    |
| Juvenilní myoklonická epilepsie          | A: žádné AE<br>B: žádné AE<br>C: žádné AE  |

Úroveň evidence A: AE na základě klinických studií a metaanalýz ustanoveno jako účinné v iniciální monoterapii

Úroveň evidence B: na základě klinických studií a metaanalýz je dané AE pravděpodobně účinné v iniciální monoterapii (AE s úrovní dokladů A a B jsou doporučena jako AE 1. volby, měla by být použita pro iniciální monoterapii)

Úroveň evidence C: na základě klinických studií a metaanalýz je dané AE možná účinné v iniciální monoterapii (AE s úrovní dokladů C o účinnosti jsou alternativou k AE 1. volby)

GTCS – generalizované tonicko-klonické záchvaty, AE - antiepileptikum

V roce 2007 byly publikovány revidované „Minimální diagnostické a terapeutické standardy“ EpiStopu, na jejichž přípravě se podílí přední čeští epileptologové.<sup>66</sup> Obsahují mimo jiné doporučení o volbě AE vycházející z mezinárodních údajů, ale i klinické situace v České republice.<sup>56</sup> (Tabulka 5)

Tabulka 5 Doporučení EpiStop pro výběr AE podle typu záchvatů<sup>66</sup>

| <b>Typ záchvatů</b>   | <b>Léky 1. volby</b>               | <b>Léky 2. volby*</b>  |
|---|------------------------------------|--|
| Parciální a/nebo sekundárně generalizované tonicko-klonické | karbamazepin, lamotrigin, valproát | gabapentin, levetiracetam, oxkarbazepin, pregabalin, fenytoin, topiramát |
| Primárně generalizované tonicko-klonické                    | lamotrigin, valproát               | levetiracetam, topiramát   |
| Absence   | lamotrigin, valproát               | etosuximid (dětské absence)  |
| Myoklonické   | lamotrigin**, valproát             | benzodiazepiny, levetiracetam, topiramát                                 |

\* léky 2. volby mohou být zvoleny jako léky 1. volby s ohledem na aktuální zdravotní stav, kondici nemocného a epileptický syndrom;

\*\* ne u těžké dětské myoklonické epilepsie (syndrom Dravetové), kterou může zhoršovat

### **Využití antiepileptik v dalších indikacích**

Některá AE jsou pro své výhodné vlastnosti využívána i v dalších indikacích. Gabapentin a karbamazepin nacházejí uplatnění v terapii neuralgií a neuropatických bolestí. V profylaxi a terapii migrény jsou užívány CBZ, GBP, VPA a TPM. Lamotrigin jako stabilizátor nálady je účinný u pacientů s bipolární poruchou a má výhodné antidepresivní působení. Valproát je někdy využíván v terapii mánií.<sup>56</sup> Zvláště u nových AE v současnosti probíhá řada studií a v budoucnu lze očekávat rozšíření jejich indikací.

### **3.2 Farmakoepidemiologická studie souboru 427 pacientů léčených pro epilepsii**

Publikováno v: Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie 2008: in Press (originální práce)

#### Komentář

Studie měla za cíl především popsat reálnou situaci v klinické praxi – sledovat frekvenci a typ epileptických záchvatů a základní diagnostické metody, práceschopnost a zaměstnanost pacientů, předepsaná AE a některé faktory ovlivňující výběr AE v terapii epilepsie.

Údaje o pacientech byly získány retrospektivně ze zdravotní dokumentace, lékařská praxe tak nebyla ničím zatížena či ovlivněna. Zdravotní dokumentace poskytuje detailní údaje o pacientovi, o diagnóze, provedených vyšetřeních, anamnestické údaje a další. Jako zdroj informací o pacientovi je z tohoto hlediska unikátní. Na druhou stranu její využití k analýzám je velmi omezeno způsobem zaznamenávání dat, který obvykle není nijak strukturovaný, může se lišit mezi různými lékaři či pracovišti. Některé údaje mohou chybět nebo jsou těžko dohledatelné. Zdravotní dokumentace prakticky neexistuje ve formě databáze a práce s ní je tak stížená a časově náročná.

Výsledky studie jsou diskutovány v kontextu zásad moderní terapie epilepsie a porovnávány s publikovanými studiemi. Terapie epilepsie na sledovaných neurologických pracovištích odpovídá současným doporučením a publikovaným poznatkům v terapii epilepsie. Relativně vysoký počet pacientů s polyterapií AE pravděpodobně souvisí se specializovaností pracovišť, kde se kumulují pacienti s obtížně zvládnutelnými záchvaty. Sledovaná neurologická pracoviště představují sekundární a terciární úroveň péče o pacienty s epilepsií a výsledky studie tak nemusí odrážet situaci na úrovni primární péče neurologických ambulancí. Podnět pro další analýzy přináší zjištění poměrně vysokého počtu pacientů s invalidním důchodem, které pravděpodobně není dáno jen nedostatečnou kompenzovaností onemocnění.



## Farmakoepidemiologická studie souboru 427 pacientů léčených pro epilepsii

Tlustá E\*, Zárubová J<sup>†</sup>, Šimko J<sup>‡</sup>, Hojdíková H<sup>‡</sup>, Vlček J\*

\* *Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze*

<sup>†</sup> *Centrum pro epileptologii a epileptochirurgii, Fakultní Thomayerova nemocnice v Praze*

<sup>‡</sup> *Neurologická klinika, Fakultní nemocnice v Hradci Králové*

Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie, 2008

Přijato do tisku 10. 8. 2008

### SOUHRN

*Cíl:* Analyzovat soubor pacientů s epilepsií na dvou neurologických pracovištích v České republice. Sledovat typ, frekvenci a terapii epileptických záchvatů a průceschopnost pacientů.

*Metodika:* Do studie byli zahrnuti pacienti starší 16 let s diagnózou epilepsie pravidelně docházející na Neurologickou kliniku v Hradci Králové nebo do Centra pro epileptologii a epileptochirurgii Fakultní Thomayerovy nemocnice v Praze (n = 427). Data byla získána retrospektivně z lékařské dokumentace v období duben 2005 – červen 2006. U všech pacientů jsme sledovali pohlaví, věk, typ a frekvenci záchvatů, předepsaná antiepileptika (AE), trvání onemocnění a průceschopnost.

*Výsledky:* V souboru pacientů s průměrným věkem 40,9 let převažovaly ženy (57,1 %). Téměř polovina pacientů byla rok a více let bez záchvatů; 24,8 % pacientů mělo více než jeden záchvat za měsíc. Častěji se vyskytovaly parciální záchvaty (70,7 %), 60 % pacientů užívalo dvě a více AE. Nejčastěji užívanými AE byly valproát (54,8 %), karbamazepin (37,0 %) a lamotrigin (36,3 %). Třetina pacientů pobírala částečný nebo plný invalidní důchod.

*Závěr:* Mezi nejužívanější AE ve sledovaném souboru patřil valproát, karbamazepin a lamotrigin. Starší klasická AE jako fenytoin a fenobarbital byla předepisována omezeně a spíše u starších pacientů. Z nových AE se v terapii nejčastěji vyskytovaly lamotrigin, levetiracetam a topiramát. Výběr AE koreluje se studii provedenými v dalších zemích a odpovídá současným poznatkům a doporučením pro terapii epileptických záchvatů. Převaha polyterapie nad monoterapií pravděpodobně souvisí s kumulací farmakorezistentních pacientů na neurologických pracovištích vyššího typu. Ve sledovaném souboru byla zjištěna vysoká invalidizace pacientů.

**Klíčová slova:** epilepsie – antiepileptika – terapie

### SUMMARY

*Objective:* To analyze a group of patients with epilepsy from two neurology departments in the Czech Republic; describe type and seizure frequency, antiepileptic drug (AED) therapy and employability of the patients.

*Methods:* Epileptic outpatients (n = 427) aged over 16 years receiving AED therapy attending the Neurology Department in Hradec Králové or Centre for Epileptology and Epileptosurgery Thomayer's Teaching Hospital in Prague were considered for analysis. In the period April 2005

– June 2006, age, gender, type and frequency of epileptic seizures, AEDs data and employability were retrieved from medical records.

*Results:* Mean age of the patients was 40,9 years; 57,1 % were women. Approximately half of the patients were at least one year without seizures; more than one seizure per month occurred in 24,8 % of patients. Partial seizures were diagnosed in 70,7 % of patients, 60 % of patients were treated with combination of two or more AEDs. Sodium valproate was the most commonly prescribed AED (54,8 %), followed by carbamazepine (37,0 %) and lamotrigin (36,3 %). Third of the patients were on disability pension.

*Conclusions:* The most frequently prescribed AEDs were valproate, followed by carbamazepine and lamotrigin. The study has shown low prescription of old AEDs such as barbiturates and phenytoin. Lamotrigin, levetiracetam and topiramate were most frequently used new AEDs. AED therapy was in accordance with recent studies and guidelines for AED treatment of epilepsy. Polytherapy was frequently used regimen in treatment of epilepsy corresponding to a large number of patients with difficult-to-treat epilepsy referred to these two epilepsy centers. High number of patients on disability pension has been found in our group of patients.

**Keywords:** epilepsy - antiepileptic drugs - drug utilization

## ÚVOD

Epilepsie je jedním z nejčastějších neurologických onemocnění postihující všechny věkové kategorie. Prevalence epilepsie v Evropě u dětí a dospívajících je odhadována na 4,5 – 5,0/1000, ve věkové skupině 20 – 64 let se pak pohybuje okolo 6/1000 a ve věku nad 65 let narůstá na 7/1000 [1,2].

Léčba epilepsie je především farmakologická. Iniciálně volíme monoterapii. Není-li první lék účinný nebo není tolerován, je doporučeným postupem alternativní monoterapie, případně polyterapie. Pomocí monoterapie nebo alternativní monoterapie je možno kompenzovat 60 – 70 % pacientů [3,4], přičemž přibližně u 50 % pacientů jsou záchvaty kompenzovány již po nasazení prvního AE [5,6]. U 30 - 40 % pacientů se však setkáváme s farmakorezistencí [7,8]. Pokud se do 2 let nepodaří kompenzovat onemocnění pomocí farmakoterapie, má být zvážena indikace invazivních metod léčby epilepsie. Cílem terapie je nejen potlačení epileptických záchvatů a zmírnění jejich závažnosti, ale i udržení optimální kvality života nemocného [9].

Od roku 1989 byla v České republice uvedena na trh řada nových antiepileptik (AE) a výběr léčiv k terapii epilepsie se tak výrazně rozšířil. Nesporným přínosem nových antiepileptik v porovnání s klasickými antiepileptiky je jejich všeobecně lepší snášenlivost a menší množství lékových interakcí. Vyšší účinnost nových AE při léčbě epilepsie doposud prokázána nebyla [10-12]. Výhodou klasických AE je dlouhodobá zkušenost s jejich používáním v klinické praxi a především nižší cena [13].

Cílem naší studie bylo popsat reálnou péči o soubor pacientů s epilepsií na dvou neurologických pracovištích, sledovat typ, frekvenci a terapii epileptických záchvatů a průběh pacientů. Zjištěná data pak interpretovat v kontextu zásad a doporučení moderní farmakoterapie epilepsie.

## METODIKA

### *Soubor pacientů a sběr dat*

Data byla sbírána v období duben 2005 – červen 2006 v Poradně pro léčbu epilepsie Neurologické kliniky Fakultní nemocnice v Hradci Králové (FN HK) a v Centru pro epileptologii a epileptochirurgii Fakultní Thomayerovy nemocnice v Praze (CEE FTN).

Do studie byli zahrnuti pacienti starší 16 let s potvrzenou diagnózou epilepsie. Pacienti po epileptochirurgické léčbě, pacienti diagnostikovaní v průběhu studie a pacienti, u kterých byla AE terapie vysazena, byli ze studie vyloučeni. Pro analýzu pak byla použita data 427 pacientů s AE terapií, 97 pocházelo z CEE FTN a 330 z FN HK.

Data získaná z lékařské dokumentace zahrnovala: pohlaví, věk, zaměstnanost, datum diagnózy, provedená vyšetření, typ a frekvenci záchvatů (za poslední 2 roky), další onemocnění a užívaná antiepileptika. Z diagnostických vyšetření jsme sledovali základní tři – EEG, CT a MRI.

Údaje u každého pacienta byly zaneseny do hodnotící databáze pod číselným kódem, aby nebylo možno určit identitu pacienta. Studie byla schválena Etickými komisemi obou participujících nemocnic.

Podle frekvence záchvatů byli pacienti rozděleni do 4 skupin: 1) plně kompenzovaný - dva a více let bez záchvatů, 2) kompenzovaný - alespoň jeden rok bez záchvatů, 3) částečně/neúplně kompenzovaný - méně než 12 záchvatů za poslední rok (obvykle méně než jeden záchvat za měsíc), 4) nekompenzovaný - více než 12 záchvatů za poslední rok (obvykle častěji než jeden záchvat za měsíc). Základem pro rozdělení pacientů byla kritéria kompenzovanosti vypracovaná EpiStop a akceptovaná Českou ligou proti epilepsii [14]. Pro zařazení pacientů do skupin podle kompenzovanosti byla posuzována zejména frekvence záchvatů za měsíc (resp. rok). Individuálně pak bylo přihlédnuto i k závažnosti záchvatů případně k slovnímu hodnocení lékaře v dokumentaci (kritérium frekvence záchvatů pak nemuselo být striktně dodrženo). Záchvaty byly klasifikovány podle Mezinárodní klasifikace epileptických záchvatů (ILAE, 1981) [15].

### *Statistická analýza*

Analýza dat byla provedena pomocí statistického softwaru SPSS (verze 14.0). Statisticky významné rozdíly jsme hodnotili pomocí  $\lambda^2$  – testu a Mann-Whitney testu (podle charakteru sledovaných proměnných) na hladině významnosti  $p < 0,05$  (resp.  $p < 0,01$  a  $0,001$ ).

## VÝSLEDKY

### *Demografická data*

Soubor zahrnoval pacienty ve věkovém rozmezí od 17 – 88 let s průměrným věkem 40,9 let ( $\pm 15,41$ ). Mezi pacienty převažovaly ženy (57,1 %). Průměrný věk výskytu prvního záchvatu činil  $21,3 \pm 16,3$  (n = 418). Pacienti byli léčeni pro epilepsii různě dlouhou dobu v rozmezí 1 – 65 let, v průměru 19 let ( $\pm 14,69$ ; n = 418). Více než polovina pacientů spadala do skupiny pracujících či studujících, zhruba třetina pacientů pobírala částečný nebo plný invalidní důchod. Souhrn demografických údajů uvádí Tabulka 1.

Polovina pacientů (50,6 %) měla kromě epileptických záchvatů ještě další diagnózu. Zejména sem patřila různá psychiatrická (19,2 %), neurologická (21,3 %) a kardiovaskulární (7,2 %) onemocnění.

Elektroencefalografie byla provedena u všech pacientů, CT pak u 85,2 % pacientů (v CEE FTN u 51,5 %; ve FN HK u 95,2 % pacientů) a MRI u 59,7 % pacientů (v CEE FTN u 95,9 %; ve FN

HK u 49,1 % pacientů). Značná část pacientů pražského souboru (60,8 %) byla před odesláním do CEE FTN diagnostikována nebo léčena na jiném pracovišti. Ve FN HK bylo toto procento nižší (39,1 %).

#### *Frekvence a typ záchvatů*

Rozdělení pacientů podle typu a frekvence záchvatů je shrnuto v Tabulce 1. V našem souboru převažovali pacienti s parciálními záchvaty (70,7 %). Téměř polovina pacientů byla rok a více let bez záchvatů, u 24,8 % se záchvaty objevovaly častěji než jednou za měsíc. Ve skupině pacientů s parciálními záchvaty byl signifikantně vyšší podíl nekompensovaných nebo jen částečně kompenzovaných pacientů a také pacientů na polyterapii AE ( $p < 0,01$ ) (Tabulka 2). Kompenzovanost záchvatů významně ovlivňovala průceschopnost pacientů ( $p < 0,001$ ). Zhruba 65 % plně kompenzovaných a kompenzovaných pacientů pracovalo nebo studovalo, zatímco ze skupiny nekompensovaných pracovalo/studovalo jen 30 % a částečně kompenzovaných 45 %.

Tabulka 1. Charakteristika souboru pacientů s epilepsií (427)

|                                  | CEE<br>FTN | %    | FN HK | %    | Celkem | %    |
|----------------------------------|------------|------|-------|------|--------|------|
| <b>Pohlaví</b>                   |            |      |       |      |        |      |
| Muži                             | 37         | 38,1 | 146   | 43,6 | 183    | 42,4 |
| Ženy                             | 60         | 61,9 | 184   | 55,8 | 244    | 57,1 |
| <b>ILAE klasifikace záchvatů</b> |            |      |       |      |        |      |
| Parciální                        | 60         | 61,9 | 242   | 73,3 | 302    | 70,7 |
| Generalizované                   | 34         | 35,1 | 71    | 21,5 | 105    | 24,6 |
| Neklasifikovatelné               | 3          | 3,1  | 17    | 5,2  | 20     | 4,7  |
| <b>Frekvence záchvatů</b>        |            |      |       |      |        |      |
| 2 a více let bez záchvatů        | 30         | 30,9 | 122   | 37,0 | 152    | 35,6 |
| 1 rok bez záchvatů               | 12         | 12,4 | 60    | 18,2 | 72     | 17,1 |
| < 12 záchvatů do roka            | 17         | 17,5 | 80    | 24,2 | 97     | 22,7 |
| ≥ 12 záchvatů do roka            | 38         | 39,2 | 68    | 20,6 | 106    | 24,8 |
| <b>Pracovní zařazení</b>         |            |      |       |      | 420†   |      |
| pracuje, studuje*                | 68         | 70,1 | 148   | 45,8 | 216    | 51,4 |
| nezaměstnaný                     | 8          | 8,2  | 20    | 6,2  | 28     | 6,7  |
| ID, CID*                         | 15         | 15,5 | 121   | 37,5 | 136    | 32,4 |
| SD                               | 6          | 6,2  | 34    | 10,5 | 40     | 9,5  |

CID, ID – částečný, plný invalidní důchod; SD – starobní důchod

\* signifikantní rozdíl mezi sledovanými centry ( $p < 0,001$ )

† Pracovní zařazení bylo hodnoceno u 420 pacientů, u zbývajících 7 pacientů tato informace chyběla v dokumentaci.

Tabulka 2. Frekvence záchvatů a počet užívaných antiepileptik ve vztahu k typu záchvatů

| <b>Kompenzovanost</b>     | Typ záchvatů |                |                    | Celkem pacientů |
|---------------------------|--------------|----------------|--------------------|-----------------|
|                           | parciální    | generalizované | neklasifikovatelné |                 |
| 2 a více let bez záchvatů | 96           | 51             | 5                  | 152             |
| 1 rok bez záchvatů        | 47           | 20             | 5                  | 72              |
| < 12 záchvatů do roka     | 79           | 15             | 3                  | 97              |
| ≥ 12 záchvatů do roka     | 80           | 19             | 7                  | 106             |
| <b>Počet užívaných AE</b> |              |                |                    |                 |
| Monoterapie AE            | 99           | 58             | 10                 | 167             |
| Dvojkombinace AE          | 123          | 35             | 4                  | 162             |
| 3 – 4 kombinace AE        | 80           | 12             | 6                  | 98              |
| Celkem pacientů           | 302          | 105            | 20                 | 427             |

### *Farmakoterapie*

V době sledování bylo na monoterapii AE 39,1 % pacientů (40,3 % pacientů ve FN HK, 35,1 % pacientů v CEE FTN), zhruba 60 % pacientů užívalo dvě a více AE (Tabulka 3). Průměrně připadalo 1,88 AE na pacienta.

Bez ohledu na monoterapii nebo polyterapii, nejvíce užívaným AE byl valproát (54,8 % všech pacientů), následoval karbamazepin (37,0 %) a lamotrigin (36,3 %). Zastoupení jednotlivých AE uvádí Tabulka 4. Ve FN HK byly častěji předepisovány valproát a primidon, v CEE FTN byla více užívána některá nová AE zejména topiramát, levetiracetam a pregabalin (Tabulka 4). V monoterapii pacienti nejčastěji užívali valproát (41,3 % ze všech pacientů na monoterapii, n = 167), dále pak lamotrigin (20,4 %) a karbamazepin (21,0 %). Pacienti s parciálními záchvaty v monoterapii (n = 99) užívali nejčastěji valproát (35 pacientů), karbamazepin (22 pacientů) nebo lamotrigin (20 pacientů). U pacientů s primárně generalizovanými záchvaty v monoterapii (n = 58) převažoval valproát (31 pacientů). Z dvojkombinací (n = 162 pacientů) se vyskytovaly zejména valproát + lamotrigin (24,1 %) a valproát + karbamazepin (19,8 %).

Tabulka 3. Počet (%) pacientů léčených monoterapií nebo kombinací antiepileptik a frekvence epileptických záchvatů

| <b>Kompenzovanost záchvatů</b> | <b>Počet současně užívaných antiepileptik</b> |            |           |          | Celkem |
|--------------------------------|---|------------|-----------|----------|--------|
|                                | <b>1</b>                                      | <b>2</b>   | <b>3</b>  | <b>4</b> |        |
| 2 a více let bez záchvatů      | 95  | 50         | 7         | 0        | 152    |
| 1 rok bez záchvatů             | 40  | 23         | 9         | 0        | 72     |
| < 12 záchvatů do roka          | 24  | 44         | 27        | 2        | 97     |
| ≥ 12 záchvatů do roka          | 8   | 45         | 38        | 15       | 106    |
| Celkem (%)                     | 167 (39,1)                                    | 162 (37,9) | 81 (19,0) | 17 (4,0) | 427    |

Tabulka 4. Zastoupení jednotlivých AE v terapii epileptických záchvatů

| AE              | CEE FTN | %    | FN HK | %    | Celkem | %    |
|-----------------|---------|------|-------|------|--------|------|
| Fenytoin        | 5       | 5,2  | 21    | 6,4  | 26     | 6,1  |
| Primidon*       | 4       | 4,1  | 44    | 13,3 | 48     | 11,2 |
| Klonazepam      | 8       | 8,3  | 16    | 4,8  | 24     | 5,6  |
| Karbamazepin    | 31      | 32,0 | 127   | 38,5 | 158    | 37,0 |
| Valproát**      | 34      | 35,1 | 200   | 60,6 | 234    | 54,8 |
| Lamotrigin      | 38      | 39,2 | 117   | 35,5 | 155    | 36,3 |
| Topiramát**     | 19      | 19,6 | 23    | 7,0  | 42     | 9,8  |
| Levetiracetam** | 27      | 27,8 | 38    | 11,5 | 65     | 15,2 |

Tabulka uvádí počet a procenta pacientů léčených daným AE bez ohledu na monoterapii či polyterapii.

Signifikantní rozdíl v předepsaných AE mezi jednotlivými pracovišti: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,001$

Fenobarbital, fenytoin v kombinaci s fenobarbitalem, ethosuximid, vigabatrin, tiagabin, sultiam, gabapentin a pregabalin byly předepsány u < 5 % pacientů.

Analyzovali jsme výběr antiepileptik ve vztahu k pohlaví ( $\chi^2$  – test) a věku pacientů (Mann-Whitney test). Věkový průměr pacientů užívajících fenytoin (54,5 let;  $p < 0,01$ ), primidon (49,0 let;  $p < 0,01$ ) a fenobarbital (56,5 let;  $p < 0,05$ ) byl signifikantně vyšší. Průměrná doba terapie epilepsie u pacientů užívajících tato AE dosahovala 32 let. Lamotrigin užívali častěji mladší pacienti (věkový průměr 36,2;  $p < 0,01$ ) a průměrná doba léčby epilepsie u těchto pacientů se pohybovala okolo 18 let. Zaznamenali jsme preferenci lamotriginu u žen (41,0 % žen vs. 30,1 % mužů;  $p < 0,05$ ). Naopak muži častěji užívali primidon (14,8 % mužů vs. 8,6 % žen;  $p < 0,05$ ), valproát (68,3 % mužů vs. 44,7 % žen;  $p < 0,001$ ) a levetiracetam (20,2 % mužů vs. 11,5 % žen;  $p < 0,01$ ).

## DISKUSE

Ve studii jsme analyzovali skupinu 427 pacientů s epilepsií léčených na dvou neurologických pracovištích v České republice (ve FN v Hradci Králové, v CEE FTN v Praze). Získaná data poskytují informace o aktuální farmakoterapii u pacientů s epilepsií na pracovištích vyššího typu.

Rozložení jednotlivých typů záchvatů v našem souboru bylo srovnatelné s údaji dalších epidemiologických studií. Jednoznačně převažovaly parciální záchvaty (70,7 %) nad generalizovanými (24,6 %). Ve studiích analyzujících soubory epileptiků obdobného věkového složení byl zaznamenán podíl parciálních záchvatů 55 – 83 %, podíl primárně generalizovaných záchvatů 6 – 32 % a neklasifikovatelné záchvaty mělo 8 – 20 % pacientů [16-19].

Téměř 60 % pacientů v našem souboru užívalo více než jedno AE. Na jednoho pacienta připadalo v průměru 1,88 AE. Uvádí se, že nasazení prvního AE bývá efektivní u 44 – 79 % pacientů [6,20,21]. Vyšší podíl pacientů na polyterapii v našem souboru souvisí s typem sledovaných pracovišť, která představují sekundární a terciární úroveň péče o pacienty s epilepsií a v analyzovaném souboru lze tedy předpokládat vyšší zastoupení obtížně léčitelných, resp. farmakorezistentních nemocných. Výsledky jsou v souladu i s epidemiologickou studií Deckerse, kde v nemocničních zařízeních bylo polyterapií AE léčeno 32 - 53 % (průměrně 40 % pacientů s polyterapií) a ve specializovaném epileptologickém centru to bylo až 65 % pacientů [20]. Otázkou zůstává, zda prospěch z užívání tří a více AE převyšuje rizika této terapie. Jak vyplývá z Tabulky 3, zhruba 30 % pacientů užívajících tři nebo čtyři AE ( $n = 98$ ) bylo jen částečně kompenzovaných, 54 % pacientů bylo nekompenzovaných s více než

12 záchvaty za rok. Polyterapie často vede k nadužívání AE, jsou užívány celkově vyšší dávky AE a stupňuje se riziko výskytu nežádoucích účinků [22].

Nejčastěji užívanými AE jak v monoterapii tak v kombinaci byly valproát, karbamazepin a lamotrigin. Jak bylo ukázáno v předešlých studiích, spotřeba AE typu hydantoinátů a barbiturátů v České republice značně poklesla [23,24]. V naší studii se vyskytoval ve větší míře primidon, ostatní AE z této skupiny byla předepisována omezeně. Stále více jsou předepisována nová AE, především lamotrigin, topiramát a levetiracetam.

Celkově lze říci, že výběr AE ve sledovaném souboru odpovídá současným doporučením a poznatkům o účinnosti a bezpečnosti jednotlivých AE [25,26]. Účinnost jmenovaných AE v terapii epileptických záchvatů je podle provedených studií srovnatelná. Výběr konkrétního AE závisí u daného pacienta kromě typu záchvatu na řadě dalších faktorů (polymorbidita, komedikace, věk, fertilní období u žen, těhotenství, kognitivní funkce, konkrétní epileptický syndrom, etiologie epilepsie) [25,26].

Při výběru AE u žen fertilního věku zohledňujeme především možný vliv AE na reprodukci, interakce s hormonální kontracepcí a riziko teratogenity. Podle dosavadních poznatků je riziko malformací plodu matek epileptiček nižší u monoterapie a relativně nízké u karbamazepinu (2-3 %) a lamotriginu (3 %). U valproátu se dokládá riziko vyšší (7 %), avšak závislé na denní dávce [27]. Podobně jako ve studii provedené v Belgii [28] byl ženám v našem souboru častěji předepisován lamotrigin, valproát naopak více užívali muži.

Kromě žen fertilního věku jsou nová antiepileptika dle literatury preferována v první volbě též u jiných skupin nemocných: senioři, nemocní s komorbiditou deprese (lamotrigin), s onemocněním ledvin (lamotrigin), jater (levetiracetam, lamotrigin, gabapentin, pregabalin), HIV pozitivní (lamotrigin, levetiracetam), terén polypragmzie (lamotrigin, levetiracetam, gabapentin) [29-32]. Nová AE, která mají méně lékových interakcí, jsou pro tyto pacienty vhodnější. Řada klasických AE patří do skupiny enzymových induktorů či inhibitorů a mohou tak ovlivňovat účinnost a bezpečnost jiných léčiv [10,33,34]. V našem souboru měla polovina pacientů kromě epilepsie ještě jiné onemocnění a tito pacienti užívali další léčiva. My jsme však až na lamotrigin nenašli souvislost mezi přítomností dalšího onemocnění a výběrem antiepileptika. Významně častěji byli léčeni lamotriginem (45,8 %) pacienti s psychiatrickým onemocněním oproti 34,0 % pacientům bez psychiatrické komorbidity ( $p < 0,05$ ). Pro sledování vlivu dalšího onemocnění na výběr AE by bylo vhodnější prospektivní sledování s přesným zaznamenáním diagnóz pacientů a všech užívaných léčiv.

Ve stáří jsou dle posledních doporučení vhodnou volbou pro iniciální terapii parciálních záchvatů lamotrigin a gabapentin, které jsou lépe tolerovány [25]. Naopak barbituráty a fenytoin nejsou u starších pacientů příliš vhodné zejména díky vyššímu výskytu kognitivních nežádoucích účinků a nevýhodnému farmakokinetickému profilu fenytoinu [35]. Karbamazepin vykazuje srovnatelnou účinnost jako lamotrigin a gabapentin, ale nežádoucí účinky jsou častější [36]. V naší studii ale byly fenytoin, primidon a fenobarbital užívány více staršími pacienty. Zřejmě to bude způsobeno tím, že počátek epilepsie těchto starších nemocných je v koincidenci s obdobím dostupnosti pouze výše uvedených klasických AE, ze kterých pak již nebyli převedeni.

Mezi sledovanými neurologickými pracovišti byly patrné významné rozdíly ve výběru léčiv a v použitých diagnostických metodách. V CEE FTN bylo MRI vyšetření provedeno téměř u všech pacientů. Ve FN HK toto vyšetření absolvovali přednostně hůře kompenzovaní pacienti. MRI hraje v diagnostice epileptických záchvatů velmi důležitou roli a zejména u pacientů s parciálními záchvaty může být zásadní pro odhalení přítomnosti a lokalizace strukturální mozkové léze. Podle současných doporučení pro diagnostiku a léčbu epilepsie by MRI vyšetření mělo být provedeno u všech pacientů s podezřením na epileptické záchvaty [37,38].

Zjištěná data poukazují na vysokou invalidizaci pacientů s epilepsií v našem souboru, která může souviset jak s obtížnou kompenzovaností onemocnění, tak s problémy v pracovním uplatnění těchto pacientů. Ze 136 pacientů s částečným nebo plným invalidním důchodem byla většina jen částečně kompenzovaných (27,9 %) nebo nekompenzovaných (44,9 %). V České republice pobírá částečný nebo plný invalidní důchod zhruba 0,5 milionu lidí [39]. Podíl pacientů s částečným nebo plným invalidním důchodem v našem souboru byl oproti ostatní populaci značně vyšší (32 %). Pro diskrepanci mezi počtem invalidizovaných a počtem nekompenzovaných pacientů u jednotlivých pracovišť (více nekompenzovaných v CEE FTN, ale více invalidních ve FN HK) nemáme jasné vysvětlení. Tato oblast vyžaduje provedení dalších analýz zejména se zaměřením na pracovní uplatnění pacientů s epilepsií a problémy s tím související. Jedním z možných důvodů je, že v Hradci Králové mají pacienti méně pracovních možností než v Praze. V CEE FTN navíc pracuje několik let sociální pracovnice zaměřená na problematiku lidí s epilepsií.

Jedním z limitů této studie je její retrospektivní charakter. Data byla získávána zpětně z lékařské dokumentace. V době sběru dat byla terapie u řady pacientů upravována, což může vést k nadhodnocení polyterapie v našem souboru. Způsob zadávání údajů o pacientech do nemocničních databází nebyl strukturovaný a jeho podoba často závisela na ošetřujícím lékaři. Některé údaje mohou chybět. CEE FTN a Poradna pro léčbu epilepsie FN HK představují vyšší úroveň péče o pacienty s epilepsií. Výsledky studie nelze jednoduše zobecnit na celou populaci epileptiků v České republice.

Výběr AE na sledovaných pracovištích koreluje se studii provedenými v dalších zemích a odpovídá současným poznatkům a doporučením pro terapii epileptických záchvatů. Relativně vysoký podíl pacientů s polyterapií pravděpodobně souvisí s typem sledovaných pracovišť. Mezi jednotlivými centry byly zaznamenány určité rozdíly ve výběru AE a také v použitých diagnostických metodách. Zajímavé by bylo srovnání s úrovní péče v neurologických ambulancích, které by poskytlo širší pohled na kvalitu péče o pacienty s epilepsií v České republice. Neméně zajímavé a důležité by pak bylo sledování ekonomických ukazatelů a vlivu správné diagnózy a terapie na průceschopnost a kvalitu života lidí s epilepsií.

#### LITERATURA:

1. Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpaa M. The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. *Eur J Neurol* 2005;12:245-53.
2. Sander JW, Shorvon SD. Epidemiology of the epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:433-43.
3. Prognosis of epilepsy in newly referred patients: a multicenter prospective study of the effects of monotherapy on the long-term course of epilepsy. Collaborative Group for the Study of Epilepsy. *Epilepsia* 1992;33:45-51.
4. Stephen LJ, Kelly K, Mohanraj R, Brodie MJ. Pharmacological outcomes in older people with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006;8:434-7.
5. Mohanraj R, Brodie MJ. Pharmacological outcomes in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005;6:382-7.
6. Kwan P, Brodie MJ. Effectiveness of first antiepileptic drug. *Epilepsia* 2001;42:1255-60.
7. French JA. Refractory epilepsy: clinical overview. *Epilepsia* 2007;48 Suppl 1:3-7.
8. Kwan P, Sander JW. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1376-81.



9. Hovorka J, Herman E, Nežádal T. Epilepsie a základy antiepileptické léčby - část 1. Diagnostika a léčba. *Psychiatrie pro praxi* 2004;3:123-30.
10. Bialer M. The pharmacokinetics and interactions of new antiepileptic drugs: an overview. *Ther Drug Monit* 2005;27:722-6.
11. LaRoche SM, Helmers SL. The new antiepileptic drugs: scientific review. *Jama* 2004;291:605-14.
12. Kwan P, Brodie MJ. Clinical trials of antiepileptic medications in newly diagnosed patients with epilepsy. *Neurology* 2003;60:S2-12.
13. Rektor I. Stará a nová antiepileptika u dospělých. *Neurologie pro praxi* 2002;2:76-81.
14. Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií I-VIII., in *Epistop*, Mediforum. 2004. p. 1-56.
15. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981;22:489-501.
16. Keranen T, Riekkinen PJ, Sillanpaa M. Incidence and prevalence of epilepsy in adults in eastern Finland. *Epilepsia* 1989;30:413-21.
17. Forsgren L. Prevalence of epilepsy in adults in northern Sweden. *Epilepsia* 1992;33:450-8.
18. de la Court A, Breteler MM, Meinardi H, Hauser WA, Hofman A. Prevalence of epilepsy in the elderly: the Rotterdam Study. *Epilepsia* 1996;37:141-7.
19. Oun A, Haldre S, Magi M. Prevalence of adult epilepsy in Estonia. *Epilepsy Res* 2003;52:233-42.
20. Deckers CL. Overtreatment in adults with epilepsy. *Epilepsy Res* 2002;52:43-52.
21. Lhatoo SD, Sander JW, Shorvon SD. The dynamics of drug treatment in epilepsy: an observational study in an unselected population based cohort with newly diagnosed epilepsy followed up prospectively over 11-14 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:632-7.
22. Perucca E, Kwan P. Overtreatment in epilepsy: how it occurs and how it can be avoided. *CNS Drugs* 2005;19:897-908.
23. Koristkova B, Grundmann M. [Consumption of antiepileptics in 1993-2004 using various methods]. *Ceska Slov Farm* 2006;55:18-23.
24. Tlusta E, Ulmanova D, Vitasek Z, Vlcek J. [Consumption of old and new antiepileptic drugs in the Czech Republic in 1999-2004]. *Ceska Slov Farm* 2007;56:37-41.
25. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006;47:1094-120.
26. French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs, II: Treatment of refractory epilepsy: report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2004;45:410-23.
27. Beghi E, Annegers JF. Pregnancy registries in epilepsy. *Epilepsia* 2001;42:1422-5.
28. Legros B, Boon P, Dejonghe P, Sadzot B, Van Rijckevorsel K, Schmedding E. Opinion of Belgian neurologists on antiepileptic drugs: Belgian Study on Epilepsy Treatment (BESET). *Acta Neurol Scand* 2007;115:97-103.
29. Karceski S, Morrell MJ, Carpenter D. Treatment of epilepsy in adults: expert opinion, 2005. *Epilepsy Behav* 2005;7 Suppl 1:S1-64; quiz S5-7.

30. Sajatovic M, Ramsay E, Nanry K, Thompson T. Lamotrigine therapy in elderly patients with epilepsy, bipolar disorder or dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007.
31. Lacerda G, Krummel T, Sabourdy C, Ryvlin P, Hirsch E. Optimizing therapy of seizures in patients with renal or hepatic dysfunction. *Neurology* 2006;67:S28-33.
32. Simpson DM, McArthur JC, Olney R, Clifford D, So Y, Ross D, et al. Lamotrigine for HIV-associated painful sensory neuropathies: a placebo-controlled trial. *Neurology* 2003;60:1508-14.
33. Patsalos PN, Froscher W, Pisani F, van Rijn CM. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia* 2002;43:365-85.
34. Kwan P, Brodie MJ. Combination therapy in epilepsy: when and what to use. *Drugs* 2006;66:1817-29.
35. Pugh MJ, Cramer J, Knoefel J, Charbonneau A, Mandell A, Kazis L, et al. Potentially inappropriate antiepileptic drugs for elderly patients with epilepsy. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:417-22.
36. Leppik IE. Epilepsy in the elderly. *Epilepsia* 2006;47 Suppl 1:65-70.
37. Trost LF, 3rd, Wender RC, Suter CC, Rosenberg JH, Brixner DI, Von Worley AM, et al. Management of epilepsy in adults. Diagnosis guidelines. *Postgrad Med* 2005;118:22-6.
38. Kuzniecky RI. Neuroimaging of epilepsy: therapeutic implications. *NeuroRx* 2005;2:384-93.
39. Český statistický úřad, 2007. Starobní a invalidní důchodci, 31. 12. 2006 (Zdroj MPSV ČR). [cited 2008 Jan 2]; Available from: URL: <http://www.czso.cz/csu/cizinci.nsf/tab/69002C93AB>

### **3.3 Reprezentativnost subjektů klinického hodnocení pro klinickou praxi**

Publikováno v: *Epilepsia* 2008. Vol 49(8): 1479-80 (Letter to editor)

Komentář

Účinnost nových AE před jejich uvedením do praxe je sledována v klinických studiích, kde je většinou nové AE podáváno jako přídatná terapie v kombinaci s dalšími AE u pacientů s refrakterními parciálními záchvaty. Pokud se zde prokáže účinnost a bezpečnost nového AE, je pak někdy nové AE zkoušeno i v monoterapii. Randomizované klinické studie (RCT) nepochybně poskytují důležité informace o účinnosti a bezpečnosti nových AE. Takto získané údaje však mohou být těžko zobecnitelné pro klinickou praxi. RCT probíhají za kontrolovaných předem definovaných podmínek, na selektované populaci pacientů a jen po omezeně krátkou dobu.<sup>67, 68</sup> Nízká variabilita zařazených pacientů a odlišná strategie léčby či zvolené dávkové schéma v RCT mohou do značné míry omezit extrapolaci dat z RCT na populaci pacientů v běžné klinické praxi.

Na rozdíly mezi výsledky RCT a běžnou klinickou praxí bylo již několikrát poukázáno. Knoester et al. ve své studii demonstrovali vyšší frekvenci vysazování lamotriginu u pacientů v klinické praxi ve srovnání s údaji z RCT.<sup>69</sup> Podobné diskrepance byly sledovány i u jiných skupin léčiv. U pacientů trpících depresí bylo ukázáno, že pouze 10 % z nich by splnilo kritéria pro zařazení do klinické studie.<sup>70, 71</sup> V některých klinických studiích u kardiovaskulárních léčiv bylo nižší zastoupení starších pacientů a také nižší nemocnost pacientů ve srovnání s běžnou populací nemocných.<sup>72, 73</sup>

Pokusili jsme se určit, jaká část pacientů s epilepsií léčených za podmínek běžné klinické praxe by splňovala kritéria pro zařazení do klinické studie. Skupinu pacientů tvořilo 432 epileptiků léčených na dvou neurologických klinikách. Byla využita data o pacientech získaná v rámci předešlé studie během sledování pacientů na dvou neurologických klinikách (viz 3.2). Provedli jsme rešerši kritérií pro zařazení pacientů do klinického hodnocení AE v databázi PubMed a Cochrane. Pro analýzu byly vybrány studie publikované v anglickém jazyce v období od roku 2002 do května 2007. Vyřazeny byly studie zahrnující pouze děti, pacienty s mentální retardací nebo omezené na některý specifický typ epileptických záchvatů jako např. Lennox-Gastautův syndrom, myoklonické záchvaty apod. Získali jsme tak 25 RCT. Dále byla posuzována kvalita těchto 25 studií metodou podle Jadada.<sup>74</sup> Studie, které získaly méně než dva body podle Jadadova skóre byly vyloučeny pro nedostatečnou kvalitu (n = 6). Ze zbývajících 19 RCT byl sestaven seznam kritérií, podle kterých byli pacienti zařazováni do příslušných studií. Kritéria nalezená ve více než polovině z 19 hodnocených RCT byla použita pro další hodnocení a zahrnovala: 1. Těhotenství a kojení; 2. Nedostatečnou frekvenci záchvatů (méně než jeden záchvat za měsíc); 3. Klinicky relevantní systémové onemocnění; 4. Současné užívání

kombinace více než 3 AE; 5. Progresivní neurologické onemocnění nebo onemocnění mozku, neoplasie, strukturální léze; 6. Psychiatrické onemocnění; 7. Užívání alkoholu nebo zneužívání jiných látek; 8. Užívání léčiv, která mohou interferovat s podávanou zkušební medikací, užívání léčiv ovlivňujících centrální nervový systém nebo léčiv v rámci jiné klinické studie (v intervalu menším než 30 dní před zařazením do studie).

Naše data neumožňovala hodnotit konkomitantní medikaci pacientů, protože tento údaj není standardně zaznamenáván neurology. Těhotenství a kojení také nemohlo být hodnoceno, tento údaj nebyl v předešlé farmakoepidemiologické studii sledován a data tohoto typu nebyla sbírána. Použili jsme tedy jen kritéria 2 – 7. Nejprve byla kritéria aplikována na celou skupinu pacientů (n = 432). Pacienti s kompenzovanými záchvaty by logicky neměli být zařazováni do klinického hodnocení. Proto jsme na závěr vybrali podskupinu pacientů s jedním a více záchvaty za měsíc (n = 106) a sledovali, jaká část z nich by splnila kritéria pro zařazení do RCT.

Výsledky studie ukazují podíl pacientů, který by byl vyloučen pro nízkou frekvenci záchvatů (76 %), pro přítomnost dalšího onemocnění (51 %) nebo díky užívání kombinace tří a více AE (23 %). Po postupné aplikaci vyřazovacích kritérií na celou skupinu epileptiků zůstalo pouhých 9 % pacientů, kteří by splnili kritéria pro zařazení do klinické studie. Při použití stejného postupu na podskupinu pacientů s jedním a více záchvaty za měsíc by kritéria pro zařazení splnilo 36 % pacientů. Tento nízký podíl pacientů potvrzuje fakt, že klinické studie hodnotí jen malé procento těch, kteří jsou pak daným antiepileptikem léčeni v klinické praxi. Vyřazení pacientů na základě přítomnosti systémového nebo psychiatrického onemocnění limituje extrapolaci výsledků RCT na populaci pacientů léčených v klinické praxi. Pacienti s dobře kontrolovanými záchvaty by jistě neměli být zahrnováni do RCT a jejich léčba by takto neměla být měněna. Nicméně RCT někdy záměrně zařazují pacienty s vysokou frekvencí záchvatů, kdy se tak snadněji prokáže lepší účinnost AE v potlačení záchvatů proti placebo. V klinické praxi tento rozdíl již nemusí být tak významný.

Pokud by ve studii byla hodnocena další současně užívaná léčiva a těhotenství a kojení, pravděpodobně by bylo vyloučeno ještě více pacientů. Údaje o dalších onemocněních pacientů mohou být podhodnocené, protože vycházejí ze zdravotní dokumentace a ne z přímého vyšetřování pacientů. Navíc podíl pacientů, kteří nemohou být zařazení do RCT díky přítomnosti dalšího onemocnění, bude záviset na striktnosti diagnostických procedur dané klinické studie.

Je zřejmé, že účinnost AE sledovaná v klinických studiích na pacientech se specifickým klinickým profilem se může lišit od účinnosti pozorované za podmínek běžné klinické praxe. Retrospektivní populační studie hodnotící účinnost lamotriginu ukázala, že některé charakteristiky pacientů jako frekvence záchvatů při zařazení do studie a počet užívaných AE mohou významně ovlivnit efektivitu lamotriginu.<sup>75</sup> Některá z používaných

vyřazovacích kritérií jsou nezbytná. Těhotné a kojící ženy nelze zahrnovat do klinického zkoušení, stejně tak není racionální ani etické měnit medikaci u kompenzovaných pacientů. Sporná už jsou taková kritéria jako přítomnost různých onemocnění, zvláště u pacientů s epilepsií, kde se dokládá vyšší frekvence některých komorbidit jako jsou např. deprese, psychózy a další onemocnění. Rozdílný profil pacientů v RCT pak může způsobit odlišnou účinnost AE po jeho zavedení do praxe ve srovnání s účinností pozorovanou v RCT. Randomizované klinické studie přináší podstatné informace o účinnosti a bezpečnosti nových látek. Je třeba si však uvědomit, že takto získaná informace má své limity a nelze ji vztáhnout na celou populaci pacientů v běžné praxi. Observační postmarketingové studie zde plní důležitou roli v doplnění informací o účinnosti a bezpečnosti léčiv získaných v RCT.



- Fourth Workshop on the Neurobiology of Epilepsy (WONOEP IV). Adare, Ireland, 26-28 June 1997. (1998) *Epilepsy Res Suppl* 32:S1-S332
- Brain plasticity and epilepsy. Papers presented at the 5th Workshop on the Neurobiology of Epilepsy (WONOEP V). Cesky Krumlov, Czech Republic. September 8-10, 1999. (2004) *Epilepsia* 41(Suppl 6):S1-S205.
- Proceedings and abstracts from the 7th Workshop on the Neurobiology of Epilepsy (WONOEP VII). Ericeira, Portugal, October 7-11, 2003. (2005) *Epilepsia*. 46(Suppl 5):S1-S207.
- Proceedings of the 8th Workshop on the Neurobiology of Epilepsy (WONOEP VIII), Villiers-le-Mahieu, France, August 24-26, 2005. (2007) *Epilepsia*. 48(Suppl 5):S1-S167.

## LETTERS/COMMENTARY

### Clinical relevance of patients with epilepsy included in clinical trials

To the Editors:

Although randomized clinical trials provide useful information about efficacy and tolerability of new antiepileptic drugs (AEDs), the external validity or generalizability of their results can be limited as they are usually conducted in protocol-restricted patient populations using fixed study designs and dosing schedules for short treatment periods (Walker & Sander, 1997; Ben-Menachem, 2005; Gilliam, 2005).

We aimed to assess how many patients with epilepsy in clinical practice would qualify for a standard efficacy AED trial after application of common exclusion criteria. We examined all efficacy studies with AEDs published in the period from 2002 to May 2007 and found the following common exclusion criteria: (1) pregnancy or breast-feeding; (2) insufficient seizure frequency (<1 seizure per month); (3) clinically relevant systemic illness (e.g., heart, renal, or hepatic disease); (4) concomitant use of three or more AEDs; (5) progressive neurological or cerebral disease, neoplasia, or structural lesion; (6) presence of a psychiatric disorder; and (7) alcohol or drug abuse.

A total of 432 adult patients with epilepsy attending two neurology clinics in the Czech Republic represented the clinical practice cohort. Information was retrieved from medical records. Three-quarters (76%) of patients had a too low seizure frequency (less than one seizure per month) to be eligible for inclusion in a clinical trial. Half of the study population (51%) was evaluated as having clinically relevant comorbidity for exclusion from a clinical trial; 21% of patients had a neurological comorbidity, 19% had a psychiatric disorder, and 23% suffered from relevant systemic illnesses (many patients had a combination of comorbidities). Twenty-three percent of the patients used a combination of three or more AEDs. When the exclusion criteria were sub-

sequently applied to the whole group of patients, only 9% of patients would qualify for a standard AED trial. When we applied the criteria to the subgroup of patients with one or more seizures per month (n = 106), still only 36% of these patients would be eligible for entering a clinical efficacy study.

As the prevalence of many common psychiatric and somatic conditions is high in adults with epilepsy (Gaitatzis et al., 2004; Strine et al., 2005; Tellez-Zenteno et al., 2005), exclusion of patients with comorbidity limits the possibility to extrapolate the results of clinical trials to real-world clinical practice. A history or presence of comorbidity alone would already render half of the patients in our total cohort not eligible for inclusion in a trial. Furthermore, this criterion would exclude 65% of patients with recurrent partial seizures.

In conclusion, our findings show that the efficacy trials in epilepsy tend to evaluate only a small subset of patients with a specific clinical profile that is not representative for day-to-day clinical practice. Evidence from clinical trials provides only partial information on the effectiveness of AEDs in real clinical practice and therefore observational research within the setting of daily clinical practice is necessary to complement the results of clinical trials.

Eva Tlusta<sup>1,2</sup>  
eva.tlusta@faf.cuni.cz  
Kim B. Handoko<sup>2</sup>  
Marian Majoie<sup>3</sup>  
Toine C.G. Egberts<sup>2,4</sup>  
Jiri Vlcek<sup>1</sup>  
Eibert R. Heerdink<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Social and Clinical Pharmacy  
Faculty of Pharmacy, Charles University in Prague  
Prague, Czech Republic

<sup>2</sup>Division of Pharmacoepidemiology  
and Pharmacotherapy  
Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences

Utrecht University, Utrecht, The Netherlands

<sup>3</sup>Department of Neurology  
Epilepsy Centre Kempenhaeghe  
Heeze, The Netherlands

<sup>4</sup>Department of Clinical Pharmacy  
University Medical Center Utrecht  
Utrecht, The Netherlands

## REFERENCES

- Ben-Menachem E. (2005). Data from regulatory studies: what do they tell? What don't they tell? *Acta Neurol Scand* 112(Suppl. 181):21-25.
- Gaitatzis A, Carroll K, Majeed A, Sander JW. (2004). The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. *Epilepsia* 45:1613-1622.

Gilliam FG. (2005). Epilepsy—success in clinical practice: translating trials to practice. *Eur J Neurol* 12(Suppl. 4):22–29.

Strine TW, Kobau R, Chapman DP, Thurman DJ, Price P, Balluz LS. (2005). Psychological distress, comorbidities, and health behaviors among U.S. adults with seizures: results from the 2002 National Health Interview Survey. *Epilepsia* 46:1133–1139.

Tellez-Zenteno JF, Matijevic S, Wiebe S. (2005). Somatic comorbidity of epilepsy in the general population in Canada. *Epilepsia* 46:1955–1962.

Walker MC, Sander JW. (1997). Difficulties in extrapolating from clinical trial data to clinical practice: the case of antiepileptic drugs. *Neurology* 49:333–337.

**Is epilepsy surgery utilized to its full extent?**

To the Editors:

In 2001, Engel stated that surgery in patients with drug-resistant focal epilepsy is one of the most neglected successful treatments worldwide (Engel, 2001). Guidelines advise screening for epilepsy surgery in patients with persistent seizures after 2 years of medical treatment, when two or three first-line antiepileptic drugs have failed (Engel et al., 2003; Karceski et al., 2005; Van Donseelaar & Carpay, 2006). Six years later, we investigated whether epilepsy surgery is still underutilized and, if so, why.

From a general, nonacademic hospital and a tertiary epilepsy clinic in The Netherlands, we collected a random sample of all adult patients who were not seizure free despite medical treatment (Fig. 1). The files of the patients not referred for presurgical work-up were evaluated by a panel of two independent experienced epileptologists

who determined whether the patients were correctly not referred, whether they were potential candidates for work-up but additional diagnostic tests (e.g., MRI according to special epilepsy protocol or video EEG monitoring) were indicated, or whether they were straightforward true candidates.

Results are presented in Fig. 1. In the general hospital, 31 of the 427 evaluated patients were not referred for presurgical work-up, although they should have been according to the guidelines, while seven patients were correctly referred. In tertiary care, this distribution was 42 of 160 patients not referred and 15 referred. The expert panel concluded that of the 73 (31 + 42) nonreferred intractable patients, four (two from secondary and two from tertiary care) were true candidates for presurgical work-up and 12 (eight from secondary and four from tertiary care) were potential candidates pending further testing. In total, there were 16 incorrectly nonreferred patients.

In secondary care, 10 additional (two true and eight potential) candidates were incorrectly not referred, which means that the referral rate should have been 1.3  $([7 + 2]/7)$  to 2.4  $([7 + 2 + 8]/7)$  times higher than currently. In tertiary care, six additional (two true and four potential) candidates were eligible for referral, leading to a 1.1  $([15 + 2]/15)$  to 1.4  $([15 + 2 + 4]/15)$  times higher referral rate. Overall, instead of 22 patients, at least 26  $(22 + 4)$  and at the most 38  $(22 + 4 + 12)$  of 587 evaluated patients should have been referred—that is, 4–6% of the outpatient epilepsy patients. This rate is slightly higher than the 3% Lathoo et al. estimated for the United Kingdom (Lathoo et al., 2003).

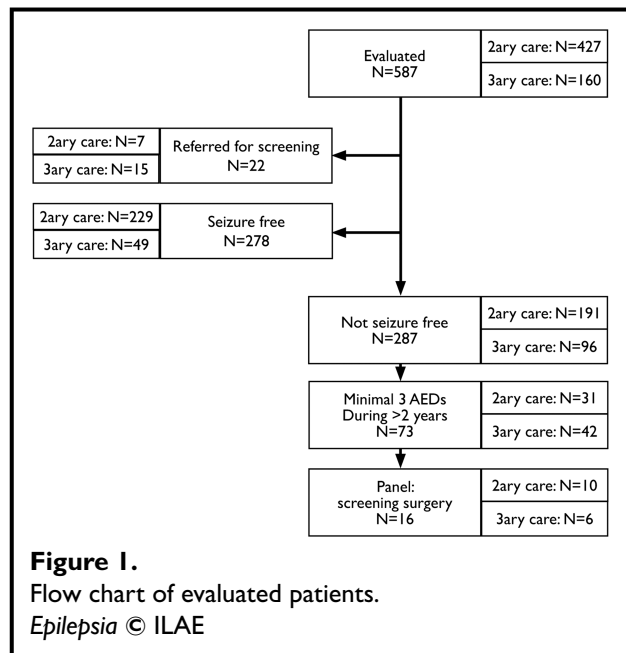
In the 16 nonreferred patients, mean time since failure of a third drug was 5.7 years (median = 4.3; range = 0.3–19.6). When asked, caring neurologists gave as a main reason for not referring that they considered the seizure burden as low. Some secondary care patients had been referred to a tertiary care clinic, but in tertiary care the possibility for presurgical work-up was not raised.

In conclusion, physicians in secondary and tertiary care do not sufficiently adhere to guidelines for referral to presurgical work-up. We believe that better use of available noninvasive diagnostic facilities should be encouraged, so as to facilitate appropriate referral to presurgical work-up.

**ACKNOWLEDGMENT**

This study was supported by a grant from the Dutch College of Health Insurers (CVZ). The study sponsor had no involvement in the study design; in the collection, analysis, and interpretation of the data; in the writing of the report; and in the decision to submit the paper for publication.

Conflict of interest: The authors confirm that they have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines. In addition, the authors report no conflicts of interest.



## 4. SLEDOVÁNÍ SPOTŘEBY ANTIEPILEPTIK

### 4.1 Teoretická část

Cílem sledování spotřeby léčiv je poskytnout podklady pro zlepšení farmakoterapie a racionální užívání léčiv. Dle Světové zdravotnické organizace (WHO) je spotřeba léčiv charakterizována jako marketing, distribuce, předepisování a užití léků ve společnosti. Vyjadřuje expozici léku ve vztahu k určité populační skupině, v určitém časovém období a socioekonomickém prostředí. Výsledky studií spotřeb jsou využívány v celé řadě zdravotnických i ekonomických oborů.<sup>76</sup>

Sledování spotřeb léčiv se začalo jako vědní obor rozvíjet v druhé polovině minulého století a v roce 1969 vznikla skupina pro sledování spotřeb léčiv – Drug Utilization Research Group (DURG). Její evropská větev – EURO-DURG pak byla ustanovena v roce 1994. Pro sjednocení metodiky spotřeb léčiv a umožnění vzájemného srovnávání výsledků byl vytvořen jednotný mezinárodní systém klasifikace léčiv – anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace (ATC). Zároveň byla zavedena tzv. definovaná denní dávka (DDD) jako jednotka spotřeby léčiv.<sup>77</sup> Za stanovení hodnot DDD a zařazení léčiv do systému ATC stejně tak jako za roční aktualizace tohoto systému zodpovídá WHO Collaborating Centre for Drug Statistics and Methodology (Spolupracující centrum v Oslu).

Klasifikace léčiv dle ATC systému umožňuje třídění léčiv na základě toho, jaký anatomický systém ovlivňují, dále podle terapeutických a chemických vlastností léčiva. Každému léčivu je v ATC klasifikaci přiřazen kód, který má 5 úrovní. Spotřeba pak může být vyjádřena strukturovaně na jednotlivých úrovních ATC. ATC/DDD systém je pravidelně v ročních intervalech aktualizován. Při prezentování výsledků je pak potřeba uvést buď použitou verzi ATC/DDD indexu (dostupné volně na stránkách WHO Collaborating Centre<sup>78</sup>) nebo alespoň hodnoty DDD, které byly použity při výpočtu.

#### **Vyjadřování spotřeb léčiv**

Spotřeba léčiv obecně může být vyjádřena v různých jednotkách – hmotnost léčiva, počet balení, na základě finančních ukazatelů apod. V České republice stejně jako v řadě dalších zemí se využívá při hodnocení spotřeby léčiv právě systém ATC/DDD, který byl doporučen Světovou zdravotnickou organizací. Spotřeba léčiv je pak vyjadřována počtem definovaných denních dávek (DDD) resp. počtem DDD na tisíc individuí (obyvatel) na den (DDD/TID). Definovaná denní dávka je průměrná denní udržovací dávka pro dospělého člověka v hlavní indikaci. Spotřeba DDD/1000 obyvatel/den udává teoretickou část populace, která je exponována danému léčivu v určitém časovém období. Ve zdravotnickém zařízení je pak spotřeba vyjadřována jako počet DDD na 100 ošetřovacích dnů.



Výhodou používání DDD jako jednotky spotřeby je, že umožňuje:

- porovnávat spotřebu jednotlivých léčiv bez ohledu na lékovou formu a velikost balení;
- sledovat spotřebu léčiv v rámci jedné farmakoterapeutické skupiny a porovnávat ji se spotřebou jiné farmakoterapeutické skupiny;
- srovnávání spotřeby léčiv mezi územními celky;
- sledovat změny v čase a trendy ve spotřebě léčiv.

DDD však neumožňuje zachytit specifika při podávání léčiva ve více indikacích a v různých dávkách. Je třeba mít na paměti, že DDD je hodnota stanovená na základě literárních údajů a neznamena doporučenou nebo aktuálně užívanou dávku. K nepřesnostem dochází, pokud se např. DDD značně liší od skutečně předepisované denní dávky (PDD). U léčiv podávaných dětem může docházet k podhodnocení velikosti exponované populace v důsledku nižších PDD.<sup>76</sup>

Spotřeba léčiv ve finančním vyjádření umožňuje odhad výdajů za léky. Pro sledování expozice je nevhodná. Změny cen, fluktuace měny, rozdílné ceny přípravků zkreslují objem spotřeby a komplikují dlouhodobé sledování. Také mezinárodní srovnávání je obtížné díky rozdílným cenám a kolísání měny. Vyčíslení nákladů za léky je často doplněno údajem o počtu balení. Využití tohoto ukazatele však může být také problematické a má nižší výpovědní hodnotu než DDD. Látka s nižší účinností zaujme zdánlivě větší podíl v celkovém hodnocení objemu léků, přípravků o nižší síle může vykazovat vyšší spotřebu než přípravky silnější apod.<sup>77</sup>

### **Zdroje dat pro sledování spotřeby léčiv**

Pro analýzy spotřeb jsou výhodné takové zdroje informací, které existují ve formě databáze, jsou validní, dostupné a obsahují ještě další údaje především o pacientovi (diagnózu, demografické údaje), o předepisujícím lékaři a o poskytnuté péči (laboratorní vyšetření apod.). V České republice v současnosti existuje několik typů databází obsahujících údaje o spotřebě léčiv.<sup>76</sup>

- databáze Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL);
- databáze zdravotních pojišťoven;
- databáze veřejných a nemocničních lékáren;
- nemocniční informační systémy;
- databáze ambulantních zařízení lékařů (zdravotní dokumentace).

Jednotlivé databáze se vzájemně liší dostupností, validitou, obsaženými informacemi a podle toho je potřeba s nimi pracovat např. při volbě denominátora pro výpočet relativní spotřeby a zohlednit zvolený typ databáze při interpretaci výsledků.

## **4.2 Sledování spotřeby starších a nových antiepileptik v České republice v období 1999 – 2004**

Publikováno v: Česká a slovenská farmacie 2007; 56: 37 – 41. (originální práce)

Komentář

Ve studii byla využita databáze Zaměstnanecké pojišťovny Škoda (ZPŠ) Mladá Boleslav. Pojišťovny vytvářejí databáze se záznamy všech léčivých přípravků, které byly uhrazeny jejich pojištěncům ze zdravotního pojištění. Kromě názvu předepsaného léčivého přípravku zde najdeme velikost a počet balení, kód SÚKL, ATC kód, datum výdeje léčiva, rodné číslo pojištěnce (dnes se již označuje jako identifikační číslo), identifikační číslo lékaře a velikost úhrady. Z databází pojišťoven lze získat cenné údaje nejen o spotřebě jednotlivých skupin léčiv, ale i o preskripci jednotlivých lékařů jednotlivým pacientům a jsou tak významným zdrojem informací pro podporu racionálního užívání léčiv. Dostupnost těchto databází je však omezená, protože jsou majetkem zdravotních pojišťoven. Nezbytným předpokladem pro poskytnutí takové databáze je zaslepení osobních údajů.

Z databáze byly získány údaje o všech předepsaných léčivech ze skupiny antiepileptik (kód ATC: N03A) v období 1999 - 2004. Spotřeba AE byla hodnocena pomocí ATC/DDD metodologie a vyjádřena v počtech definovaných denních dávek (DDD) na 1000 pojištěnců na den (DDD/TID). Náklady byly vyjádřeny jako celkové náklady na antiepileptika vydané pojišťovnou za sledované období.

Sledovali jsme jednak celkovou spotřebu AE v období 1999 - 2004. Dále byla hodnocena spotřeba s rozlišením starších AE a nových AE, uvedených na trh po roce 1989. Starší, někdy označovaná jako „klasická“ antiepileptika, zahrnují antiepileptika 1. a 2. generace. Nová AE se pak řadí do třetí generace AE. V současné době se však dělení AE podle generací příliš nedoporučuje a nejčastěji se setkáváme s dělením na „klasická“ a „nová“ AE.

Výsledky studie ukazují nárůst spotřeby AE ve sledovaném období ze 4,5 DDD/TID na 5,8 DDD/TID. Náklady se za tuto dobu ztrojnásobily. Na zjištěném zvýšení spotřeby se nejvíce podílel nárůst v předepisování nových AE, zejména gabapentinu, lamotriginu a topiramátu. Nejvíce předepisovanými AE byly valproát a karbamazepin.

Databáze zdravotní pojišťovny neobsahuje údaje o diagnóze, v některých případech tak AE mohlo být předepsáno na jiné onemocnění, než jsou epileptické záchvaty. Pravděpodobně se to týká hlavně gabapentinu, ale i lamotriginu, valproátu, karbamazepinu a klonazepamu.

V článku jsou diskutovány rozdíly ve výsledcích studií spotřeb, kde byly využity různé zdroje dat pro výpočet spotřeby. Na závěr je poskytnuto srovnání spotřeby AE mezi Českou republikou, Austrálií, Skandinávií a Nizozemím.

# Sledování spotřeby starších a nových antiepileptik v České republice v období 1999–2004

TLUSTÁ E., ULMANOVÁ D.<sup>1</sup>, VITÁSEK Z.<sup>1</sup>, VLČEK J.

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra sociální a klinické farmacie

<sup>1</sup>Zaměstnanecská pojišťovna Škoda, Mladá Boleslav

Došlo: 11. prosince 2006 / Přijato: 12. prosince 2006

## SOUHRN

### Sledování spotřeby starších a nových antiepileptik v České republice v období 1999–2004

Byla sledována spotřeba antiepileptik (AEDs) v České republice v letech 1999–2004 s využitím databáze Zaměstnanecské pojišťovny Škoda, Mladá Boleslav. Data vycházejí z receptů vydaných v lékárně a hrazených touto pojišťovnou. Spotřeby AED byly hodnoceny pomocí ATC/DDD metodologie na 4., resp. 5. úrovni ATC klasifikace a vyjádřeny v počtech definovaných denních dávek (DDD) na 1000 pojištěnců na den (DDD/TID). Ve sledovaném období se celková spotřeba AED zvýšila na 130 %, z toho 76 % nárůstu tvoří nová antiepileptika. Nejužívanější skupinu AEDs představují deriváty karboxamidu (karbamazepin), druhou nejužívanější skupinou jsou deriváty mastných kyselin (valproát). To koreluje se současnými doporučeními, kdy karbamazepin a valproát jsou léky první volby v terapii epilepsie. Spotřeba barbiturátů dlouhodobě klesá. Hydantoiny, kdysi u nás nejužívanější skupina AEDs, na počátku sledovaného období představovaly třetí nejužívanější skupinu, v roce 2004 už stojí na pátém místě a jejich spotřeba stále klesá. Z novějších AEDs byly nejčastěji předepisovány lamotrigin, gabapentin a topiramát. Celkové náklady na AEDs se za toto období ztrojnásobily; 84,5 % tohoto nárůstu připadá na nová antiepileptika. Výsledky spotřeb sledují stejný trend jako v dalších studiích, provedených u nás i v zahraničí, celková spotřeba AEDs u ZPŠ je však o něco nižší a můžeme sledovat poměrně rychlý přechod na novější látky.

**Klíčová slova:** antiepileptika – ATC/DDD – spotřeba léčiv

Čes. slov. Farm., 2007; 56, 37–41

## SUMMARY

### Consumption of old and new antiepileptic drugs in the Czech Republic in 1999–2004

Trends in antiepileptic drug (AEDs) consumption in the period from 1999 to 2004 in the Czech Republic were assessed in this study. The data from extramurally prescribed, reimbursed AEDs were obtained from the Czech Health Insurance Company Škoda Mladá Boleslav. The AEDs utilization was assessed according to ATC/DDD methodology on the fourth and fifth level of the ATC classification and expressed as the number of defined daily doses per 1000 insured per day (DDD/TID). During the study period, the AEDs consumption increased by 130 %; 76 % of which consisted of new AEDs. The most frequently prescribed drugs were carbamazepine and valproate. It correlates well with recent guidelines, where carbamazepine and valproate are licensed as the first line therapy in the treatment of epilepsy. The utilization of barbiturates and hydantoines is decreasing. Gabapentin, lamotrigine and topiramate were the most frequently prescribed new AEDs. The total cost of AEDs increased three times, 84.5 % of this increase accounted for new AEDs. The outcomes are in agreement with current recommendations. The

#### Adresa pro korespondenci:

Mgr. Eva Tlustá  
Katedra sociální a klinické farmacie FaF UK  
Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové  
e-mail: eva.tlusta@faf.cuni.cz

AEDs consumption follows trends similar to those in other countries with a fast shift to new antiepileptic drugs.

**Key words:** antiepileptic drugs – ATC-DDD methodology – drug utilization

Čes. slov. Farm., 2007; 56, 37–41

Má

## Úvod

Epilepsie je chronické neurologické onemocnění charakterizované opakujícími se ničím neprovokovanými záchvaty <sup>1)</sup>. Prevalence epilepsie se pohybuje okolo 0,5–1 %. Nejvyšší incidence epilepsie je popisována v prvním roce života, v dospělosti klesá zhruba na 20–30 případů z 1000 a po 60. roce života opět narůstá <sup>2)</sup>. Farmakologická léčba představuje hlavní způsob léčby epilepsie. Před rokem 1990 byl výběr antiepileptik omezen na fenobarbital, fenytoin, primidon, karbamazepin a valproát. Po roce 1990 vstoupila do klinické praxe řada nových antiepileptik (ang. antiepileptic drugs, AEDs). Antiepileptická účinnost starších a nových antiepileptik je srovnatelná. Výhodou „klasických“ antikonvulziv je dlouhodobá zkušenost s jejich používáním a nižší cena. Nová AEDs jsou lépe tolerována, mají většinou méně nežádoucích účinků, interakcí a liší se svými mechanismy účinku, takže lék může být účinný i u pacientů, kde předchozí AED selhalo <sup>3)</sup>. Nová AEDs byla primárně indikována jako přidatná terapie, v současnosti jsou některá z nich (lamotrigin, gabapentin, topiramát, oxkarbazepin, vigabatrin) používána i v monoterapii <sup>4)</sup>. Jejich hlavní nevýhodou je vyšší cena a relativně krátká doba používání <sup>5, 6)</sup>. Starší a zejména nová AEDs jsou využívána i v dalších indikacích, jako je profylaxe a terapie migrény (topiramát), terapie neuralgií a neuropatických bolestí (gabapentin, pregabalin), či v psychiatrii jako stabilizátory nálady (lamotrigin) a nově též při terapii generalizované úzkostné poruchy (pregabalin). Pro některá nová antiepileptika se začíná používat výraz neuromodulační léčiva, protože jejich klinické využití je a pravděpodobně v blízké budoucnosti bude daleko širší než v epileptologii.

Cílem této práce bylo analyzovat spotřebu antiepileptik v České republice v letech 1999–2004 s využitím databáze Zaměstnanecké pojišťovny Škoda (ZPŠ), Mladá Boleslav a sledovat používání nových AEDs.

Spotřeba léčiv vyjadřuje expozici léku ve vztahu k určité populační skupině, v určitém časovém období a v určitém socioekonomickém prostředí. Spotřebu ovlivňují jak farmakologické (potřeba podle zdravotního stavu a prevalence onemocnění), tak nefarmakologické (behaviorální, ekonomické) faktory <sup>7)</sup>. Vhodným nástrojem ke sledování spotřeby léčiv je ATC/DDD systém doporučený Světovou zdravotnickou organizací, kde jsou léčiva tříděna na základě hlavní indikace a každému léčivu přiřazen kód, který má 5 úrovní <sup>8)</sup>. ATC/DDD metodologie umožňuje srovnávání spotřeby léčiv na národní i mezinárodní úrovni.

## POKUSNÁ ČÁST

Údaje o spotřebách antiepileptik byly získány z databáze individuálních dat pojištěnců ZPŠ. Data byla zaslupena umělým rodným číslem tak, aby bylo možno identifikovat u každého jednotlivce pouze pohlaví a věk. Databáze obsahuje informace o léčivech předepsaných pojištěncům na lékařský předpis a vyzvednutých v lékárně. Zahrnuje přibližně 130 tisíc pojištěnců, což je asi 1,25 % obyvatel České republiky. Z databáze byly získány údaje o všech předepsaných léčivech ze skupiny antiepileptik (kód ATC: N03A) v období od roku 1999 do roku 2004. Informace o předepsaném léčivu zahrnuje kód SÚKL, název přípravku, ATC kód, počet balení, datum výdeje léčiva, rodné číslo pacienta, identifikační číslo lékaře a velikost úhrady. Fenobarbital, primidon, fenytoin, mefenytoin, etosuximid, sultiam, karbamazepin, valproát a klonazepam patří mezi starší, klasická AEDs (někdy označována jako antiepileptika 1. a 2. generace). Vigabatrin, felbamát, lamotrigin, oxkarbazepin, gabapentin, topiramát, tiagabin, levetiracetam, zonisamid a pregabalin představují nová antiepileptika uvedená na trh po roce

Tab. 1. Starší a nová antiepileptika registrovaná v České republice

| Název                                    | ATC kód | DDD (mg) <sup>a</sup> |
|--|---------|-----------------------|
| <i>starší (klasická) AEDs</i>            |         |                       |
| fenobarbital                             | N03AA02 | 100                   |
| fenytoin                                 | N03AB02 | 300                   |
| mefenytoin <sup>b</sup>                  | N03AB04 | 400                   |
| karbamazepin                             | N03AF01 | 1000                  |
| valproát                                 | N03AG01 | 1500                  |
| fenytoin, kombinace                      | N03AB52 | 3 tbl=6,67            |
| primidon                                 | N03AA03 | 1250                  |
| etosuximid                               | N03AD01 | 1250                  |
| sultiam                                  | N03AX03 | 400                   |
| klonazepam                               | N03AE01 | 8                     |
| <i>nová AEDs (zavedená po roce 1989)</i> |         |                       |
| vigabatrin                               | N03AG04 | 2000                  |
| felbamát                                 | N03AX10 | 2400                  |
| lamotrigin                               | N03AX09 | 300                   |
| gabapentin                               | N03AX12 | 1800                  |
| topiramát                                | N03AX11 | 300                   |
| tiagabin                                 | N03AG06 | 30                    |
| levetiracetam                            | N03AX14 | 2000                  |
| pregabalin                               | N03AX16 | 300                   |

<sup>a</sup> AISLP 5/2006, ATC/DDD Index 2005

<sup>b</sup> Mefenytoin v současné době již není na českém trhu, v naší databázi se objevil do roku 2002. Felbamát není registrovaný v České republice.

Nová AEDs jsou řazena chronologicky podle toho, jak byla uváděna na trh.

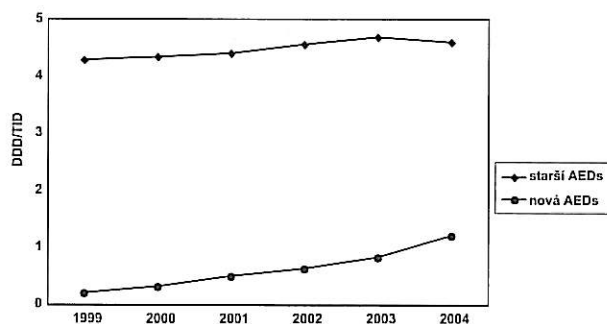
1989 (tab. 1). Felbamát v současné době není registrován v České republice.

Spotřeba AEDs byla hodnocena pomocí ATC/DDD metodologie a vyjádřena v počtech definovaných denních dávek (DDD) na 1000 pojištěnců na den (DDD/TID). DDD představuje udržovací denní dávku v hlavní indikaci pro dospělého člověka<sup>8)</sup>. Náklady byly vyjádřeny jako celkové náklady na antiepileptika vydané pojišťovnou za sledované období.

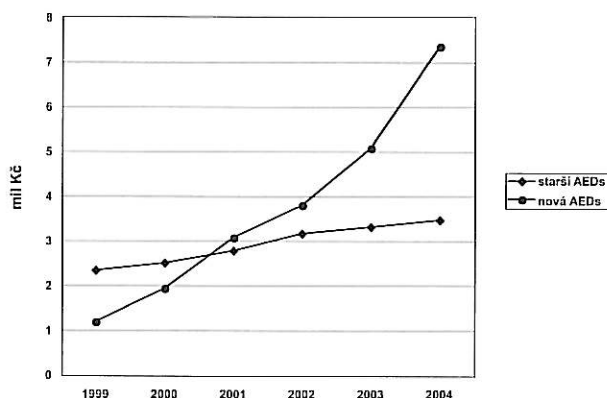
## VÝSLEDKY

Celková spotřeba AEDs se od roku 1999 do roku 2004 zvýšila z 4,5 DDD/TID na 5,8 DDD/TID. Spotřebu jednotlivých antiepileptik znázorňuje tabulka 2. Nejčastěji předepisovanými AEDs byly karbamazepin a valproát. Spotřeba derivátů hydantoinu (monokomponentní fenytoin a fixní kombinace fenytoinu s fenobarbitalem), kdysi nejužívanějších antiepileptik, klesla z 0,91 DDD/TID na 0,51 DDD/TID v roce 2004. Fenytoin byl ještě v roce 1999 třetím nejužívanějším antiepileptikem, v roce 2004 stojí až na 6. místě. Spotřeba barbiturátů dlouhodobě klesá. Byl zaznamenán nárůst ve spotřebě klonazepamu. Spotřeba etosuximidu a sultiamu se pohybuje na nízké úrovni, což souvisí s úzkým spektrem indikací těchto AEDs. Mefenytoin se v České republice již nepoužívá, v naší databázi se jeho preskripce objevovala do roku 2002, jeho spotřeba byla velmi nízká.

Na nová AEDs připadá 76 % z celkového nárůstu spotřeby v tomto období. Spotřeba nových AEDs se od roku 1999 zvýšila z 0,2 DDD/TID (4,4 % celkové spotřeby AEDs) na 1,2 DDD/TID v roce 2004 (20,8 % celkové



Obr. 1. Spotřeba starších a nových antiepileptik vyjádřená v DDD/TID



Obr. 2. Srovnání nákladů na starší a nová AEDs v milionech Kč

Tab. 2. Spotřeba antiepileptik v DDD/TID v letech 1999–2004 na 4. a 5. úrovni ATC

| Látka                     | ATC     | 1999 | 2000  | 2001 | 2002  | 2003 | 2004 |
|---------------------------|---------|------|-------|------|-------|------|------|
| fenobarbital              | N03AA02 | 0,19 | 0,22  | 0,21 | 0,18  | 0,23 | 0,17 |
| primidon                  | N03AA03 | 0,26 | 0,22  | 0,22 | 0,20  | 0,21 | 0,14 |
| barbituráty a deriváty    | N03AA   | 0,45 | 0,44  | 0,43 | 0,39  | 0,44 | 0,31 |
| fenytoin                  | N03AB02 | 0,75 | 0,72  | 0,60 | 0,49  | 0,44 | 0,40 |
| mefenytoin                | N03AB04 | 0,00 | <0,01 | 0,00 | <0,01 | 0,00 | 0,00 |
| fenytoin, kombinace       | N03AB52 | 0,16 | 0,18  | 0,16 | 0,14  | 0,14 | 0,11 |
| hydantoináty              | N03AB   | 0,91 | 0,89  | 0,77 | 0,63  | 0,58 | 0,51 |
| etosuximid                | N03AD01 | 0,04 | 0,03  | 0,02 | 0,02  | 0,03 | 0,02 |
| sukcinimidy               | N03AD   | 0,04 | 0,03  | 0,02 | 0,02  | 0,03 | 0,02 |
| klonazepam                | N03AE01 | 0,46 | 0,57  | 0,67 | 0,78  | 0,87 | 0,93 |
| benzodiazepinové deriváty | N03AE   | 0,46 | 0,57  | 0,67 | 0,78  | 0,87 | 0,93 |
| karbamazepin              | N03AF01 | 1,51 | 1,44  | 1,47 | 1,53  | 1,50 | 1,44 |
| deriváty karboxamidu      | N03AF   | 1,51 | 1,44  | 1,47 | 1,53  | 1,50 | 1,44 |
| valproát                  | N03AG01 | 0,90 | 0,94  | 1,02 | 1,20  | 1,24 | 1,36 |
| vigabatrin                | N03AG04 | 0,07 | 0,04  | 0,04 | 0,03  | 0,04 | 0,03 |
| tiagabin                  | N03AG06 | 0,00 | 0,00  | 0,02 | 0,00  | 0,00 | 0,00 |
| deriváty mastných kyselin | N03AG   | 0,96 | 0,98  | 1,08 | 1,23  | 1,28 | 1,39 |
| sultiam                   | N03AX03 | 0,02 | 0,02  | 0,02 | 0,02  | 0,02 | 0,03 |
| lamotrigin                | N03AX09 | 0,08 | 0,09  | 0,11 | 0,19  | 0,29 | 0,41 |
| topiramát                 | N03AX11 | 0,03 | 0,10  | 0,17 | 0,18  | 0,19 | 0,22 |
| gabapentin                | N03AX12 | 0,02 | 0,08  | 0,15 | 0,19  | 0,25 | 0,46 |
| levetiracetam             | N03AX14 | 0,00 | 0,00  | 0,00 | 0,04  | 0,06 | 0,08 |
| jiná antiepileptika       | N03AX   | 0,15 | 0,28  | 0,45 | 0,61  | 0,80 | 1,20 |
| celkový součet            | N03     | 4,48 | 4,64  | 4,89 | 5,18  | 5,51 | 5,80 |

spotřeby AEDs). Nejčastěji byly předepisovány gabapentin, lamotrigin a topiramát, jejich spotřeba stále narůstá. Spotřeba vigabatrinu a tiagabinu zůstává nízká. Tiagabin se objevil pouze v letech 2000–2001 (0,02 DDD/TID). U vigabatrinu byl zaznamenán pokles spotřeby z 0,07 DDD/TID v roce 1999 na 0,03 DDD/TID v roce 2004. Levetiracetam byl zaveden v roce 2001, jeho spotřeba ve sledovaném období stoupla z 0,01 na 0,08 DDD/TID. Pregabalin se objevil na trhu až v roce 2005, jeho používání jsme tedy ještě nemohli zaznamenat. Srovnání nárůstu spotřeby starších a nových AEDs uvádí obrázek 1, z něhož je patrné, že stále převažuje používání klasických AEDs, jejich spotřeba je za poslední tři roky téměř konstantní. Na celkovém nárůstu spotřeby AEDs se podílejí zejména nová AEDs.

Od roku 1999 do roku 2004 se celkové náklady na AEDs ztrojnásobily, 84,5 % tohoto nárůstu tvoří nová AEDs. Obrázek 2 dokládá prudký nárůst nákladů v souvislosti s používáním nových AEDs. V roce 1999 tvořila nová AEDs 33,6 % z celkových nákladů na AEDs, v roce 2004 to bylo již 68 %.

## DISKUZE

Cílem studie bylo analyzovat spotřebu antiepileptik v České republice a odhadnout preferenci starších či nových AEDs. Nejužívanějšími antiepileptiky byly karbamazepin a valproát, což odpovídá současným doporučením, kde karbamazepin je lékem volby u parciálních a/nebo sekundárně generalizovaných záchvatů a valproát je uváděn jako lék první volby prakticky u všech typů záchvatů. Barbituráty a hydantoináty dnes patří spíše mezi

léčiva 3. volby, tomu odpovídá i jejich nízká spotřeba. Z nových AEDs jsou zatím nejvíce používány gabapentin, lamotrigin a topiramát. Další nárůst lze očekávat u levetiracetamu, který vykazuje velmi dobrý bezpečnostní profil. Spotřeba vigabatrinu se od jeho uvedení na trh snížila. Dobrá účinnost vigabatrinu v léčbě parciálních záchvatů byla zastřena pozorováním periferní retinální degenerace s narušením zorného pole. Vigabatin se dnes používá u některých infantilních spasmů a je potřeba provádět pravidelné kontroly perimetru.

Pro sledování spotřeby jsme využili ATC/DDD systém, který je používán v mnoha zemích a umožňuje vzájemné srovnávání spotřeby léčiv. Tato metodika má však i několik limitujících faktorů. Definovaná denní dávka nemusí odpovídat skutečně předepsané denní dávce, velikost dávky a dávkové schéma se mohou u různých pacientů značně lišit. Tato metoda také neposkytuje informaci o prevalenci a incidenci onemocnění.

Databázi zdravotní pojišťovny lze považovat za validní zdroj informací. Data o spotřebě pocházejí z receptů hrazených touto pojišťovnou. Zaměstnanecká pojišťovna Škoda Mladá Boleslav pokrývá relativně malé procento pojištěnců České republiky. Vzhledem k pohlaví a věkovému složení můžeme však kohortu pojištěnců považovat za reprezentativní vzorek populace. Omezení použité databáze vyplývají z toho, že řada antiepileptik je využívána i v jiných indikacích, než jsou epileptické záchvaty – například karbamazepin v profylaxii a terapii migrény, gabapentin v léčbě neuropatických bolestí, lamotrigin v terapii bipolárních poruch, klonazepam v psychiatrii. Databáze zdravotní pojišťovny neumožňuje rozlišit podíl antiepileptik spotřebovaný v dalších indikacích, protože neobsahuje informace o tom, pro jakou indikaci byl lék předepsán. Někdy se proto v epidemiologických studiích pro přepočítání využívá korekční faktor 0,68 pro odhad pre-

Tab. 3. Srovnání výsledků studií spotřeb AEDs s využitím různých zdrojů (v DDD/TID)

| Databáze            | zdroj dat               | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 |
|---------------------|-------------------------|------|------|------|------|------|------|
| ZPŠ                 | lékařský předpis        | 4,48 | 4,64 | 4,89 | 5,18 | 5,51 | 5,80 |
| SÚKL <sup>(1)</sup> | hlášení od distributorů | 6,76 | 6,34 | 7,22 | 6,79 | 7,82 | 7,66 |
| ÚZIS <sup>(1)</sup> | lékařský předpis        | 5,31 |      | 5,75 | 5,95 | 6,19 | 6,19 |

V roce 2000 nebyla k dispozici kompletní data ÚZIS, proto tento údaj v tabulce chybí.

ZPŠ – Zaměstnanecká pojišťovna škoda, SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv, ÚZIS – Ústav zdravotnických informací a statistiky

Tab. 4. Srovnání spotřeby AEDs v České republice, Austrálii, Skandinávii a Nizozemí (v DDD/TID)

| Země/rok                       | 1995 | 1996 | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002  | zdroj dat            |
|--------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|-------|----------------------|
| Česká republika <sup>(2)</sup> | 5,35 | 5,70 | 6,03 | 6,32 | 6,76 | 6,84 | 7,23 | 7,44  | hlášení distributorů |
| Austrálie <sup>(2)</sup>       | 7,65 | 7,58 | 7,74 | 5,82 | 8,14 | 8,34 |      |       |                      |
| Finsko <sup>(2)</sup>          | 8,44 | 7,96 | 8,09 | 8,84 | 8,86 | 9,17 | 9,75 | 10,41 |                      |
| Švédsko <sup>(2)</sup>         | 6,90 | 8,40 | 5,80 | 7,00 | 7,40 |      |      |       |                      |
| Norsko <sup>(2)</sup>          | 6,77 | 6,98 | 6,88 | 6,44 | 7,08 | 7,32 | 7,56 | 8,36  |                      |
| průměr <sup>(2)</sup>          | 7,02 | 7,30 | 6,91 | 6,88 | 7,65 | 7,92 | 8,18 | 8,74  |                      |
| Nizozemí <sup>(3)</sup>        | 5,39 | 5,81 | 5,93 | 6,25 | 6,44 | 6,72 | 7,02 |       | lékařský předpis     |
| ZPŠ (naše data)                |      |      |      |      | 4,48 | 4,64 | 4,89 | 5,18  |                      |



valence epilepsie pomocí spotřeby AEDs<sup>9,10)</sup>. Pro nová AEDs však tento faktor ještě nebyl stanoven. Dalším limitujícím faktorem je fakt, že v databázi nejsou zahrnuta léčiva předepsaná na žádanky a vydaná během pobytu v nemocnici (např. během epileptických záchvatů, které vedly k hospitalizaci pacienta). Jejich množství je ale malé a ovlivňuje celkovou spotřebu antiepileptik minimálně.

V porovnání s dalšími studii sledujícími spotřebu AEDs je námi zjištěná spotřeba AEDs o něco nižší. Při tomto srovnávání však musíme vzít v úvahu odlišný zdroj dat pro výpočet spotřeby použitý v jednotlivých studiích. Kořístková B. a Grundmann M. ve své studii využili jako zdroje informací databázi Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) a data Ústavu zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS) a vyjádřili spotřebu AEDs v DDD na tisíc obyvatel na den<sup>11)</sup>. Údaje o spotřebách AEDs z databáze SÚKL vycházejí z hlášení distributorů léčiv. Validita databáze SÚKL závisí zejména na úplnosti a přesnosti hlášení distributorů. ÚZIS zpracovává data o objemu léčiv vydaných na recepty hrazených zdravotními pojišťovnami od roku 1998. Srovnání výsledků studie Kořístkové a Grundmanna a naší studie uvádí tabulka 3. Spotřeby zjištěné z databáze zdravotní pojišťovny se blíží spotřebám zjištěným z dat ÚZIS, spotřeby z údajů ze SÚKL jsou vyšší. V další studii Kořístkové a Grundmanna, porovnávací spotřebu AEDs v České republice, Skandinávii a Austrálii, byla využita data ze SÚKL a ze statistických ročenek<sup>12)</sup>. Jedná se o spotřeby zpracované z údajů od distributorů léčiv vyjádřené v počtu DDD na 1000 obyvatel na den. V tabulce 4 jsme výsledky spotřeb porovnali se studií z Nizozemí, kde Knoester et al. sledovali spotřebu AEDs v DDD/TID využitím dat z lékařských předpisů<sup>13)</sup>. Spotřeby zjištěné pomocí dat od distributorů jsou logicky vyšší, protože zahrnují i léčiva vydaná v nemocnicích na žádanky a dále léčiva, která zůstávají v lékárnách na skladě a nejsou vydána pacientovi.

Celkově je spotřeba AEDs v České republice proti jiným zemím na nižší úrovni. Podobný jev byl sledován i u jiných léčiv<sup>14-18)</sup>.

---

## ZÁVĚR

---

Spotřeba AEDs hodnocená pomocí databáze zdravotní pojišťovny sleduje stejný trend, i když je o něco nižší než v jiných studiích. Preference v předepisování léčiv odpo-

vídá současným doporučením léčby epilepsie. Stále jsou nejvíce užívána starší AEDs zejména 2. generace. Za navyšování nákladů na AEDs stojí především vzrůstající spotřeba nových AEDs.

---

## LITERATURA

---

1. **Blume, W. T., Luder, H. O., Mizrahi, E. et al.:** *Epilepsia*, 2001; 42, 1212-1218.
2. **Hauser, W. A., Annegers, J. F.:** Epidemiology of epilepsy. In: Laidlaw, J. P., Richens, A., Chadwick, D. eds. *Textbook of epilepsy*, 4th ed. New York, Churchill-Livingstone, 1992.
3. **Rektor, I.:** *Neurologie pro praxi*, 2002; 2, 76-81.
4. **Smith, D., Chadwick, D.:** *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2001; 70, 15-21.
5. **Heaney, D.:** *Epilepsia*, 1999; 40 (Suppl. 8), 25-31.
6. **Kotsopoulos, I. A., Evers, S. M., Ament, A. J. et al.:** *Epilepsia*, 2001; 42, 634-640.
7. **Vlček, J., Macek, K., Dalecká, R.:** *Základy farmakoevidemiologie, farmakoekonomiky, farmakoinformatiky*. Praha, Remedia, 2005, s. 20.
8. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics and Methodology (2005) [www.whocc.no/atcd/dd/](http://www.whocc.no/atcd/dd/)
9. **Beghi, E., Monticelli, M. L., Monza, G. et al.:** *Neuroepidemiology*, 1991; 10, 33-41.
10. **Bañfi, R., Borselli, G., Marinai, C. et al.:** *Pharm. World Sci.*, 1995; 17, 138-140.
11. **Kořístková, B., Grundmann, M.:** *Čes. slov. Farm.*, 2006; 55, 18-23.
12. **Kořístková, B., Grundmann, M.:** *Čes. slov. Farm.*, 2005; 54, 130-136.
13. **Knoester, P., Deckers, Ch., van der Vaart, R. et al.:** *Pharm. World Sci.*, 2005; 27, 129-134.
14. **Pavelková, R., Sobolová, L., Urbánek, K.:** *Klin. Farmakol. Farm.*, 2005; 19, 142-145.
15. **Šedivý, J., Trčka, J., Bíba, V. et al.:** *Cardiovascular drugs and their use in hypertension in the Czech Republic. Abstrakta 1. kongresu EURO-DURG. Lake Balaton. Hungary, 1996; 55.*
16. **Kubica, Z., Perlík, F., Štika, L. et al.:** *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1997; 44 (Suppl. A).
17. **Patočková, J., Kršiak, M., Štika, L., Bíba, V.:** *Consumption of analgetic drugs in the Czech Republic in comparison to Scandinavia. Abstrakta 1. kongresu EURO-DURG. Lake Balaton. Hungary, 1996; 55.*
18. **Czarnecki, A., Bíba, V., Pajek, J., Štika, L.:** *Comparison of utilization of most commonly used drugs in Poland and Czech Republic. Abstrakta 1. kongresu EURO-DURG. Lake Balaton. Hungary, 1996; 55.*

## 5. KVALITA ŽIVOTA VE VZTAHU KE ZDRAVÍ a EPILEPSIE

### 5.1 Teoretická část

#### Psychosociální aspekty epilepsie

Na epilepsii je potřeba pohlížet v širších souvislostech, nemůže být chápána pouze jako onemocnění spojené s výskytem záchvatů. Epilepsie sebou přináší řadu fyzických, psychologických a sociálních změn. Má omezující vliv na různé životní aktivity, na možnosti žít podle svých přání a schopností. Neustálé riziko objevení se záchvatu, znamenající ztrátu kontroly nad sebou samým, může vedle ostatních příčin přispívat k rozvoji deprese, úzkosti a sociální izolaci.

Celkový psychický stav nemocných s epilepsií ovlivňuje mnoho faktorů, které jsou různou měrou v čase proměnlivé a ovlivnitelné. Patří sem zejména faktory genetické, věk a období vzniku epilepsie, stupeň kompenzace onemocnění, trvání onemocnění, organické postižení mozku, lokalizace (lateralizace) epileptického ložiska, farmakoterapie (včetně nepříznivého vlivu některých AE).<sup>20</sup> V porovnání s běžnou populací se u pacientů s epilepsií vyskytují častěji různé psychiatrické poruchy a psychické problémy.<sup>79-81</sup> Nejčastější psychiatrickou komorbiditou u těchto nemocných jsou poruchy emocionality (deprese, úzkostné poruchy), dále kognitivní poruchy, poruchy osobnosti a psychotické poruchy.<sup>59</sup> Prevalence depresivní poruchy u nemocných s epilepsií je 40 - 60 % oproti 2 - 4 % v běžné populaci, prevalence úzkostných poruch u epileptiků je 20 - 40 % oproti 3 - 7 % v běžné populaci a psychotických poruch 2 - 8 % oproti 1 % u neepileptických osob.<sup>59, 81</sup>

Cílem protizáchvatové léčby není jen potlačení frekvence záchvatů, či alespoň zmírnění jejich závažnosti, při minimálních vedlejších účincích léčby, ale hlavně dosažení optimální kvality života nemocného. Nejde tedy jen o potlačení záchvatů samotných, ale také o dosažení optimálního funkčního stavu nemocných v období mezi záchvaty (v interiktálním období). Časté psychické poruchy a psychiatrické komorbidity mohou být pro pacienty větším problémem než samotné záchvaty. Přičemž vždy neplatí jednoznačná souvislost mezi frekvencí a vážností záchvatů a vnímanou kvalitou života. Někdy pacient s těžkou formou onemocnění je prožívá lehčeji, zatímco kompenzovaný pacient prožívá své onemocnění hůře. V tomto ohledu je velmi významná jejich celková psychická kondice, premorbidní osobnost, sociální zázemí, profesní uplatnění a další psychosociální faktory. Zvláště pacienti s farmakorezistentní epilepsií vyžadují komplexní péči zaměřenou na minimalizaci psychických potíží a sociálních problémů. Neméně důležité je vést pacienta ke spoluzodpovědnosti za průběh onemocnění, prevenci a dodržování nezbytných režimových opatření, a také pomoci rodinným příslušníkům.<sup>82</sup>

Sociální aspekty epilepsie se dotýkají vzdělávání a profesní přípravy, zaměstnání, posuzování pracovních omezení, otázky řidičského oprávnění aj. Epilepsie ovlivňuje výběr škol, zaměstnání i sportů, kroužků a dalších aktivit. Nemocní s nedostatečně kompenzovanými záchvaty mají omezen výběr zaměstnání – nesmějí vlastnit řidičský průkaz, pracovat na noční směny, u vysokého napětí, ve výškách, u otevřeného ohně, u běžících pásů či otevřených strojů, zkrátka všude tam, kde by díky záchvatu mohlo dojít k ohrožení jejich života nebo života druhých.

Nedostatek informací a špatné povědomí o tomto onemocnění mohou vést k negativnímu přístupu k pacientům s epilepsií, což dále přispívá ke zhoršenému sebehodnocení a sebevědomí pacientů, depresím až sociální izolaci. Samotné onemocnění v kombinaci s těmito faktory jsou pak příčinou snížené kvality života pacientů s epilepsií.

### **Kvalita života pacientů s epilepsií**

K hlavním faktorům ovlivňujícím kvalitu života (QOL) obecně se řadí zdravotní stav, věk, sociální a ekonomické podmínky, duchovní záležitosti a v neposlední řadě i přání, životní cíle a očekávání daného jedince.<sup>83</sup> Koncept „Kvality života ve vztahu ke zdraví“ (Health Related Quality of Life; HRQOL) vychází ze snahy vymezit tu část kvality života, která je prvotně určována zdravím jedince a zdravotní péčí a která může být ovlivněna klinickými intervencemi. Měření kvality života pomáhá vytvářet lepší pohled na to, jak určitá nemoc mění život člověka, jak ovlivňuje jeho fyzickou, psychickou a sociální pohodu a do jakých oblastí života nejvíce zasahuje.

HRQOL sestává ze tří hlavních oblastí (dimenzí): 1) tělesné zdraví (zdravotní stav, symptomy a jejich závažnost, snesitelnost a síla, nežádoucí účinky léčiv, bolest a dyskomfort); 2) duševní zdraví/psychické funkce (emoce, sebehodnocení, pocíťované stigma, úzkost, kognitivní funkce – paměť, myšlení, učení, pozornost); 3) sociální zdraví (sociální aktivity, vztahy s rodinou a přáteli).<sup>84</sup> Někdy zde bývají jmenovány ještě další tři domény – úroveň nezávislosti, prostředí a spiritualita (náboženství, osobní přesvědčení). Součástí péče o pacienta s epilepsií by mělo být i hodnocení těchto oblastí. Klinická praxe je někdy stále zaměřena pouze na sledování frekvence a závažnosti záchvatů, účinků léčby a diagnostická vyšetření, které však nemusí vůbec korelovat s tím, jak se pacient cítí a jak vnímá svoji chorobu.

Obvyklým a pravděpodobně nejvhodnějším nástrojem měření HRQOL jsou dotazníky. Existují tři typy dotazníků, kterými lze zjišťovat HRQOL:<sup>85</sup>

1. Global assesement (globální hodnocení) - poskytuje všeobecné zhodnocení kvality života, většinou však nelze rozlišit postižení v jednotlivých oblastech (fyzikální, emoční atd.)

2. Generic (obecný, generický typ) – umožňuje sledovat podobnosti či rozdílnosti mezi populačními skupinami a porovnat, jak se jednotlivé nemoci liší ve vlivu na kvalitu života. Velmi rozšířený obecný dotazník představuje např. SF-36<sup>86</sup>, jehož pomocí je možno hodnotit HRQOL v 8 dimenzích (fyzické funkce, fyzické omezení rolí, emoční omezení rolí, sociální funkce, bolest, duševní zdraví, vitalita a všeobecné vnímání vlastního zdraví).
3. Disease specific - specifický typ dotazníku pro určitou nemoc. Jedním z dotazníků specifických pro epileptické onemocnění je Quality of Life in Epilepsy Inventory (QOLIE-31)<sup>87</sup>, který byl přeložen do mnoha jazyků a využit i v naší studii.

Kromě obsahové správnosti, stručnosti a snadnosti vyplňování musí každý dotazník splňovat základní psychometrická kritéria, zejména validitu a reliabilitu.<sup>88</sup> Ty by se měly vždy znovu ověřit pro novou jazykovou verzi dotazníku. Hodnocení psychometrických vlastností české verze dotazníku QOLIE-31 je součástí této práce (viz 5.2).

V oblasti epilepsie bylo vytvořeno a použito již několik obecných či specifických dotazníků sledujících HRQOL. Nejrozšířenější a nejužívanější z nich jsou<sup>89</sup>:

- The Quality of Life in Epilepsy Inventory (QOLIE-31)<sup>87</sup>
- Liverpool Assessment Battery<sup>90</sup>
- Epilepsy-Surgery Inventory (ESI-55)<sup>91</sup>
- Washington Psychosocial Inventory (WPSI)<sup>92</sup>
- Epilepsy Foundation of America Concerns Index<sup>93, 94</sup>
- The Epilepsy Self-efficacy Scale<sup>95</sup>
- QoL in Childhood Epilepsy Questionnaire.<sup>96</sup>

Podle rešeršní studie Leone et. al, kde autoři vyhledávali v databázích Medline a Cochrane studie sledující kvalitu života u dospělých epileptiků (v 6 jazycích), bylo do konce roku 2002 k hodnocení QOL použito 24 obecných a 21 pro epilepsii specifických dotazníků. Podle validity, rozšířenosti a specifity dotazníků byly pak v této studii doporučeny k používání u dospělých pacientů s epilepsií zejména WPSI, ESI-55, QOLIE-89, QOLIE-31, QOLIE-10 a Liverpool Assessment Battery.<sup>97</sup>

V posledních letech se posuzování kvality života pacientů velmi rozšířilo a dotazníky sledující HRQOL nacházejí uplatnění jak v klinické praxi při monitorování psychosociálních problémů v rámci individuální péče o pacienta, tak v populačních a klinických studiích, při hodnocení dopadu onemocnění, vlivu rizikových faktorů a účinnosti léčby, a při ekonomickém hodnocení nákladnosti a efektivity léčby.

V České republice se kvalitou života pacientů s epilepsií, jejími změnami a faktory, které ji ovlivňují, zabývali zejména Preiss a Haas.<sup>98, 99</sup> Sledovali mimo jiné změny v kvalitě

života pacientů s epilepsií u nás za období 1980 - 1998. Zjistili, že u těchto pacientů jsou zvýšené hodnoty frustrace v řadě oblastí života jako jsou pracovní uplatnění, zabezpečení dětí, hodnocení tělesného a duševního zdraví, v úrovni sociální a zdravotní péče, v celkové životní spokojenosti a v průměrné frustraci.<sup>99</sup> V další práci sledovali vliv psychiatrických proměnných na kvalitu života pacientů s epilepsií pomocí dotazníku ESI-55. Zjistili vysokou frustraci v oblasti duševního zdraví a psychické pohody, která dosahovala vyšších hodnot, než pokud šlo o zdraví tělesné a fyzické problémy.<sup>98</sup>

V naší práci byl pro hodnocení kvality života pacientů s epilepsií použit dotazník Quality of Life in Epilepsy Inventory (QOLIE-31). Nejprve byly analyzovány psychometrické vlastnosti české verze QOLIE-31, abychom ověřili, zda splňuje požadavky na validitu a reliabilitu. Dále byl hodnocen vliv různých sociodemografických a klinických faktorů na kvalitu života pacientů s epilepsií.

## **5.2 Psychometrické vlastnosti české verze dotazníku na sledování kvality života pacientů s epilepsií – Quality of Life in Epilepsy Inventory (QOLIE-31)**

Publikováno v: *Epilepsy & Behavior* 2007; 10: 407-411. (originální práce)

Komentář

Dotazník QOLIE-31 byl sestaven jako stručný nástroj na hodnocení pro epilepsii specifických oblastí kvality života a celkové kvality života pacientů s epilepsií. Představuje zkrácenou verzi dotazníku QOLIE-89.<sup>87</sup> Dotazníky QOLIE vznikaly v 90. letech a navazovaly na ESI-55, který byl zkonstruován pro pacienty s plánovanou epileptochirurgickou léčbou.

Dotazník QOLIE-89 sestávající z 89 položek v 17 doménách zahrnuje 7 domén odvozených z obecného RAND-36 Item Health Survey.<sup>86, 100</sup> Pro epilepsii specifické domény dotazníku pak byly vytvořeny a doplněny na základě rozhovorů s pacientem, rešerše literatury a názorů odborníků. Z QOLIE-89 byly skupinou QOLIE Development Group empiricky vybrány pro pacienty nejdůležitější položky a domény a vytvořen dotazník QOLIE-31. Výsledný QOLIE-31 obsahuje 7 domén (30 položek) a jednu položku zaměřenou obecně na kvalitu života, celkem 31 otázek (viz Příloha č. 12.1). Psychometrické vlastnosti originální verze QOLIE-31 byly velmi podrobně testovány a dotazník splnil všechna potřebná kritéria.<sup>87</sup>

QOLIE-31 jako zkrácená forma QOLIE-89 je jednodušší na vyplňování, vyžaduje méně času a je vhodnější pro ambulantní použití. Je možné ho použít jak pro dlouhodobé sledování QOL pacientů s epilepsií, tak pro hodnocení změn terapie a účinnosti léčby v klinických studiích nebo v klinické praxi. Nevýhodou jako u ostatních podobných nástrojů je možnost použití jen u pacientů schopných číst a vybrat odpověď.

Pro rychlé orientační vyšetřování QOL byl vyvinut QOLIE-10, který obsahuje 10 položek z QOLIE-31.<sup>101</sup> Podobným způsobem jako QOLIE-31 vznikl dotazník QOLIE-AD-48 určený pro hodnocení QOL adolescentů.<sup>102</sup>

QOLIE-31 zahrnuje kromě celkového skóre (Overall Score) těchto sedm domén/škál (v každé 2 - 6 otázek) (Dotazník tvoří přílohu č. 12.1):

- Obavy ze záchvatů (Seizure Worry) – 5 otázek zaměřených na obavy ze záchvatů
- Celková kvalita života (Overall QOL) – obecné hodnocení subjektivně vnímané kvality života (2 otázky)
- Emocionální spokojenost (Emotional well-being) – 5 otázek týkajících se duševního zdraví, pocitů jedince (pocitované štěstí, pocit pohody, nervozita, úzkost, deprese)

- Energie/únava (Energy/Fatigue) – 4 otázky zahrnující únavu, vyčerpanost, elán a energii
- Kognitivní výkonnost (Cognitive functioning) – 6 otázek sledujících ovlivnění kognitivních funkcí (paměť, myšlení, učení, soustředěnost)
- Působení medikace (Medication effects) – 3 otázky týkající se medikace (obavy z účinků medikace na fyzické a duševní zdraví)
- Sociální výkonnost (Social functioning) – 5 otázek zaměřených na omezení sociálních aktivit pacientů (omezení v práci, společenské uplatnění, volný čas a zájmy, řízení auta)
- otázka č. 31 byla odvozena z vizuální analogové škály, kde pacient na stupnici od 0 (nejhorší možný zdravotní stav) do 100 (nejlepší možný zdravotní stav) ohodnotí, jak dobrý nebo špatný je jeho zdravotní stav. Tato otázka stojí samostatně a není zařazena do výsledného skórování.

U některých otázek si respondent vybírá odpověď na škále 1 až 6, u jiných otázek na škále 1 až 5 nebo 1 až 4, u první otázky je na výběr škála 1 až 10. Poslední otázka číslo 31 obsahuje již zmiňovanou stupnici 0 až 100. U některých otázek nízký skór znamená nízkou QOL, u některých je to naopak. Odpovědi je proto nutné překódovat a přetransformovat pomocí skórovacího manuálu (viz Příloha č.12.3) na hodnoty 0 až 100, kde vyšší hodnota znamená lepší QOL. Sečtením podskóre jednotlivých domén a vydělením počtem zodpovězených otázek příslušících k určité doméně se získá finální skóre pro danou doménu. Skóre domén tak vznikají zprůměrováním příslušných položek. Při výpočtu celkového skóre dotazníku jsou skóre jednotlivých domén násobeny (vyváženy) číselnými hodnotami (faktory), které byly odvozeny pomocí regresní analýzy z QOLIE-89 (viz Scoring manual str. 3 a 7), a výsledné hodnoty sečteny.

Českou verzi dotazníku jsme získali od jednoho z jeho autorů a člena QOLIE Development Group Joyce Cramera spolu se souhlasem k použití dotazníku v naší studii. Aby mohl být dotazník u nás používán, bylo potřeba otestovat, zda i česká verze splňuje požadavky na validitu a reliabilitu.

Validita udává, do jaké míry dotazník měří to, co je zamýšleno měřit. Reliabilita (spolehlivost) udává schopnost dotazníku poskytovat stejné výsledky, kdykoli je měření za stejných podmínek opakováno. Jednou z metod zjišťování reliability je test-retest - opakované vyplnění dotazníku pacientem v krátké době, kdy ještě nedošlo ke změně zdravotního stavu. Při jednorázové distribuci dotazníku se hodnotí vnitřní konzistence (internal consistency), která úzce souvisí se spolehlivostí. Protože v naší studii pacienti (n = 221) vyplňovali QOLIE-31 jen jednou, byla hodnocena právě vnitřní konzistence, test-retest nebylo možno provést. Vnitřní konzistence udává stejnoměrný vztah dílčích otázek k příslušnému skóru dimenze, čili do jaké míry jsou otázky v rámci jedné dimenze spjaté.<sup>83</sup>

Základním sledovaným ukazatelem je Cronbachovo alpha. Podobně se hodnotí reliabilita pomocí Pearsonova korelačního koeficientu mezi jednotlivou položkou a skórem příslušné dimenze. Exploratorní faktorová analýza (EFA) je metoda užívaná k určení dimenzionality dotazníku. Pomocí EFA (metodou hlavních os s Varimax rotací) jsme hodnotili, zda výsledné faktory a jejich složení odpovídají originální verzi dotazníku QOLIE-31. Dále byla provedena analýza rozptylu (Analysis of Variance; ANOVA) za účelem ověření, že se tímto dotazníkem měří to, co se očekává. Zda změna některé studované vlastnosti/faktoru se promítne ve změně skóre dotazníku. Konkrétně jsme testovali vliv frekvence záchvatů na celkové skóre a skóre jednotlivých domén za účelem ověření, že dotazník umožňuje rozlišit pacienty s různou frekvencí záchvatů.

Česká verze dotazníku QOLIE-31 splnila požadavky na validitu a reliabilitu. Vnitřní konzistence pro všechny domény kromě Celkové kvality života (Overall QOL) byla nad požadovanou hranicí s Cronbachovým  $\alpha > 0,7$ . Faktorová analýza identifikovala 7 faktorů. Stejně jako v originální anglické verzi QOLIE-31 byl první faktor více heterogenní, sycený škálami Emocionální spokojenost a Energie/únava. Obava ze záchvatů a Působení medikace stály jako samostatné faktory. Nejednoznačné bylo faktorové složení u Sociální výkonnosti, kdy tato doména měla vysokou zátěž u třetího, šestého a sedmého faktoru. Navíc se zde vyčlenil samostatný faktor „driving“ (řízení auta). K tomu pravděpodobně přispěl i značný počet chybějících odpovědí právě u této položky. Řada pacientů s epilepsií nesplňuje kritéria pro řízení motorových vozidel a to bylo důvodem pro časté vynechání odpovědi. Proto jsme doporučili do české verze dotazníku k otázce č. 20 (řízení auta) doplnit „problémy s cestováním a transportem“, aby byli pokryti i pacienti bez řidičského průkazu. Frekvence záchvatů významně ovlivňovala celkové skóre i skóre jednotlivých domén. Nejhorší QOL (nejnižší skóre dotazníku) dosahovali špatně kompenzovaní pacienti ve skupině s největším počtem záchvatů (s více než 12 záchvaty za rok).



# Psychometric properties of the Czech version of the Quality of Life in Epilepsy Inventory (QOLIE-31)

Eva Tlusta<sup>a,\*</sup>, Ales Kubena<sup>a</sup>, Sam Salek<sup>b</sup>, Jiri Vlcek<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Social and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy Hradec Kralove, Charles University in Prague, Heyrovskeho 1203, 500 05 Hradec Kralove, Czech Republic

<sup>b</sup> Centre for Socioeconomic Research, Welsh School of Pharmacy, Cardiff University, Cardiff, UK

Received 28 November 2006; revised 3 January 2007; accepted 10 January 2007

Available online 21 February 2007

## Abstract

The aim of this work was to assess the psychometric properties of the Czech version of the Quality of Life in Epilepsy Inventory (QOLIE-31). The study population comprised 221 patients with epilepsy who were administered the questionnaires during their regular visit to the Neurology Clinic of the University Hospital Hradec Kralove. Internal consistency (Cronbach's  $\alpha$ ) and validity using factor analysis were tested to detect similarities to and differences from the original version. Validity testing was completed by analysis of variance (ANOVA) of QOLIE-31 scores against seizure frequency. The internal consistency of each subscale of the QOLIE-31 was above the accepted standard of 0.7, except for Overall Quality of Life. Cronbach's  $\alpha$  for the QOLIE-31 was 0.70 and varied between 0.68 and 0.89 for the seven subscales. Factor analysis of the 30 items yielded seven factors. The first factor was more heterogeneous, containing high loadings from four of the five items constituting Emotional Well-Being and three of the four items constituting Energy/Fatigue. Seizure Worry and Medication Effects were confirmed as single factors, whereas the assignment of the items in Social Functioning was not satisfactory. The seventh single factor consisted of the item "driving" from the Social Functioning subscale. Seizure frequency had a significant effect on all QOLIE-31 subscales and Overall score. Except for Social Functioning, the psychometric properties of the Czech version of the QOLIE-31 are good and similar to those of the original English version. The Czech version thus meets established psychometric criteria for validity and reliability.

© 2007 Elsevier Inc. All rights reserved.

**Keywords:** Quality of life; Epilepsy; Quality of Life in Epilepsy Inventory (QOLIE-31); Validation studies

## 1. Introduction

In their approach to the field of epilepsy, there is an increasing tendency for clinicians and researchers to take into account factors other than seizure frequency and side effects of antiepileptic drugs in the assessment of treatment effects on persons with epilepsy. These traditional objective measures do not indicate the exact influence of this chronic illness on the lifestyle and feelings of patients. More recently, consideration of the impact of epilepsy and its treatment on quality of life has also become essential in improving the quality of care offered to people with epilepsy [1,2]. Many

specific questionnaires have been published that assess quality of life (QOL) in epilepsy. Based on their use, validity, and specificity of domains, only six scales are recommended when planning a QOL study in adults with epilepsy [3]: (1) Quality of Life in Epilepsy Inventory—89 items (QOLIE-89) [4]; (2) Quality of Life in Epilepsy Inventory—31 items (the shortened form of the QOLIE-89, QOLIE-31) [5]; (3) Quality of Life in Epilepsy Inventory—10 items (QOLIE-10) for screening purposes [6]; (4) Washington Psychosocial Seizure Inventory (WPSI) [7]; (5) Epilepsy Surgery Inventory (ESI-55), which is specific to evaluation prior to surgery [8,9]; (6) Liverpool Health Related Quality of Life Battery (Liverpool HRQOL) [8].

The QOLIE-31 is an international, widely used questionnaire. It was designed to serve as an epilepsy-specific

\* Corresponding author. Fax: +420 495 067 161.

E-mail address: [eva.tlusta@faf.cuni.cz](mailto:eva.tlusta@faf.cuni.cz) (E. Tlusta).

instrument for rapid evaluation of the major health-related quality of life (HRQOL) domains of concern to adults with epilepsy [5]. The psychometric properties of the original American version have been assessed in detail [5], and the QOLIE-31 has been demonstrated to be a responsive measure with respect to seizure frequency and self-reported overall condition [5,10]. However, further studies are needed to evaluate the psychometric characteristics of this questionnaire across linguistic and cultural groups [5,11]. Recently, validations of the Spanish, German, French, Italian, and Thai translations of QOLIE-31 have been published and indicate a high degree of conceptual similarity to the original American version [12–16]. Cross-cultural comparisons between populations with epilepsy will provide useful information about the impact of this disorder in various countries. The aim of this study was to evaluate the psychometric properties of the Czech translation of the QOLIE-31 and compare these properties with those reported for the original American version [5].

## 2. Methods

### 2.1. Patients

Patients with epilepsy attending the Neurology Clinic of the University Hospital Hradec Kralove were asked to complete the QOLIE-31. Patients older than 16 were considered eligible if they had no mental problem making them incapable of completing the questionnaire. The QOLIE-31 was not intended for use with intellectually impaired patients. Information about other diseases, seizure frequency, and demographic characteristics were obtained from medical records from the Neurology Clinic. Nearly half of the patients had other diseases or impairments. Seizure frequency was assessed using a six-category scale; that is, patients with various types of seizures were divided into six groups based on the number of seizures. More than half of the patients had not had a seizure in the preceding year.

### 2.2. Health-related quality of life instrument

The original QOLIE-31 comprises seven multi-item scales and one single item (item 31) on overall health. The multi-item scales include: Seizure Worry (SW: items 11, 21–23, 25); Emotional Well-Being (EWB: items 3–5, 7, 9); Energy/Fatigue (EF: items 2, 6, 8, 10); Cognitive Functioning (CF: items 12, 15–18, 26); Medication Effects (ME: items 24, 29, 30); Social Functioning (SF: items 13, 19, 20, 27, 28); Overall Quality of Life (OQOL: items 1, 14). The raw values were converted to 0–100 scores, with higher values reflecting better quality of life. Overall score and subscale scores were calculated according to the QOLIE-31 Scoring Manual.

### 2.3. Assessment of psychometric properties

The psychometric properties of the QOLIE-31, assessed in 221 adults with epilepsy, included: internal consistency (Cronbach's  $\alpha$ ), internal validity (factor analysis with varimax rotation), and construct validity (analysis of variance, ANOVA). ANOVA was performed to investigate the effect of seizure frequency on QOLIE-31 subscales and overall score. The QOLIE-31 should distinguish between patients with different seizure frequencies. For construct validity testing, a subgroup of patients for whom seizure frequency data were available was used ( $n = 214$ ). We applied the same method used in the German study, in which  $\eta$  was used to describe the extent of this factor [13,17,18]. Small, medium, and large effects correspond to  $\eta$  values of 0.1, 0.24, and 0.37, respectively. Test–retest reliability/reproducibility and responsiveness of the QOLIE-31 were not examined in this study for logistical reasons. However, these properties,

as well as external validity (comparison with other instruments such as SF-36), have been widely tested on the original version and in other studies carried out subsequently by researchers from other countries, including Spain, Germany, and Italy [12,13,15]. The Czech version was found to be equivalent in content and language to the original American version; therefore, the test–retest reliability and external validity of the Czech version were considered to be equivalent to those for the original version.

Data processing and analysis were carried out using SPSS for Windows (Version 14.0).

## 3. Results

### 3.1. Demographic characteristics of the study participants

The study population comprised 221 outpatients with epilepsy aged 18–81. The sample consisted of 123 women (55.7%) and 98 men (44.3%), with a mean age of 40.6 (SD, 14.9; range, 17–81) and a mean duration of epilepsy of 18.0 years (SD, 15.3; range, 0–58). Seizure frequency was assessed using six categories: 39.7% of the patients had had no seizures in the preceding 2 years, 13.1% had not had any seizures in the preceding year, 25.7% had had fewer than 12 seizures in the preceding year, 15.4% had had more than 12 seizures in the preceding year (usually more than one seizure per month), 3.7% had experienced a recurrence of seizures after a long period (at least 2 years) without seizures, and 2.3% were newly diagnosed (they had been diagnosed within a few days or months before the study). In addition to epilepsy, 101 (43.9%) patients had other diseases (e.g., asthma, diabetes, hypertension, migraine, depression) or neurological impairments (hemiparesis, restriction of motor function, head injury).

Patients had no problems understanding and answering most of the items in the Czech version of the QOLIE-31. Most of the responders (129, 58%) answered all of the items in the Czech QOLIE-31. The item “driving” was the most frequently unanswered item; in 52 questionnaires, this was the only missing item. After exclusion of the item “driving,” the number of completely answered questionnaires increased to 181.

For each item, missing values ranged from 0 to 14 (mean 6) except for the item “driving” on the Social Functioning subscale, which accounted for 73 missing values (relative responsiveness 67%). According to the Scoring Manual, missing values can be overcome by dividing the total sum of valid item scores by the number of items with valid responses in the scale.

### 3.2. QOLIE-31 scores

Mean scores on the QOLIE-31 subscales ranged from 53 to 71 (overall mean = 65.6) with large SD. No important floor and ceiling effects (<10% for all subscale scores and <1% for Overall score) were observed in the Czech version except on the Medication Effects and Social Functioning subscales, with ceiling effect in 23.4% and 21.8%, respectively (Table 1). Our results corresponded well with those for the Italian version [15].

### 3.3. Reliability: internal consistency

The internal consistency of each subscale of the QOLIE-31 was above the accepted standard of 0.7, except for that of Overall Quality of Life. Cronbach's  $\alpha$  coefficients for the seven QOLIE-31 subscale scores and Overall score ranged from 0.68 to 0.89 (Table 2).

### 3.4. Validity

#### 3.4.1. Factor analysis of the QOLIE-31

An exploratory factor analysis (with varimax rotation) was performed to examine whether the reported factor structure of the QOLIE-31 could be reproduced for the Czech version. The factor structure of the Czech version of the QOLIE-31 was similar to that of the English version reported by Cramer et al. [5] (Table 3).

Factor analysis of the 30 items yielded seven factors with eigenvalues  $>1.0$  (factor loadings  $>0.5$ ). The first factor was more heterogeneous, containing high loadings from four of the five items constituting Emotional Well-Being and three of the four items constituting Energy/Fatigue. Seizure Worry and Medication Effects were confirmed as single factors, whereas the assignment of the items of the Social Functioning scale was not satisfactory. The seventh single factor consisted of the item "driving" from the Social

Functioning subscale. However, this item had a high rate of missing values (Table 3).

Factor analysis of the 29 items (after exclusion of the item "driving" (No. 20) from the Social Functioning scale) yielded five factors with eigenvalues  $>1.0$ . Cognitive Functioning, Seizure Worry, and Medication Effects were confirmed as single factors. The first factor was still heterogeneous, consisting of the items from the Emotional Well-Being and Energy/Fatigue subscales. The second heterogeneous factor consisted of the items from Overall QOL and two items from the Social Functioning subscale. The assignment of the items of the Social Functioning scale was not satisfactory.

The highest mean interitem correlations were observed for Overall QOL, Medication Effects and Cognitive Functioning, whereas the items on the Social Functioning subscale had a low mean interitem correlation (Table 2).

#### 3.4.2. Construct validity

All QOLIE-31 subscales and Overall score depended on seizure frequency, and this effect was highly significant ( $P < 0.01$ ) (Table 4). Patients who had not had any seizures in the preceding 2 years had the highest scores, whereas patients who had had at least 12 seizures in the preceding 12 months had the lowest QOLIE-31 scores. Patients with newly diagnosed epilepsy had the lowest values on the

Table 1  
QOLIE-31 summary scores ( $n = 221$ )

| QOLIE-31 subscale       | Range | Mean | $\pm$ SD | Floor (%) | Ceiling (%) |
|-------------------------|-------|------|----------|-----------|-------------|
| Seizure Worry           | 0–100 | 64.0 | 27.5     | 0.5       | 0.9         |
| Overall Quality of Life | 0–100 | 61.9 | 21.1     | 1.4       | 2.7         |
| Emotional Well Being    | 4–96  | 62.6 | 20.5     | 0.0       | 0.0         |
| Energy/Fatigue          | 0–100 | 52.6 | 20.1     | 0.5       | 0.9         |
| Cognitive Functioning   | 7–100 | 70.4 | 22.2     | 0.0       | 0.5         |
| Medication Effects      | 0–100 | 66.8 | 28.7     | 4.2       | 23.4        |
| Social Functioning      | 0–100 | 70.9 | 24.7     | 0.5       | 21.8        |
| Overall score           | 8–97  | 65.6 | 18.3     | 0.5       | 0.0         |

Table 2  
Internal consistency of the QOLIE-31 scales (comparison with published data)

| QOLIE-31 subscale       | Internal consistency (Cronbach's $\alpha$ ) |                          |                                |                              | Interitem correlation (Pearson's $r$ ) |      |      |
|-------------------------|---|--------------------------|--------------------------------|------------------------------|--|------|------|
|                         | No. of items                                | This study <sup>a</sup>  | Cramer et al. [5] <sup>b</sup> | May et al. [13] <sup>c</sup> | This study                             | Min  | Max  |
| Seizure Worry           | 5   | 0.83                     | 0.79                           | 0.85                         | 0.55                                   | 0.40 | 0.67 |
| Overall Quality of Life | 2   | 0.68                     | 0.79                           | 0.79                         | 0.73                                   | 0.73 | 0.73 |
| Emotional Well-Being    | 5   | 0.84                     | 0.83                           | 0.81                         | 0.52                                   | 0.35 | 0.69 |
| Energy/Fatigue          | 4   | 0.84                     | 0.84                           | 0.79                         | 0.56                                   | 0.40 | 0.78 |
| Cognitive Function      | 6   | 0.89                     | 0.85                           | 0.90                         | 0.57                                   | 0.45 | 0.77 |
| Medication Effects      | 3   | 0.83                     | 0.78                           | 0.76                         | 0.62                                   | 0.47 | 0.84 |
| Social Functioning      | 5   | 0.74 (0.77) <sup>d</sup> | 0.77                           | 0.76                         | 0.36 (0.44) <sup>d</sup>               | 0.18 | 0.78 |
| Overall score           | 30  | 0.70 (0.72) <sup>d</sup> | 0.93                           | 0.94                         |  |      |      |

<sup>a</sup> Number of patients: 205–219. Social Functioning:  $n = 143$  (missing values due to item "driving"). Overall score:  $n = 128$ .

<sup>b</sup> Number of patients: 298–304.

<sup>c</sup> Number of patients: 464–485; Social Functioning:  $n = 308$  (missing values due to item "driving"); Medication Effects:  $n = 438$  (missing data if no AED).

<sup>d</sup> Data analysis after exclusion of the item "driving" (No. 20). Number of patients: Social Functioning ( $n = 203$ ), Overall score ( $n = 179$ ).

Table 3  
Summary of the factor analysis: structure of factors (varimax rotation)<sup>a</sup>

1. Heterogeneous factor consisting of Emotional Well-Being (3, 4, 5, 7) and Energy/Fatigue (2, 8, 10)
2. Cognitive Functioning (15, 16, 26)
3. Overall Quality of Life and Social Functioning (27, 28)
4. Seizure Worry
5. Medication Effects
6. Cognitive Functioning (17, 18) and Social Functioning (19)
7. Social Functioning—the item “driving” (20)

<sup>a</sup> The number in parentheses corresponds to the item number.

Table 4  
Influence of seizure frequency on QOLIE-31 subscales (Czech version)

| Seizure frequency <sup>a</sup> | Seizure Worry | Overall QOL | Emotional Well-Being | Energy/Fatigue | Cognitive Function | Medication Effects | Social Function | Overall score |
|--------------------------------|---------------|-------------|----------------------|----------------|--------------------|--------------------|-----------------|---------------|
| 1                              | 77.76         | 70.16       | 70.28                | 60.84          | 79.19              | 76.62              | 80.74           | 74.92         |
| 2                              | 69.64         | 61.89       | 64.67                | 56.16          | 76.03              | 69.75              | 74.27           | 68.83         |
| 3                              | 51.54         | 58.95       | 56.06                | 46.56          | 63.99              | 64.63              | 63.09           | 58.07         |
| 4                              | 48.89         | 47.57       | 50.74                | 39.77          | 54.98              | 53.70              | 53.57           | 50.60         |
| 5                              | 60.17         | 61.56       | 63.00                | 53.13          | 72.43              | 69.45              | 79.91           | 67.68         |
| 6                              | 53.93         | 73.50       | 71.20                | 59.00          | 57.33              | 52.22              | 73.20           | 64.78         |
| $\eta$                         | 0.456         | 0.382       | 0.372                | 0.402          | 0.424              | 0.301              | 0.395           | 0.496         |
| <i>P</i>                       | <0.001        | <0.001      | <0.001               | <0.001         | <0.001             | <0.002             | <0.001          | <0.001        |

<sup>a</sup> Seizure frequency was assessed according to six categories:

- (1) 39.7% of the patients had no seizures in the last 2 years ( $n = 85$ ).
- (2) 13.1% had no seizures in the last year ( $n = 28$ ).
- (3) 25.7% had fewer than 12 seizures in the last 12 months ( $n = 55$ ).
- (4) 15.4% had more than 12 seizures in the last 12 months (usually more than one seizure per month) ( $n = 33$ ).
- (5) 3.7% of the patients had a recurrence of the seizures after a long period (at least 2 years) without seizures ( $n = 8$ ).
- (6) 2.3% of the patients were newly diagnosed ( $n = 5$ ). Higher QOLIE-31 scores reflect better quality of life.

Medication Effects subscale. This may reflect these patients' fear of antiepileptic medications, but should be interpreted cautiously because of the small number of patients in this category. The  $\eta$  values indicated a large effect ( $\eta > 0.37$ ) of seizure frequency on all QOLIE-31 subscales except Medication Effects, on which there was a medium effect of seizure frequency ( $\eta > 0.24$ ).

#### 4. Discussion

Except for Social Functioning, the psychometric properties of the Czech version of the QOLIE-31 are favorable and similar to those of the original English version [5]. The Czech version thus meets established psychometric criteria for validity and reliability.

The item “driving” (item = 20) from the Social Functioning subscale had a high rate of missing values, probably reflecting some restrictions caused by epilepsy. Driving is an important aspect of social life, but this item applies to only a limited subgroup of patients. If we consider some intercultural differences, it is obvious that driving as a part of social life plays a different role in Czech patients as compared with patients from the United States. Of course, driving is also common in the Czech Republic, but is not as vital to employees' performance of their duties. It is still common in our country to use the bus or train to commute

to work or for traveling. Another important fact is that a large number of patients with epilepsy are not allowed to drive a car. We would recommend adding “problems with traveling or transport” to this item, so that it covers patients without a driver's license and those who cannot drive a car for any reason. The validity results of the Czech QOLIE-31 did not demonstrate similar problems with other items on the Social Functioning subscale.

All subscales showed good internal consistency, with Cronbach  $\alpha$  values greater than 0.7, except for Overall QOL. This could be explained by the small number of items (two items) in this subscale, similar to the results of the Italian study [15]. Cronbach's  $\alpha$  is not only dependent on the magnitude of the item correlations, but also on the number of items that are included in the scale. If the scale does not have many items, it may be very difficult to achieve adequate internal consistency. In contrast, the US and German validation studies showed that this subscale was more reliable and valid [5,13]. This is thought to be due to differences in culture and population. The number of patients was also smaller in our study than in the other studies. However, internal consistency with a Cronbach  $\alpha$  of 0.68 is considered to be acceptable.

Some psychometric characteristics of the Social Functioning subscale were low:  $\alpha = 0.74$  ( $n = 143$ ) and interitem correlation = 0.36 ( $n = 143$ ), calculated on a limited

number of patients. After exclusion of the item “driving,” these coefficients increased to 0.77 and 0.44, respectively ( $n = 203$ ). These results further support our previous recommendation.

Factor analysis revealed the similarity of the Czech, English, and German versions. The first factor was heterogeneous in these studies, consisting of Emotional Well-Being and Energy/Fatigue in the Czech version and of Overall QOL, Emotional Well-Being, and Energy/Fatigue in the English and German versions.

Correlation between seizure frequency and QOLIE-31 subscales and Overall scores was highly significant; the  $\eta$  values were large for all subscales, except Medication Effects, on which seizure frequency had a medium effect.

## 5. Conclusion

The Czech version, with modest limitations, has good psychometric properties, supporting its use as a specific measure of HRQOL in epilepsy in the Czech Republic.

Seizure frequency has an important impact on QOL, as demonstrated in other studies, but it is only one of the factors influencing and determining specific aspects of QOL. The correlation between other clinical variables and several demographic variables and QOLIE-31 subscales will be tested at large in our next study, including two epilepsy centers, to detect the wider concerns of people with epilepsy.

## Acknowledgments

The authors thank Joyce Cramer and the QOLIE Development Group for providing the Czech translation of the QOLIE-31 and written permission for use of this questionnaire.

## References

- [1] Devinsky O. Quality of life in epilepsy: time to practice what we preach. *Epilepsy Behav* 2000;1:89–90.
- [2] Baker GA. Quality of life and epilepsy: the Liverpool experience. *Clin Ther* 1998;20(Suppl. A):A2–A12.
- [3] Leone MA, Beghi E, Righini C, Apolone G, Mosconi P. Epilepsy and quality of life in adults: a review of instruments. *Epilepsy Res* 2005;66:23–44.
- [4] Devinsky O, Vickrey BG, Cramer J, Perrine K, Hermann B, Meador K. Development of the quality of life in epilepsy inventory. *Epilepsia* 1995;36:1089–104.
- [5] Cramer JA, Perrine K, Devinsky O, Bryant-Comstock L, Meador T, Hermann B. Development and cross-cultural translations of a 31-item quality of life in epilepsy inventory. *Epilepsia* 1998;39:81–8.
- [6] Cramer JA, Perrine K, Devinsky O, Meador K. A brief questionnaire to screen for duality of life in epilepsy: the QOL-10. *Epilepsia* 1996;37:577–82.
- [7] Dodrill C, Bartzel LW, Queisser HR, Temkin NR. An objective method for the assessment of psychological and social problems among epileptics. *Epilepsia* 1980;21:123–35.
- [8] Baker GA, Camfield C, Camfield P, et al. Commission on outcome measurement in epilepsy, 1994–1997: final report. *Epilepsia* 1998;39:213–31.
- [9] Cramer JA. Quality of life for people with epilepsy. *Neurol Clin* 1994;12:1–13.
- [10] Cramer JA, Arrigo C, Van Hammee G, Bromfield EB. Comparison between the QOLIE-31 and derived QOLIE-10 in a clinical trial of levetiracetam. *Epilepsy Res* 2000;41:29–38.
- [11] Leidy NK, Rentz AM, Grace EM. Evaluating health-related quality of life outcomes in clinical trials of antiepileptic drug therapy. *Epilepsia* 1998;39:965–77.
- [12] Torres X, Arroyo S, Araya S, de Pablo J. The Spanish version of the Quality-of-Life in Epilepsy Inventory (QOLIE-31): translation, validity, and reliability. *Epilepsia* 1999;40:1299–304.
- [13] May TW, Pfäfflin M, Cramer JA. Psychometric properties of the German translation of the QOLIE-31. *Epilepsy Behav* 2001;2:106–14.
- [14] Picot MC, Crespel A, Daures JP, Baldy-Moulinier M, El Hasnaoui A. Psychometric validation of the French version of the quality of life in epilepsy inventory (QOLIE-31): comparison with a generic health-related quality of life questionnaire. *Epileptic Disord* 2004;6:275–85.
- [15] Beghi E, Niero M, Roncolato M. Validity and reliability of the Italian version of the Quality-of-Life in Epilepsy Inventory (QOLIE-31). *Seizure* 2005;14:452–8.
- [16] Asawavichienjinda T, Phanthumchinda K, Sitthi-Amorn Ch, Love EJ. The Thai version of the Quality-of-Life in Epilepsy Inventory (QOLIE-31—Thai Version): translation, validity and reliability. *J Med Assoc Thai* 2005;88:1782–8.
- [17] Nunnally JC, Bernstein IH. *Psychometric theory*. third ed. New York: McGraw-Hill; 1994.
- [18] Cohen J. *Statistical power for the behavioral sciences*. New York: Academic Press; 1977.

### **5.3 Klinické a demografické faktory ovlivňující kvalitu života pacientů s epilepsií**

Publikováno v: *Seizure: Eur J Epil* (2008); doi:10.1016/j.seizure.2008.06.006 (in Press) (originální práce)

#### Komentář

Kvalita života je velmi individuální, liší se nejen interindividuálně od osoby k osobě, ale i intraindividuálně u daného jedince v závislosti na věku, zdravotním stavu, sociálním statutu a mnoha dalších faktorech. Nelze ji posuzovat podle závažnosti choroby nebo stavu nemocného. Funkční stav nemocného odráží míru postižení nemocného, kdežto kvalita života je závislá na tom, jak dalece nemocný pociťuje dopad svého postižení, jak se jím cítí omezen.

Epilepsie je právě jedním z onemocnění, kde kvalita života ve vztahu ke zdraví má zásadní význam. Zatímco záchvaty samotné většinou rychle pominou, jejich dopad na způsob a kvalitu života je dlouhodobý. Abychom mohli zlepšit QOL těchto pacientů, je potřeba identifikovat faktory, které ji nejvíce ovlivňují. V jiných zemích byla provedena celá řada studií sledujících vliv různých klinických, demografických a socioekonomických faktorů na QOL epileptiků. Jako nejdůležitější faktory byly popsány věk, pohlaví, socioekonomický status, frekvence záchvatů, trvání onemocnění a vliv AE.<sup>103-106</sup> Ne vždy se však tyto faktory promítají v kvalitě života stejnou měrou a je možno vysledovat např. určité mezikulturní rozdíly.

Faktory predikující QOL pacientů s epilepsií v České republice byly hodnoceny pomocí dotazníku QOLIE-31 distribuovaném na dvou neurologických klinikách (celkem zařazeno 268 pacientů). Klinické a sociodemografické údaje byly získány z dokumentace pacientů. Metoda regresní analýzy byla použita k nalezení oblastí, které se nejvíce promítají v dosaženém skóre QOLIE-31. Regresní analýza umožňuje odhadnout hodnotu určité náhodné veličiny (tzv. závislé proměnné – v našem případě QOLIE-31 skóre) na základě znalosti jiných veličin tzv. nezávisle proměnných (vysvětlujících proměnných, prediktorů). V našem případě jsou to např. frekvence záchvatů nebo zaměstnanost. Nejprve byla provedena jednorozměrná analýza (univariate analysis) s použitím všech proměnných s možným vlivem na QOLIE-31 skóre. Jako nezávislé proměnné zde byly testovány: věk, pohlaví, trvání onemocnění, věk výskytu onemocnění, frekvence a typ epileptických záchvatů, užívaná AE, počet různých AE užívaných za celou dobu terapie epilepsie, přítomnost psychiatrického nebo systémového onemocnění a průceschopnost. Jednorozměrná analýza vynesla sedm proměnných, které signifikantně ovlivňovaly celkové QOLIE skóre a skóre jednotlivých domén. Tyto proměnné byly pak dále testovány pomocí mnohorozměrné regresní analýzy, abychom identifikovali ty faktory, které nejvýznamněji přispívaly k variabilitě skóre jednotlivých domén.



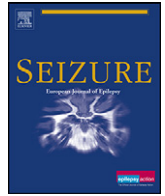
Frekvence záchvatů, práceschopnost a přítomnost psychiatrického onemocnění byly faktory predikující 33,3 % variability celkového QOLIE-31 skóre. Frekvence záchvatů byla významným faktorem pro všechny QOLIE domény. Významně se v jednotlivých doménách promítalo, zda byli pacienti pracující, nezaměstnaní, v penzi či pobírali invalidní důchod. Práceschopnost pacientů se projevila jako nejsilnější faktor v doménách Celková kvalita života, Emocionální spokojenost, Energie/únava a Kognitivní výkonnost. Ve studii jsme zaznamenali relativně vysoký podíl pacientů pobírajících částečný nebo plný invalidní důchod. Tato skupina vykazovala nejnižší hodnoty QOLIE-31 skóre. Na vysoké invalidizaci pacientů a nízké QOL s tím spojené se podílí špatná kompenzovanost onemocnění, jsou však pravděpodobně další faktory, které k tomu přispívají. V nedávno publikované studii byly sumarizovány faktory, které ovlivňují zaměstnanost pacientů s epilepsií. Jako nejvýznamnější byly uvedeny pocíťované stigma, závažnost záchvatů a psychosociální charakteristiky pacientů.<sup>107</sup> Zaměstnanost je úzce spjata s ekonomickým potenciálem a soběstačností osob, což jsou aspekty významně ovlivňující kvalitu života.



Contents lists available at ScienceDirect

Seizure

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/yseiz](http://www.elsevier.com/locate/yseiz)



## Clinical and demographic characteristics predicting QOL in patients with epilepsy in the Czech Republic: How this can influence practice

Eva Tlusta<sup>a,\*</sup>, Jana Zarubova<sup>b</sup>, Julius Simko<sup>c</sup>, Helena Hojdikova<sup>c</sup>, Sam Salek<sup>d</sup>, Jiri Vlcek<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Social and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Charles University in Prague, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Kralove, Czech Republic

<sup>b</sup> Centre for Epileptology and Epileptosurgery, Department of Neurology, Thomayer's Teaching Hospital, Videnska 800, 140 59 Prague, Czech Republic

<sup>c</sup> Department of Neurology, University Hospital Hradec Kralove, Nezvalova 265, 500 05 Hradec Kralove, Czech Republic

<sup>d</sup> Centre for Socioeconomic Research, Welsh School of Pharmacy, Cardiff University, King Edward VII Avenue, Cardiff CF10 3XF, UK

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 28 March 2008

Received in revised form 30 May 2008

Accepted 20 June 2008

#### Keywords:

Epilepsy  
Quality of life  
QOLIE-31  
Employment

### ABSTRACT

**Objective:** The aim of our study was to assess the influence of different clinical and demographic variables on quality of life (QOL) in patients with epilepsy in the Czech Republic.

**Methods:** Outpatients with epilepsy ( $n = 268$ ) who visited two neurology departments between 2005 and 2006 were included. Clinical and demographic characteristics were retrieved from medical records. Quality of life was measured by the Quality of Life in Epilepsy Inventory (QOLIE-31). Using multiple regression analysis, we determined which variables were associated with QOLIE-31 overall and subscale scores.

**Results:** Seizure frequency, employability and psychiatric comorbidity were found to be risk factors for QOLIE-31 overall score, accounting for 33% of the variance in the regression model. Seizure frequency was strong predictor for all seven subscales. Employability explained 10% of the variance in the QOLIE overall score and was the strongest predictor for Overall QOL, Emotional Well-being, Energy/Fatigue and Cognitive Function. Gender, type of seizures, age at onset of seizures, and systemic comorbidity had no significant association in this study.

**Conclusions:** The present study confirms that besides seizure frequency, employability and comorbid psychiatric conditions are strong predictors of QOL in patients with epilepsy. Interventions focusing on psychosocial problems and identification of factors that hamper employment in patients with epilepsy are necessary for improving QOL in these patients.

© 2008 British Epilepsy Association. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

### Introduction

The impact of epilepsy cannot be understood as simply resulting from the occurrence of seizures. Epilepsy can be associated with social isolation and problems such as education, employment, family life and leisure activities.<sup>1,2</sup> Previous studies have indicated that epilepsy causes cognitive, behavioral and social problems more frequently than some other chronic diseases.<sup>3</sup> The quality of life (QOL) of patients with hypertension, diabetes, and heart disease is similar to that of those who have simple partial seizures.<sup>4</sup> Patients with continued seizures and impaired consciousness are the worst off. On the other hand, patients who achieve seizure freedom without significant adverse effects exhibit the highest degree of satisfaction<sup>4</sup> and their QOL

may be as good as individuals without epilepsy.<sup>5</sup> However, epilepsy appears to have a major impact on emotional well-being in comparison with QOL in patients with other chronic diseases.<sup>6</sup>

To understand the impact of epilepsy and improve care for affected patients, it is necessary to identify factors predicting QOL in epilepsy. Several studies have been performed assessing the relationships between socioeconomic status, demographic characteristics, clinical characteristics and patients' QOL scores.<sup>7–16</sup> It has been shown that the most important factors affecting QOL in epilepsy are demographic variables, such as age, sex and socioeconomic status, and clinical variables including seizure frequency, duration of disease and effect of antiepileptic drugs (AEDs).<sup>7,12,16–18</sup> Although some cross-cultural differences can be seen between countries, seizure frequency still remains the most significant predictor in most studies.<sup>16,17,19–21</sup>

The aim of our study was to assess the influence of some clinical and demographic variables on QOL and identify the main factors predicting QOL in epilepsy outpatients in the Czech Republic.

\* Corresponding author. Tel.: +420 495 067 291; fax: +420 495 067 291.  
E-mail address: [eva.tlusta@faf.cuni.cz](mailto:eva.tlusta@faf.cuni.cz) (E. Tlusta).



## Methods

### *Patients and data collection*

The study was performed in two neurology departments in the Czech Republic (the Department of Neurology of the University Hospital Hradec Kralove and the Centre for Epileptology and Epileptosurgery of the Thomayer's Teaching Hospital in Prague). The study was approved by the ethics committees of both hospitals.

Epileptic outpatients who visited the neurology departments between March 2005 and June 2006 were asked to participate in the study. Eligible patients were 16 years or older with a confirmed diagnosis of epilepsy who made regular visits to a neurology department. Patients with intellectual disability or any other reason for being unable to complete the QOLIE-31 were excluded.

Clinical and demographic characteristics which could have had a possible influence on QOL were retrieved from patients' medical records on the same day the patient visited the doctor and completed the QOLIE-31. For all patients, age, sex, duration of epilepsy, frequency and type of epileptic seizures, the number of antiepileptic drugs taken (current AED intake), number of different AEDs used over lifetime (past treatment history of epilepsy), the presence of comorbidities, and employment status were recorded. Epileptic seizures were classified according to the International League Against Epilepsy.<sup>22</sup> For the purpose of analysis, the patients were categorized into three groups: (1) patients with partial seizures (simple partial seizures, complex partial seizures, partial seizures with secondary generalization); (2) patients with generalized seizures (absence, atypical absence, myoclonic seizures, clonic, tonic, tonic-clonic, and atonic seizures); and (3) patients with unclassified seizures.

Patients were divided into five categories according to the frequency of seizures over the previous 2 years: (1) without seizures in the preceding 2 years; (2) without seizures in the preceding year; (3) fewer than 12 seizures in the preceding 12 months; (4) more than 12 seizures in the preceding 12 months (usually more than one seizure per month); (5) newly diagnosed patients (diagnosed a few days or months prior to the study).

Besides the epilepsy, patients also suffered from other diseases or impairments (e.g. asthma, diabetes, hypertension, migraine, depression, hemiparesis, cerebral palsy, head injury). For purposes of analysis patients with comorbid systemic diseases (including neurological, cardiovascular, respiratory, renal and other systemic diseases) and patients with comorbid psychiatric diseases (mainly anxiety, depression, and psychosis) were distinguished.

### *The quality of life measurement*

The QOL was measured using an epilepsy specific questionnaire, the Quality of Life in Epilepsy Inventory (QOLIE-31).<sup>23</sup> The Czech version of the QOLIE-31 has been extensively tested for validity and reliability.<sup>24</sup> The QOLIE-31 consists of seven domains including Seizure Worry, Overall Quality of Life, Emotional Well-being, Energy-Fatigue, Cognitive Functioning, Medication Effects, Social Functioning, and overall score. Higher scores in the QOLIE-31 indicate better QOL.

### *Data analysis*

Univariate and multivariate regression analyses were performed to explore the association between possible prognostic variables (independent variables), reduced QOLIE-31 overall and subscale scores (dependent variables). Univariate analysis included all potential predictor variables and QOLIE-31 summary

scores for each domain. For the univariate regression analysis, independent variables including age, sex, duration of epilepsy, age at onset of epilepsy, frequency and type of epileptic seizures, current AED intake, number of different AEDs used in the past, psychiatric comorbidity, systemic comorbidity, and employment status, were used as potential predictors. Determinants that were significantly associated with the outcome in the univariate analysis ( $p$ -value  $< 0.05$ ) were included in a stepwise multivariate analysis. As dependent variables, QOLIE-31 overall and the seven subscores were processed separately, thus eight separate multiple regression analyses for each domain were performed. In a stepwise multiple regression, each variable is entered in sequence and its value assessed. If adding the variable contributes to the model then it is retained, but all other variables in the model are then re-tested to see if they are still contributing to the success of the model. If they no longer contribute significantly they are removed. Thus, this method should ensure that one ends up with the smallest possible set of predictor variables included in the model. The beta value was used as a measure of how strongly each predictor variable influences the criterion variable. Adjusted  $R^2$  was used to assess the rate of variance of the domain score explained by the full model. In addition, variables including age, duration of epilepsy, age at onset, current AED intake, AEDs used in the past, employment status and comorbidity were tested for interaction effects using Pearson correlation coefficients. Data processing and analysis were carried out using SPSS for Windows (version 14.0).

## Results

### *Sociodemographic and clinical characteristics of the study participants*

Two hundred and sixty-eight patients completed the questionnaire. Approximately 15% of patients were not able to complete the questionnaire and 10% refused to participate in the study. Table 1 presents the sociodemographic and clinical characteristics of the patient population.

### *Regression analysis*

#### *Univariate*

Following univariate regression analysis, age, duration of epilepsy, employability, number of AEDs used in the past, current AED intake, seizure frequency, and psychiatric comorbidity were the variables strongly associated with QOLIE-31 overall score (Table 2) and its seven subscales. The remaining variables including gender, type of seizures, age at onset, and systemic comorbidity had no significant association.

Pearson correlation coefficient between age and duration of epilepsy was 0.45 ( $p < 0.001$ ), and between current AED intake and AEDs used in the past was 0.67 ( $p < 0.001$ ). Because of the high correlations between these variables, they could not be regressed in the same analysis. Age had a higher association with overall and subscales scores than duration of epilepsy, which led to use of this variable in the multiple regression analysis. Similarly, current AED intake was highly correlated with QOLIE-31 overall score and its seven subscales allowing us to include this variable in the multiple regression.

#### *Multiple regression analysis*

Table 3 shows the results of eight multiple regressions examining the contribution of independent variables to QOLIE-31 overall score and each of the seven subscales. Seizure frequency, employability and psychiatric comorbidity were found to be risk factors for QOLIE-31 overall score explaining 33% of the variance in the regression model. Seizure frequency was the strongest

**Table 1**  
Demographic and clinical characteristics of the study participants (*n* = 268)

|  | Number of patients | Percentage |
|--|--------------------|------------|
| Age (mean years $\pm$ S.D.; range)                     | 39.9 $\pm$ 14.7    | 17–81      |
| Male   | 114                | 42.5       |
| Female   | 154                | 57.5       |
| Duration of epilepsy<br>(mean years $\pm$ S.D.; range) | 18.1 $\pm$ 14.9    | 0–58       |
| Age at onset<br>(mean years $\pm$ S.D.; range)         | 21.6 $\pm$ 15.5    | 0–73       |
| Type of seizures                                       |                    |            |
| Partial seizures                                       | 200                | 74.6       |
| Generalized seizures                                   | 56                 | 20.9       |
| Unclassified seizures                                  | 12                 | 4.5        |
| Employability  |                    |            |
| Employed, student                                      | 149                | 55.6       |
| Unemployed   | 17                 | 6.3        |
| Disability pension                                     | 78                 | 29.1       |
| Old age pensioner                                      | 21                 | 7.8        |
| Seizure frequency                                      |                    |            |
| $\geq 2$ years without seizures                        | 99                 | 36.9       |
| $\geq 1$ year without seizures                         | 47                 | 17.5       |
| $< 12$ seizures per year                               | 59                 | 22.0       |
| $\geq 12$ seizures per year                            | 58                 | 21.6       |
| Newly diagnosed  | 5                  | 1.9        |
| Comorbid conditions                                    |                    |            |
| Systemic comorbidity                                   | 59                 | 22.0       |
| Psychiatric comorbidity                                | 38                 | 14.2       |
| No. of AEDs in the past<br>(mean $\pm$ S.D.; range)    | 3.7 $\pm$ 2.5      | 1–12       |
| No. of current AEDs used<br>(mean $\pm$ S.D.; range)   | 1.76 $\pm$ 0.95    | 0–4        |

predictor, accounting for 20% of the variance followed by employability (10%) and psychiatric comorbidity (3%). Seizure frequency was a strong predictor for all seven subscales. Risk factors for each of the subscales were: Seizure Worry—seizure frequency (accounting for 19% of the variance in the model); Overall Quality of Life—employability, seizure frequency, psychiatric comorbidity, age (accounting for 28% of the variance); Emotional Well-being—employability, psychiatric comorbidity, seizure frequency (accounting for 21% of the variance); Energy/Fatigue—employability, seizure frequency, psychiatric comorbid-

ity (accounting for 21% of the variance); Cognitive Function—employability, seizure frequency, psychiatric comorbidity, age (accounting for 28% of the variance); Medication Effects—seizure frequency, psychiatric comorbidity, employability (accounting for 13% of the variance); and Social Functioning—seizure frequency, employability and current AED intake (accounting for 23% of the variance).

Age was a significant predictor in the univariate analysis, but vanished in multiple regression for most cases. There was a correlation between age and employability (Pearson's  $r = 0.55$ ,  $p = 0.001$ ). When age was controlled for, employability remained a significant predictor for QOLIE-31 overall score, Overall QOL, Emotional Well-being, Energy/Fatigue, Cognitive Functioning, Medication Effects and Social Functioning. Age was also an independent predictor for Overall QOL and Cognitive Functioning in the multiple regression.

## Discussion

The aim of the study was to examine the effects of different clinical and demographic characteristics on QOL in patients with epilepsy attending two referral centres in the Czech Republic. Seizure frequency, employability status and psychiatric comorbidity were the main predictors accounting for 33% of the variance in QOLIE-31 overall score. We did not find any association with gender, seizure type, age at onset of epilepsy and systemic comorbidity.

Higher seizure frequency predicted lower QOLIE-31 scores for QOLIE-31 overall score as well as all seven subscales. This finding is in accordance with previous studies where high seizure frequency was a significant predictor of poorer QOL.<sup>7,8,12,19,25</sup>

Advanced age was a factor influencing QOLIE-31 overall score, Overall QOL, Emotional Well-being, Energy/Fatigue, Cognitive and Social Functioning in the univariate analysis but not in the multivariate analysis except for Overall QOL and Cognitive Functioning.

Several studies have indicated female gender as a significant predictor for lower QOL,<sup>7,10,12</sup> while other studies have not found this association.<sup>11,16</sup> In this study, gender was not associated with QOLIE scores. These contrasts may indicate some cross-cultural differences between countries. Female gender could be a significant predictor for lower QOL in countries where availability

**Table 2**  
Univariate association between QOLIE-31 overall score and patient characteristics

| Variable                        | QOLIE-31 overall score <sup>a</sup> | Unstandardized coefficient <i>B</i> | Standardized coefficient $\beta$ | <i>p</i> value |
|---------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|----------------|
| Age                             | –                                   | –0.345                              | –0.273                           | <0.001         |
| Duration of epilepsy            | –                                   | –0.181                              | –0.145                           | 0.021          |
| Employability                   |                                     | –7.447                              | –0.432                           | <0.001         |
| Active worker, student          | 73.7 (15.3)                         |                                     |                                  |                |
| Unemployed                      | 66.8 (15.0)                         |                                     |                                  |                |
| Disability pension              | 51.9 (16.8)                         |                                     |                                  |                |
| Old age pensioner               | 66.0 (15.0)                         |                                     |                                  |                |
| AEDs in the past                | –                                   | –2.900                              | –0.396                           | <0.001         |
| Current AED intake              | –                                   | –6.290                              | –0.329                           | <0.001         |
| Seizure frequency               |                                     | –6.686                              | –0.397                           | <0.001         |
| $\geq 2$ years without seizures | 76.5 (13.1)                         |                                     |                                  |                |
| $\geq 1$ year without seizures  | 68.3 (15.7)                         |                                     |                                  |                |
| $< 12$ seizures per year        | 58.8 (19.7)                         |                                     |                                  |                |
| $\geq 12$ seizures per year     | 55.8 (17.1)                         |                                     |                                  |                |
| Newly diagnosed                 | 64.8 (18.4)                         |                                     |                                  |                |
| Psychiatric comorbidity         |                                     | –13.838                             | –0.266                           | <0.001         |
| Yes                             | 54.7 (18.3)                         |                                     |                                  |                |
| No                              | 68.5 (17.5)                         |                                     |                                  |                |

<sup>a</sup> Average (S.D.) QOLIE-31 overall scores.

**Table 3**  
Multiple (stepwise) regression analysis

| Domain/predicting variable     | Unstandardized coefficient <i>B</i> | Standardized coefficient $\beta$ | <i>p</i> | Adjusted <i>R</i> <sup>2</sup> |
|--------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|----------|--------------------------------|
| <b>QOLIE-31 overall score</b>  |                                     |                                  |          |                                |
| Seizure frequency              | −5.456                              | −0.366                           | <0.001   | 0.201                          |
| Employability                  | −4.991                              | −0.290                           | <0.001   | 0.301                          |
| Psychiatric comorbidity        | −9.958                              | −0.192                           | <0.001   | 0.334 <sup>a</sup>             |
| <b>Seizure Worry</b>           |                                     |                                  |          |                                |
| Seizure frequency              | −10.163                             | −0.442                           | <0.001   | 0.192 <sup>a</sup>             |
| <b>Overall Quality of Life</b> |                                     |                                  |          |                                |
| Employability                  | −3.912                              | −0.203                           | 0.003    | 0.166                          |
| Seizure frequency              | −4.627                              | −0.274                           | <0.001   | 0.219                          |
| Psychiatric comorbidity        | −13.545                             | −0.228                           | <0.001   | 0.269                          |
| Age                            | −0.227                              | −0.160                           | 0.013    | 0.283 <sup>a</sup>             |
| <b>Emotional Well-being</b>    |                                     |                                  |          |                                |
| Employability                  | −5.043                              | −0.263                           | <0.001   | 0.129                          |
| Psychiatric comorbidity        | −14.668                             | −0.252                           | <0.001   | 0.186                          |
| Seizure frequency              | −2.963                              | −0.177                           | 0.002    | 0.212 <sup>a</sup>             |
| <b>Energy/Fatigue</b>          |                                     |                                  |          |                                |
| Employability                  | −4.706                              | −0.253                           | <0.001   | 0.127                          |
| Seizure frequency              | −4.344                              | −0.268                           | <0.001   | 0.189                          |
| Psychiatric comorbidity        | −9.377                              | −0.166                           | 0.004    | 0.212 <sup>a</sup>             |
| <b>Cognitive Function</b>      |                                     |                                  |          |                                |
| Employability                  | −3.552                              | −0.175                           | 0.010    | 0.153                          |
| Seizure frequency              | −5.997                              | −0.336                           | <0.001   | 0.238                          |
| Psychiatric comorbidity        | −10.867                             | −0.174                           | 0.001    | 0.266                          |
| Age                            | −0.250                              | −0.167                           | 0.009    | 0.282 <sup>a</sup>             |
| <b>Medication Effects</b>      |                                     |                                  |          |                                |
| Seizure frequency              | −5.665                              | −0.246                           | <0.001   | 0.077                          |
| Psychiatric comorbidity        | −15.011                             | −0.185                           | 0.002    | 0.116                          |
| Employability                  | −3.267                              | −0.123                           | 0.049    | 0.126 <sup>a</sup>             |
| <b>Social Functioning</b>      |                                     |                                  |          |                                |
| Seizure frequency              | −4.252                              | −0.217                           | 0.001    | 0.141                          |
| Employability                  | −5.646                              | −0.252                           | <0.001   | 0.212                          |
| Current AED intake             | −4.605                              | −0.183                           | 0.004    | 0.234 <sup>a</sup>             |

<sup>a</sup> Rate of variance of the domain score explained by the full model.

of health and social care for women is inconsistent. However, lower QOL in women with epilepsy has also been reported in developed countries, probably reflecting some biological and psychosocial factors influencing QOL in women.<sup>10</sup>

Psychiatric comorbidity remained a significant predictor for QOLIE-31 overall score as well as all subdomains except Seizure Worry and Social Functioning. Anxiety and depression were found to be very important factors affecting the QOL in patients with epilepsy<sup>11,13,16,26–28</sup> and some studies have reported that psychiatric status has a greater impact on QOL than seizure-related variables.<sup>9,11,14,29</sup>

Employability was a strong predictor for all domains except Seizure Worry. Employability explained 10% of the variance in the QOLIE-31 overall score and was the strongest predictor for Overall QOL, Emotional Well-being, Energy/Fatigue and Cognitive Function accounting for 13–17% of the variance in these domain scores. Employment is closely related to socioeconomic status and can reflect economic potential and self-sufficiency of patients. Almost 30% of patients in our study were on disability pension and 6% were unemployed. These factors can intensify social isolation, anxiety, depression and negative self-perception in patients with epilepsy. Studies have found that higher socioeconomic status in patients with epilepsy exhibits better QOL.<sup>7,10–12,25</sup> Recently, factors affecting the regular employment in patients with epilepsy have been summarized, demonstrating that stigma, seizure severity, and psychosocial variables play an important role in predicting employment and that a specific employment training programme would be appropriate for patients with epilepsy.<sup>30</sup> Improvement of self-efficacy and coping skills of these people could help them to

achieve better employment positions and higher QOL. However, personal motivation and positive work attitudes have also been reported as important predictors of employment status in patients with epilepsy.<sup>31</sup>

The percentage of patients (30%) receiving disability pension in our study was much higher in comparison with statistical reports on the general population in the Czech Republic (on the 31 January 2005) where the disability pension was paid to 5% of the population.<sup>32</sup> The reason for the high rate of patients on disability pension observed here needs to be explored. Furthermore, these patients had the lowest QOLIE-31 scores in our study. The rate of unemployment in our cohort of patients (6%) was a bit lower than the republic average published in 2005 (8%) but it was comparable with data on the general population living in Hradec Králové and Prague. The unemployment figure for December 2005 for Hradec Králové and Prague was 4–7% and 3.5%, respectively.<sup>33</sup>

There are several possible limitations of our study. Patients were recruited from two referral centers with secondary and tertiary care units in epilepsy in the Czech Republic. Patients with severe or refractory seizures may have been overrepresented and the results cannot easily be generalized to all people with epilepsy in the Czech Republic. Moreover, information on psychiatric comorbidity (e.g. depression or psychosis) was obtained from medical records without more detailed examination of patients. This accounted for quite low frequency of psychiatric diseases in our study population (14.2%) in comparison with other studies.<sup>29,34,35</sup> Hospital records may not be a reliable source of data and direct assessment of patients could be the more appropriate method.

Epilepsy is a chronic disease with various consequences and a complex impact on patient's QOL. Besides seizure frequency, occupational status and employability are important predictors of patients' QOL as well as presence of depression or other psychiatric diseases. The management of epilepsy should place more importance on the psychosocial problems of patients, look for the causes of lower QOL and initiate appropriate interventions for improving patients' feeling, self-perception and social functioning.

Special programmes should be established, targeted at the public understanding of epilepsy. Several studies from other countries have indicated the need to improve public knowledge about epilepsy<sup>36,37</sup> and it has been shown that epilepsy education programmes are associated with a significant increase in epilepsy knowledge as well as positive attitudes towards epilepsy.<sup>38</sup> Employment training programmes focusing on increasing the self-efficacy and coping skills of people with epilepsy would be helpful to allow these individuals to achieve better employment positions in society. Special care should be provided to people with comorbid psychiatric conditions. These and other such interventions would help people with epilepsy to reduce the burden of their disorder. Further studies are required to explore the perspectives and problems of patients with epilepsy on the labour market and to address factors that hamper employment of these individuals. It is clear that the social consequences of epilepsy are often more difficult to overcome than the seizures themselves and are closely related to patients' mental condition and total well-being.

### Acknowledgement

We thank Joyce Cramer for granting us permission to use the QOLIE-31 questionnaire in our study.

### References

1. Bishop M, Allen CA. The impact of epilepsy on quality of life: a qualitative analysis. *Epilepsy Behav* 2003;4:226–33.
2. Thompson P, Oxley J. Social aspects of epilepsy. In: Laidlaw J, Richens A, Chadwick D, editors. *A textbook of epilepsy*. London: Churchill Livingstone; 1993. p. 661–704.
3. Hermann BP, Vickrey B, Hays RD, Cramer J, Devinsky O, Meador K, et al. A comparison of health-related quality of life in patients with epilepsy, diabetes and multiple sclerosis. *Epilepsy Res* 1996;25:113–8.
4. Vickrey BG, Hays RD, Rausch R, Sutherling WW, Engel Jr J, Brook RH. Quality of life of epilepsy surgery patients as compared with outpatients with hypertension, diabetes, heart disease, and/or depressive symptoms. *Epilepsia* 1994;35:597–607.
5. Baker GA, Jacoby A, Buck D, Stalgis C, Monnet D. Quality of life of people with epilepsy: a European study. *Epilepsia* 1997;38:353–62.
6. Leppik IE. Quality of life of people with epilepsy in the United States. *Clin Ther* 1998;20(Suppl A):A13–8. discussion A58–60.
7. Alanis-Guevara I, Pena E, Corona T, Lopez-Ayala T, Lopez-Meza E, Lopez-Gomez M. Sleep disturbances, socioeconomic status, and seizure control as main predictors of quality of life in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005;7:481–5.
8. Baker GA, Gagnon D, McNulty P. The relationship between seizure frequency, seizure type and quality of life: findings from three European countries. *Epilepsy Res* 1998;30:231–40.
9. Boylan LS, Flint LA, Labovitz DL, Jackson SC, Starner K, Devinsky O. Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. *Neurology* 2004;62:258–61.
10. Buck D, Jacoby A, Baker GA, Ley H, Steen N. Cross-cultural differences in health-related quality of life of people with epilepsy: findings from a European study. *Qual Life Res* 1999;8:675–85.
11. Choi-Kwon S, Chung C, Kim H, Lee S, Yoon S, Kho H, et al. Factors affecting the quality of life in patients with epilepsy in Seoul, South Korea. *Acta Neurol Scand* 2003;108:428–34.
12. Djibuti M, Shakarishvili R. Influence of clinical, demographic, and socioeconomic variables on quality of life in patients with epilepsy: findings from Georgian study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:570–3.
13. Johnson EK, Jones JE, Seidenberg M, Hermann BP. The relative impact of anxiety, depression, and clinical seizure features on health-related quality of life in epilepsy. *Epilepsia* 2004;45:544–50.
14. Loring DW, Meador KJ, Lee GP. Determinants of quality of life in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004;5:976–80.
15. Moran NF, Poole K, Bell G, Solomon J, Kendall S, McCarthy M, et al. Epilepsy in the United Kingdom: seizure frequency and severity, anti-epileptic drug utilization and impact on life in 1652 people with epilepsy. *Seizure* 2004;13:425–33.
16. Senol V, Soyuer F, Arman F, Ozturk A. Influence of fatigue, depression, and demographic, socioeconomic, and clinical variables on quality of life of patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007;10:96–104.
17. Baker GA. Assessment of quality of life in people with epilepsy: some practical implications. *Epilepsia* 2001;42(Suppl. 3):66–9.
18. Mrabet H, Mrabet A, Zouari B, Ghachem R. Health-related quality of life of people with epilepsy compared with a general reference population: a Tunisian study. *Epilepsia* 2004;45:838–43.
19. Leidy NK, Elixhauser A, Vickrey B, Means E, William MK. Seizure frequency and the health-related quality of life of adults with epilepsy. *Neurology* 1999;53:162–6.
20. Guekht AB, Mitrokhina TV, Lebedeva AV, Dzugaeva FK, Milchakova LE, Lokshina OB, et al. Factors influencing on quality of life in people with epilepsy. *Seizure* 2007;16:128–33.
21. Vickrey BG, Berg AT, Sperling MR, Shinnar S, Langfitt JT, Bazil CW, et al. Relationships between seizure severity and health-related quality of life in refractory localization-related epilepsy. *Epilepsia* 2000;41:760–4.
22. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981;22:489–501.
23. Cramer JA, Perrine K, Devinsky O, Bryant-Comstock L, Meador K, Hermann B. Development and cross-cultural translations of a 31-item quality of life in epilepsy inventory. *Epilepsia* 1998;39:81–8.
24. Tlusta E, Kubena A, Salek S, Vlcek J. Psychometric properties of the Czech version of the Quality of Life in Epilepsy Inventory (QOLIE-31). *Epilepsy Behav* 2007;10:407–11.
25. Herodes M, Oun A, Haldre S, Kaasik AE. Epilepsy in Estonia: a quality-of-life study. *Epilepsia* 2001;42:1061–73.
26. Cramer JA. Mood disorders are linked to health-related quality of life in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2002;3:491–2.
27. Hermann BP, Seidenberg M, Bell B. Psychiatric comorbidity in chronic epilepsy: identification, consequences, and treatment of major depression. *Epilepsia* 2000;41(Suppl. 2):S31–41.
28. Zeber JE, Copeland LA, Amuan M, Cramer JA, Pugh MJ. The role of comorbid psychiatric conditions in health status in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007;10:539–46.
29. Strine TW, Kobau R, Chapman DP, Thurman DJ, Price P, Balluz LS. Psychological distress, comorbidities, and health behaviors among U.S. adults with seizures: results from the 2002 National Health Interview Survey. *Epilepsia* 2005;46:1133–9.
30. Smeets VM, van Lierop BA, Vanhoutvin JP, Aldenkamp AP, Nijhuis FJ. Epilepsy and employment: literature review. *Epilepsy Behav* 2007;10:354–62.
31. Bautista RE, Wludyka P. Factors associated with employment in epilepsy patients. *Epilepsy Behav* 2007;10:89–95.
32. Dúchody v roce 2005, Czech Statistical Office 2005, Available from: URL: <http://www.spcr.cz/statistika/duchody/duchody.pdf>.
33. Unemployment rates by region in 2005, Czech Statistical Office 2005, Available from: URL: [http://www.czso.cz/csu/redakce.nsf/i/mira\\_registrovane\\_nezamestnanosti\\_podle\\_obci\\_k\\_31\\_12\\_2005](http://www.czso.cz/csu/redakce.nsf/i/mira_registrovane_nezamestnanosti_podle_obci_k_31_12_2005).
34. Kanner AM. Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment. *Biol Psychiatry* 2003;54:388–98.
35. Swinkels WA, Kuyk J, de Graaf EH, van Dyck R, Spinhoven P. Prevalence of psychopathology in Dutch epilepsy inpatients: A Comparative Study. *Epilepsy Behav* 2001;2:441–7.
36. Mecarelli O, Li Voti P, Vanacore N, D'Arcangelo S, Mingoia M, Pulitano P, et al. A questionnaire study on knowledge of and attitudes toward epilepsy in schoolchildren and university students in Rome, Italy. *Seizure* 2007;16:313–9.
37. Daoud A, Al-Safi S, Otoom S, Wahba L, Alkofahi A. Public knowledge and attitudes towards epilepsy in Jordan. *Seizure* 2007;16:521–6.
38. Martiniuk AL, Speechley KN, Secco M, Campbell MK, Donner A. Evaluation of an epilepsy education program for Grade 5 students: a cluster randomized trial. *Epilepsy Behav* 2007;10:604–10.

## 6. ZÁVĚR

Disertační práce byla rozdělena do 3 částí, z nichž každá zahrnuje teoretický úvod a originální publikované práce doplněné stručným komentářem.

1. První část se zabývala farmakoepidemiologií antiepileptik, kde byl popsán soubor pacientů léčených na dvou neurologických klinikách v České republice a diskutován výběr antiepileptik v terapii epileptických záchvatů. Byla provedena rešerše zařazovacích a vylučovacích kritérií používaných v klinických studiích a demonstrováno procento pacientů splňující kritéria pro zařazení do RCT.
2. Druhá část je tvořena studií spotřeby antiepileptik v České republice v období 1999 – 2004
3. Třetí část byla věnována problematice kvality života ve vztahu ke zdraví (HRQOL) u pacientů s epilepsií.

### Hlavní závěry jednotlivých kapitol

#### 1. Farmakoepidemiologie antiepileptik

##### 1a. Farmakoepidemiologická studie souboru pacientů s epilepsií

Ve sledovaném souboru 427 pacientů převažovali pacienti s parciálními záchvaty. Téměř 60 % pacientů užívalo kombinaci dvou a více AE. Toto zjištění se zdá být v rozporu s uváděnou efektivitou monoterapie a pravděpodobně souvisí s kumulací farmakorezistentních pacientů na pracovištích vyššího typu. Nicméně riziko výskytu NÚ a užívání celkově vyšších dávek AE se zde stupňuje a je potřeba velmi pečlivě zvážit prospěch pacienta z užívání zejména tří a více AE současně. Mezi pacienty užívajícími kombinaci 3 – 4 AE bylo 54 % pacientů nekompensovaných s více než jedním záchvatem za měsíc a 30 % pacientů jen částečně kompenzovaných.

Nejčastěji užívanými AE jak v monoterapii i v kombinaci byly valproát, karbamazepin a lamotrigin. Ze starších AE byl předepisován ve větší míře primidon, ostatní AE ze skupiny barbiturátů a hydantoinátů byla užívána velmi omezeně a spíše u starších pacientů. Podle dosavadních poznatků jsou však ve stáří pro iniciální monoterapii vhodnější lamotrigin a gabapentin, které jsou lépe tolerovány.

Při výběru AE u žen se projevil vliv publikovaných poznatků o riziku malformací u plodu matek epileptiček – valproát (s uváděným rizikem malformací až 7 %) užívali častěji muži, lamotrigin (s rizikem malformací 3 %) byl častěji předepisován ženám. Jako další z faktorů ovlivňujících výběr AE byla kromě věku a pohlaví sledována komorbidita pacientů. Pacienti s psychiatrickým onemocněním byli významně častěji léčeni



lamotriginem, u kterého jsou popisovány určité antidepresivní a náladu stabilizující účinky. Jiná souvislost mezi výběrem AE a komorbiditou pacientů nalezena nebyla.

V souboru 427 pacientů 32 % pobíralo částečný nebo plný invalidní důchod, zhruba 7 % bylo nezaměstnaných. Zatímco nezaměstnanost byla srovnatelná s údaji všeobecné populace ČR, podíl pacientů s částečným nebo plným invalidním důchodem byl značně vyšší. Na invalidizaci pacientů se podílí obtížná a nedostatečná kompenzovanost onemocnění, případně přítomnost dalších onemocnění. Jsou zde pravděpodobně ale i další faktory ovlivňující praceshopnost a zaměstnanost pacientů. Svědčí o tom menší podíl invalidizovaných pacientů v pražském Centru pro epilepsii a epileptochirurgii FTN (CEE FTN), kde bylo ale více nekompenzovaných pacientů ve srovnání s hradeckou neurologickou klinikou. Svůj podíl na rozdílné invalidizaci zde může mít pomoc ze strany sociální pracovnice fungující v CEE FTN, ale i další aspekty zmiňované v zahraničních studiích jako vnímání choroby pacientem, pociťované stigma, přístup zaměstnavatele a další. Domnívám se, že tato oblast nebyla prozatím v České republice dostatečně prozkoumána. Naše výsledky mohou sloužit jako podklad k provedení analýz se zaměřením na sociální problematiku a zaměstnanost pacientů s epilepsií, které by pomohly nalézt vhodné řešení tohoto problému.

### **1b. Reprezentativnost subjektů klinického hodnocení pro klinickou praxi**

Cílem bylo určit, jaká část pacientů s epilepsií léčených za podmínek běžné klinické praxe by splňovala kritéria pro zařazení do klinické studie. Výsledky studie ukazují, že 76 % pacientů by bylo vyloučeno pro nízkou frekvenci záchvatů, 51 % pro přítomnost dalšího onemocnění a 23 % díky užívání kombinace tří a více AE. Po postupné aplikaci vřazovacích kritérií na celou skupinu epileptiků zůstalo pouhých 9 % pacientů, kteří by splnili kritéria pro zařazení do klinické studie. Při použití stejného postupu na podskupinu pacientů s jedním a více záchvaty za měsíc by kritéria pro zařazení splnilo 36 % pacientů. V klinických studiích je tak hodnoceno jen malé procento těch, kteří jsou daným antiepileptikem léčeni v klinické praxi. Účinnost AE sledovaná v klinických studiích na pacientech se specifickým klinickým profilem se tak může lišit od účinnosti pozorované za podmínek běžné klinické praxe. Randomizované klinické studie přináší podstatné informace o účinnosti a bezpečnosti nových látek. Je třeba si však uvědomit, že takto získaná informace má svá omezení a nelze ji vztáhnout na celou populaci pacientů s epilepsií v běžné praxi. Observační postmarketingové studie s větší variabilitou sledovaných pacientů probíhající za podmínek reálné praxe mají nezastupitelnou úlohu v doplnění informací o terapeutické hodnotě léčiv.

## **2. Sledování spotřeby antiepileptik**

Studie analyzovala spotřebu AE pomocí databáze Zaměstnanecké pojišťovny Škoda Mladá Boleslav (ZPŠ) zahrnující přibližně 130 000 pojištěnců. Výsledky dokládají nárůst celkové spotřeby AE, na kterém se podílejí ze 76 % nová AE. Náklady se ve sledovaném období ztrojnásobily, opět s přispěním zejména nových AE. V předepisování zůstávají na prvním místě stále valproát a karbamazepin, antiepileptika nejvíce užívaná i v předešlé studii a stále považovaná za léky první volby – karbamazepin v terapii parciálních a/nebo sekundárně generalizovaných záchvatů a valproát v podstatě u všech typů záchvatů. U AE typu barbiturátů a hydantoinátů, která dnes řadíme mezi léčiva 3. volby v terapii epileptických záchvatů, byla zaznamenána nízká a klesající spotřeba. Z nových AE byly ve sledovaném období nejvíce užívány lamotrigin, gabapentin a topiramát. Data byla analyzována do roku 2004, novější studie by pravděpodobně ukázala nárůst spotřeby i dalších nových AE např. levetiracetamu či pregabalinu. Jak již bylo zmíněno, databáze ZPŠ (stejně jako databáze jiných zdravotních pojišťoven) v současné době neumožňují odlišit, na jakou diagnózu byl lék předepsán. Některá AE tak byla pravděpodobně použita i v jiných indikacích než jsou epileptické záchvaty. To by mimo jiné vysvětlilo i relativně vysokou spotřebu klonazepamu v naší studii.

V porovnání s dalšími studiemi sledujícími spotřebu AE byla námi zjištěná spotřeba nižší. Je však nutno brát v úvahu odlišné zdroje dat pro analýzu spotřeby AE použité v daných studiích. Spotřeby zjištěné z databáze SÚKL, tedy využívající hlášení od distributorů, jsou logicky vyšší, protože jsou zahrnuta i léčiva vydaná na žádanky a léčiva, která zůstávají v lékárně a nejsou vydána pacientovi.

## **3. Kvalita života ve vztahu ke zdraví a epilepsie**

### **3a. Psychometrické vlastnosti české verze dotazníku na sledování kvality života pacientů s epilepsií – Quality of Life in Epilepsy Inventory (QOLIE-31)**

Česká verze QOLIE-31 splnila požadavky na validitu a reliabilitu. Crohnbachovo alpha u všech domén kromě Celkové kvality života (Overall QOL) bylo  $> 0,7$ , splňující tak kritéria pro vnitřní konzistenci dotazníku. Faktorová analýza shodně s originální verzí vynesla 7 faktorů, přičemž první faktor byl více heterogenní a zahrnoval položky ze dvou domén. Pouze postavení položek náležejících k doméně Sociální výkonnost (Social functioning) nebylo jednoznačné. Položka č. 20 – „řízení auta“ se zde vyčlenila jako samostatný faktor. Značný počet chybějících odpovědí u této položky odráží fakt, že řada pacientů s epilepsií nesplňuje kritéria pro řízení motorových vozidel a tuto položku nechávali nezodpovězenou. Proto jsme doporučili doplnit znění položky č. 20 v české verzi QOLIE-31 na „řízení auta a/nebo problémy s cestováním a transportem“.

Analýza rozptylu testovala vliv frekvence záchvatů na dosažené skóre QOLIE-31. Nejnižší skóre v jednotlivých doménách i celkové QOLIE skóre dosahovali nekompenzovaní pacienti ve skupině s nejvyšším počtem záchvatů.

Česká verze QOLIE-31 je vhodným nástrojem pro sledování kvality života pacientů s epilepsií. Dotazník QOLIE-31 svým rozsahem a strukturou umožňuje sledovat vliv onemocnění na jednotlivé oblasti života. Zároveň díky své jednoduchosti a přiměřené délce se hodí i pro ambulantní použití a může být vyplňován pacienty samostatně a opakovaně.

### **3b. Klinické a demografické faktory ovlivňující kvalitu života pacientů s epilepsií**

Epileptické onemocnění zasahuje významnou měrou do mnoha oblastí života pacientů. Nejen záchvaty samotné a strach z objevení se záchvatu, ale i pociťované stigma, psychické a socioekonomické problémy spojené s chorobou představují nesnáze, které musí více či méně překonávat každý epileptik. Lze těžko rozlišit, zda pozorovaná vyšší frekvence psychických a psychiatrických onemocnění u pacientů s epilepsií je způsobena primárně změnami v mozku, chronickým působením léčiv nebo vyplývá z obtíží, do kterých se pacient dostal po vyřčení diagnózy.

Pro lepší pochopení dopadu onemocnění na jednotlivé oblasti určující kvalitu života se rozšířilo používání pro epilepsii specifických dotazníků. V zahraničních studiích byly jako nejdůležitější faktory predikující kvalitu života epileptiků popisovány věk, pohlaví, socioekonomický status, frekvence záchvatů, trvání onemocnění a užívání antiepileptik. Většina studií dochází ke shodným závěrům, ale mohou se zde projevit rozdíly dané např. různou dostupností péče nebo odlišným přístupem k péči o pacienty s epilepsií v jednotlivých zemích, nerovností mezi pohlavími apod.

Naše práce měla vést k nalezení faktorů, které významně ovlivňují kvalitu života pacientů s epilepsií v České republice. Jako nejvýznamnější faktory predikující celkové QOLIE-31 skóre a skóre v jednotlivých doménách byly identifikovány frekvence záchvatů, práceschopnost a psychiatrická komorbidita. Pohlaví, typ záchvatů, věk v době výskytu prvních epileptických záchvatů a přítomnost systémového onemocnění neměly v naší studii signifikantní vliv. Věk se projevil jako predikující faktor QOL pouze v doménách Celková kvalita života a Kognitivní výkonnost. Vyšší frekvence záchvatů vedla k významně nižším hodnotám skóre jednotlivých domén a byla nejvýznamnějším prediktorem pro 4 ze 7 domén. To dokládá, že kompenzovanost záchvatů je zásadní pro udržení optimální kvality života nemocných. Dalším velmi významným faktorem ovlivňujícím skóre jednotlivých domén byla práceschopnost pacientů. Jak bylo zjištěno již v předešlé farmakoepidemiologické studii, zhruba 30 % pacientů pobíralo plný nebo částečný invalidní důchod. Tito pacienti dosahovali i významně nižších hodnot skóre dotazníku čili horší kvalitu života. Invalidizace pacientů bude pravděpodobně souviset



s nedostatečnou kompenzovaností onemocnění a/nebo s přítomností dalšího onemocnění, které samozřejmě přispívají ke zhoršené QOL. Zaměstnanost a průceschopnost pacientů není dána jen frekvencí a závažností záchvatů. Jako další významné faktory ovlivňující průceschopnost pacientů bývají uváděny např. pociťované stigma a psychosociální charakteristiky pacientů. Zaměstnanost je úzce spjata s ekonomickým potenciálem a soběstačností osob, což jsou aspekty významně ovlivňující kvalitu života. Programy zaměřené na psychosociální problémy pacientů s epilepsií mohou pomoci pacientům lépe zvládat onemocnění a dosáhnout lepšího uplatnění na trhu práce a ve společnosti. Stejně tak důležité jsou programy zaměřené na veřejnost s cílem zvýšit a zlepšit povědomí o tomto onemocnění. Skupinu vyžadující zvláštní péči tvoří dále pacienti trpící zároveň duševní chorobou. Psychiatrická onemocnění se u pacientů s epilepsií vyskytují častěji a v našem souboru se přítomnost psychiatrické komorbidity projevila jako třetí nejvýznamnější faktor určující kvalitu života pacientů. Nutno podotknout, že pacienti nebyli v rámci studie vyšetřováni a údaje o psychiatrickém onemocnění tak byly získány pouze z lékařské dokumentace. To je také jedním z důvodů nižší frekvence výskytu psychiatrických onemocnění v našem souboru v porovnání s publikovanými studiemi, kde je toto procento vyšší. Některé zdroje upozorňují i na poddiagnostikování psychiatrických onemocnění u epileptiků, kdy nemoc není odhalena nebo je připisována účinku léků apod.

Předložená disertační práce přes určité nedostatky přináší hodnotné poznatky z klinické praxe uvedené v kontextu s nejnovějšími doporučeními a publikovanými studiemi. Je zřejmé, že správná diagnostika a terapie epileptických záchvatů je sice zásadní pro potlačení záchvatů a udržení optimálního stavu nemocného, není však vždy dostačující. Psychosociální problémy spojené s epilepsií jsou často větší zátěží než záchvaty samotné. Potlačení záchvatů nebo zmírnění jejich závažnosti tvoří jen nezbytný základ v komplexní péči o pacienty s epilepsií.

Zdroje financování zdravotní péče jsou omezené a je nutno léčiva využívat racionálně. Nezbytným předpokladem pro užití nového AE a jeho zavedení do praxe jsou doklady o jeho účinnosti a bezpečnosti získané z klinických studií. Informace o novém léčivu po jeho zavedení do praxe je však limitovaná – nevíme mnoho o jeho dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti, o vlivu na QOL pacientů, pacienti zařazení do klinické studie nemusí odpovídat populaci pacientů, která je pak daným AE léčená v klinické praxi. Nová léčiva jsou vždy nákladnější a zdaleka ne vždy mají prokázanou lepší účinnost nebo bezpečnost proti těm stávajícím. Je proto nutné sledovat léčiva z mnoha hledisek i po uvedení do praxe. Svůj význam zde mají právě farmakoepidemiologické a farmakoekonomické studie, které slouží k upřesnění terapeutické hodnoty léčiv po jejich uvedení na trh. Dotazníky na sledování kvality života budou nabývat na významu, protože mohou nalézt i rozdíly mezi

jednotlivými léky a léčebnými metodami. Dotazník QOLIE-31 díky své jednoduchosti by se mohl stát nástrojem pro rutinní monitorování QOL a pomoci tak intenzivněji vnímat potřeby pacientů s epilepsií.

Při zpracování jednotlivých částí disertační práce byly využity různé zdroje dat - zdravotní dokumentace, databáze zdravotní pojišťovny a dotazník vyplňovaný pacienty. Každý z těchto zdrojů má svá specifika, výhody i nevýhody. Přestože zdravotní dokumentace pacientů poskytuje podrobné informace o zdravotním stavu, provedených vyšetřeních, předepsaných lécivech, o reakcích na léčbu atd., je její použití pro farmakoepidemiologické i jiné analýzy značně problematické. Je to dáno zejména způsobem zaznamenávání dat, který není nijak strukturovaný a počítače v ambulancích lékařů tak stále spíše suplují psací stroje. Vytvoření strukturované databáze s alespoň částečně sjednoceným a kontinuálním zaznamenáváním dat by umožnilo mnohem efektivnější sledování a hodnocení léčebných intervencí. Forma databáze zdravotní pojišťovny je mnohem lépe využitelná pro analýzy, problémem ale může být její dostupnost. Navíc množství údajů obsažených v databázi je v porovnání se zdravotní dokumentací značně omezené. Z tohoto pohledu by doplnění diagnózy na lékařském předpisu vneslo další hodnotnou informaci do databáze zdravotních pojišťoven. Dotazníky slouží většinou jako přídatný nástroj při sledování reakcí na léčbu, subjektivních postojů pacientů a hodnocení klinických intervencí. Vhodnou volbou validizovaného dotazníku však můžeme získat důležité informace o pacientovi, které jsou jiným způsobem těžko dosažitelné. Význam dotazníků v klinické praxi je dle mého názoru u nás stále podceňován.

## 7. LITERATURA

1. Brázdil M, Hadač J. Definice farmakorezistentní epilepsie, příčiny její intraktability. In: Brázdil M, Hadač J, Marušič P, a kol. Farmakorezistentní epilepsie. Triton, Praha 2004. p. 13-21.
2. Hadač J. Epilepsie-základy diagnostických a léčebných postupů. In: Klinické zkušenosti s přípravkem neurontin (gabapentin) v léčbě epilepsie. Pfizer, Maxdorf Praha 2003. p. 7-23.
3. Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpaa M. The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. Eur J Neurol 2005; 12(4): p. 245-53.
4. Sander JW, Shorvon SD. Epidemiology of the epilepsies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996; 61(5): p. 433-43.
5. Hauser WA. Recent developments in the epidemiology of epilepsy. Acta Neurol Scand 1995; Suppl 162: p. 17-21.
6. Blume WT, Luders HO, Mizrahi E, Tassinari C, van Emde Boas W, Engel J, Jr. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. Epilepsia 2001; 42(9): p. 1212-8.
7. Hovorka J, Herman E, Nežádal T. Epilepsie a základy antiepileptické léčby - část 1. Diagnostika a léčba. Psychiatrie pro praxi 2004; 3: p. 123-130.
8. Dolanský J. Současná epileptologie. Triton, Praha 2000. p. 1-165.
9. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Epilepsia 1981; 22(4): p. 489-501.
10. Hauser WA, Annegers JF. Epidemiology of epilepsy. In: Textbook of epilepsy R.A. Laidlaw JP, Chadwick D, Churchill-Livingstone, New York 1992.
11. Brázdil M, Hadač J, Hovorka J, Komárek V, Marušič P, Šlapal R, et al. Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií I-VII. Maxdorf s.r.o., Praha 2002. 48s.
12. Trost LF, 3rd, Wender RC, Suter CC, Rosenberg JH, Brixner DI, Von Worley AM, et al. Management of epilepsy in adults. Diagnosis guidelines. Postgrad Med 2005; 118(6): p. 22-6.
13. Smith D, Chadwick D. The management of epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 70 Suppl 2: p. III5-21.
14. Leppik I. Contemporary diagnosis and management of the patient with epilepsy. in Handbooks in Health Care. Newton Pennsylvania, USA 2001; 1-224.
15. Rektor I. Stará a nová antiepileptika u dospělých. Neurologie pro praxi 2002; 2: p. 76-81.
16. French JA. Refractory epilepsy: clinical overview. Epilepsia 2007; 48 Suppl 1: p. 3-7.
17. Kwan P, Sander JW. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75(10): p. 1376-81.
18. Prognosis of epilepsy in newly referred patients: a multicenter prospective study of the effects of monotherapy on the long-term course of epilepsy. Collaborative Group for the Study of Epilepsy. Epilepsia 1992; 33(1): p. 45-51.
19. Hovorka J. Základní principy protizáchvatové léčby. Praktický lékař 1998; 78(12): p. 1-16.
20. Hovorka J, Herman E, Duchanová E, Nežádal T. Epilepsie a antikonvulzivní léčba, průsečík neuro-psychiatrický. Cited 1.9.2008: <http://www.tigis.cz/PSYCHIAT/PSYCH399/06hovork.htm>
21. Stefan H, Feuerstein TJ. Novel anticonvulsant drugs. Pharmacol Ther 2007; 113(1): p. 165-83.
22. Meador KJ. Cognitive outcomes and predictive factors in epilepsy. Neurology 2002; 58 Suppl 5: p. S21-6.

23. Schachter SC. Currently available antiepileptic drugs. *Neurotherapeutics* 2007; 4(1): p. 4-11.
24. Holmes LB, Wyszynski DF, Lieberman E. The AED (antiepileptic drug) pregnancy registry: a 6-year experience. *Arch Neurol* 2004; 61(5): p. 673-8.
25. Patsalos PN, Froscher W, Pisani F, van Rijn CM. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia* 2002; 43(4): p. 365-85.
26. Birnbaum A, Hardie NA, Leppik IE, Conway JM, Bowers SE, Lackner T, et al. Variability of total phenytoin serum concentrations within elderly nursing home residents. *Neurology* 2003; 60(4): p. 555-9.
27. Kaneko S, Battino D, Andermann E, Wada K, Kan R, Takeda A, et al. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 1999; 33(2-3): p. 145-58.
28. Deckers CL, Hekster YA, Keyser A, van Lier HJ, Meinardi H, Renier WO. Monotherapy versus polytherapy for epilepsy: a multicenter double-blind randomized study. *Epilepsia* 2001; 42(11): p. 1387-94.
29. Mikroverze AISLP (SPC). Verze: 2008.2
30. Isojarvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllyla VV. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 1993; 329(19): p. 1383-8.
31. Kaaja E, Kaaja R, Hiilesmaa V. Major malformations in offspring of women with epilepsy. *Neurology* 2003; 60(4): p. 575-9.
32. Beghi E, Annegers JF. Pregnancy registries in epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42(11): p. 1422-5.
33. Zárubová J. Epilepsie a mateřství. *Neurologie pro praxi* 2004; 6: p. 331-336.
34. Kalviainen R, Nousiainen I. Visual field defects with vigabatrin: epidemiology and therapeutic implications. *CNS Drugs* 2001; 15(3): p. 217-30.
35. Pellock JM, Brodie MJ. Felbamate: 1997 update. *Epilepsia* 1997; 38(12): p. 1261-4.
36. Faught E, Sachdeo RC, Remler MP, Chayasirisobhon S, Iragui-Madoz VJ, Ramsay RE, et al. Felbamate monotherapy for partial-onset seizures: an active-control trial. *Neurology* 1993; 43(4): p. 688-92.
37. Sachdeo R, Kramer LD, Rosenberg A, Sachdeo S. Felbamate monotherapy: controlled trial in patients with partial onset seizures. *Ann Neurol* 1992; 32(3): p. 386-92.
38. Crawford P. Interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraception. *CNS Drugs* 2002; 16(4): p. 263-72.
39. Friis ML, Kristensen O, Boas J, Dalby M, Deth SH, Gram L, et al. Therapeutic experiences with 947 epileptic out-patients in oxcarbazepine treatment. *Acta Neurol Scand* 1993; 87(3): p. 224-7.
40. Carrazana EJ, Wheeler SD. Exacerbation of juvenile myoclonic epilepsy with lamotrigine. *Neurology* 2001; 56(10): p. 1424-5.
41. Guerrini R, Dravet C, Genton P, Belmonte A, Kaminska A, Dulac O. Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39(5): p. 508-12.
42. Schlienger RG, Knowles SR, Shear NH. Lamotrigine-associated anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Neurology* 1998; 51(4): p. 1172-5.
43. Yuen AW, Land G, Weatherley BC, Peck AW. Sodium valproate acutely inhibits lamotrigine metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 33(5): p. 511-3.
44. Guberman AH, Besag FM, Brodie MJ, Dooley JM, Duchowny MS, Pellock JM, et al. Lamotrigine-associated rash: risk/benefit considerations in adults and children. *Epilepsia* 1999; 40(7): p. 985-91.
45. Sabers A, Buchholt JM, Uldall P, Hansen EL. Lamotrigine plasma levels reduced by oral contraceptives. *Epilepsy Res* 2001; 47(1-2): p. 151-4.
46. Sabers A, Dam M, B AR-H, Boas J, Sidenius P, Laue Friis M, et al. Epilepsy and pregnancy: lamotrigine as main drug used. *Acta Neurol Scand* 2004; 109(1): p. 9-13.

47. Cruccu G. Treatment of painful neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2007; 20(5): p. 531-5.
48. Mack A. Examination of the evidence for off-label use of gabapentin. *J Manag Care Pharm* 2003; 9(6): p. 559-68.
49. Shorvon SD. Safety of topiramate: adverse events and relationships to dosing. *Epilepsia* 1996; 37 Suppl 2: p. S18-S22.
50. Sander JW. Practical aspects of the use of topiramate in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38 Suppl 1: p. S56-8.
51. Schachter SC. A review of the antiepileptic drug tiagabine. *Clin Neuropharmacol* 1999; 22(6): p. 312-7.
52. Pisani A, Bonsi P, Martella G, De Persis C, Costa C, Pisani F, et al. Intracellular calcium increase in epileptiform activity: modulation by levetiracetam and lamotrigine. *Epilepsia* 2004; 45(7): p. 719-28.
53. Berkovic SF, Knowlton RC, Leroy RF, Schieman J, Falter U. Placebo-controlled study of levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy. *Neurology* 2007; 69(18): p. 1751-60.
54. Noachtar S, Andermann E, Meyvisch P, Andermann F, Gough WB, Schieman-Delgado J. Levetiracetam for the treatment of idiopathic generalized epilepsy with myoclonic seizures. *Neurology* 2008; 70(8): p. 607-16.
55. Ben-Menachem E, Falter U. Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000 mg/d in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. European Levetiracetam Study Group. *Epilepsia* 2000; 41(10): p. 1276-83.
56. Zárubová J. Novinky ve farmakoterapii epilepsie. *Farmakoterapie* 2008; 1: p. 29-34.
57. Arzimanoglou A, Rahbani A. Zonisamide for the treatment of epilepsy. *Expert Rev Neurother* 2006; 6(9): p. 1283-92.
58. Marson AG, Kadir ZA, Hutton JL, Chadwick DW. The new antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability. *Epilepsia* 1997; 38(8): p. 859-80.
59. Hovorka J, Herman E, Bajaček M, Doubek P, Praško J. Psychiatrické aspekty epilepsie. *Neurologie pro praxi* 2005; 2: p. 89-94.
60. Klasco RK. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, USA. Dosing & Therapeutic Tools Database (electronic version). Cited 1.5.2008: <http://www.thomsonhc.com>
61. Bialer M. The pharmacokinetics and interactions of new antiepileptic drugs: an overview. *Ther Drug Monit* 2005; 27(6): p. 722-6.
62. LaRoche SM, Helmers SL. The new antiepileptic drugs: scientific review. *Jama* 2004; 291(5): p. 605-14.
63. Kwan P, Brodie MJ. Clinical trials of antiepileptic medications in newly diagnosed patients with epilepsy. *Neurology* 2003; 60(11) Suppl 4: p. S2-12.
64. Beghi E. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs: comparison of two recent guidelines. *Lancet Neurol* 2004; 3(10): p. 618-21.
65. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006; 47(7): p. 1094-120.
66. EpiStop. Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií. *EpiStop*, Maxdorf 2007; 26s.
67. Ben-Menachem E. Data from regulatory studies: What do they tell? What don't they tell? *Acta Neurol Scand* 2005; 181 Suppl: p. 21-5.
68. Walker MC, Sander JW. Difficulties in extrapolating from clinical trial data to clinical practice: the case of antiepileptic drugs. *Neurology* 1997; 49(2): p. 333-7.

69. Knoester PD, Belitser SV, Deckers CL, Keyser A, Renier WO, Egberts AC, et al. Patterns of lamotrigine use in daily clinical practice during the first 5 years after introduction in the Netherlands. *J Clin Pharm Ther* 2004; 29(2): p. 131-8.
70. Zetin M, Hoepner CT. Relevance of exclusion criteria in antidepressant clinical trials: a replication study. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27(3): p. 295-301.
71. Zimmerman M, Mattia JI, Posternak MA. Are subjects in pharmacological treatment trials of depression representative of patients in routine clinical practice? *Am J Psychiatry* 2002; 159(3): p. 469-73.
72. Wieringa NF, de Graeff PA, van der Werf GT, Vos R. Cardiovascular drugs: discrepancies in demographics between pre- and post-registration use. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55(7): p. 537-44.
73. Wieringa NF, Vos R, van der Werf GT, van der Veen WJ, de Graeff PA. Co-morbidity of 'clinical trial' versus 'real-world' patients using cardiovascular drugs. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2000; 9(7): p. 569-79.
74. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17(1): p. 1-12.
75. Knoester PD, Keyser A, Renier WO, Egberts AC, Hekster YA, Deckers CL. Effectiveness of lamotrigine in clinical practice: results of a retrospective population-based study. *Epilepsy Res* 2005; 65(1-2): p. 93-100.
76. Vlček J, Dalecká R. *Základy farmakoepidemiologie, farmakoekonomiky a farmakoinformatiky*. Remedia, Praha 2005. 87s.
77. Kořístková B, Grundmann M. Metodika studia spotřeb léků. *Klin Farmakol Farm* 2006; 20: p. 219-222.
78. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index. Cited 24.7.2008: <http://www.whocc.no/atcddd/>
79. Swinkels WA, Kuyk J, de Graaf EH, van Dyck R, Spinhoven P. Prevalence of Psychopathology in Dutch Epilepsy Inpatients: A Comparative Study. *Epilepsy Behav* 2001; 2(5): p. 441-447.
80. Strine TW, Kobau R, Chapman DP, Thurman DJ, Price P, Balluz LS. Psychological distress, comorbidities, and health behaviors among U.S. adults with seizures: results from the 2002 National Health Interview Survey. *Epilepsia* 2005; 46(7): p. 1133-9.
81. Kanner AM. Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment. *Biol Psychiatry* 2003; 54(3): p. 388-98.
82. Novotná I, Zárubová J, Bendíková E. Sociální a právní problematika intraktabilní epilepsie. In: Brázdil M, Hadač J, Marušíč P, a kol. *Farmakorezistentní epilepsie*. Triton, Praha 2004. p. 253-61.
83. Malý M. Dotazníky o kvalitě života. *Robust* 2000: p. 176-183.
84. Devinsky O. The Meaning of Quality of Life to Patients with Epilepsy. *Epilepsy Behav* 2000; 1 Suppl 1: p. S18-S20.
85. Kalová H, Petr P, Soukupová A, Vondrouš P. Kvalita života u chronických onemocnění ve světle novějších modelů zdraví a nemoci. *Klin Farmakol Farm* 2005; 19: p. 165-168.
86. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30(6): p. 473-83.
87. Cramer JA, Perrine K, Devinsky O, Bryant-Comstock L, Meador K, Hermann B. Development and cross-cultural translations of a 31-item quality of life in epilepsy inventory. *Epilepsia* 1998; 39(1): p. 81-8.
88. Nunnally JC, Bernstein IH. *Psychometric theory*. 3rd ed. McGraw-Hill, New York 1994. 752s.

89. Schachter SC. Quality of life for patients with epilepsy is determined by more than seizure control: the role of psychosocial factors. *Expert Rev Neurother* 2006; 6(1): p. 111-8.
90. Baker GA, Smith DF, Dewey M, Jacoby A, Chadwick DW. The initial development of a health-related quality of life model as an outcome measure in epilepsy. *Epilepsy Res* 1993; 16(1): p. 65-81.
91. Vickrey BG, Hays RD, Graber J, Rausch R, Engel J, Jr., Brook RH. A health-related quality of life instrument for patients evaluated for epilepsy surgery. *Med Care* 1992; 30(4): p. 299-319.
92. Dodrill CB, Batzel LW, Queisser HR, Temkin NR. An objective method for the assessment of psychological and social problems among epileptics. *Epilepsia* 1980; 21(2): p. 123-35.
93. Loring DW, Larrabee GJ, Meador KJ, Lee GP. Dimensions of the epilepsy foundation concerns index. *Epilepsy Behav* 2005; 6(3): p. 348-52.
94. Gilliam F, Kuzniecky R, Faught E, Black L, Carpenter G, Schrodt R. Patient-validated content of epilepsy-specific quality-of-life measurement. *Epilepsia* 1997; 38(2): p. 233-6.
95. Au A, Chan F, Li K, Leung P, Li P, Chan J. Cognitive-behavioral group treatment program for adults with epilepsy in Hong Kong. *Epilepsy Behav* 2003; 4(4): p. 441-6.
96. Sabaz M, Lawson JA, Cairns DR, Duchowny MS, Resnick TJ, Dean PM, et al. Validation of the quality of life in childhood epilepsy questionnaire in American epilepsy patients. *Epilepsy Behav* 2003; 4(6): p. 680-91.
97. Leone MA, Beghi E, Righini C, Apolone G, Mosconi P. Epilepsy and quality of life in adults: a review of instruments. *Epilepsy Res* 2005; 66(1-3): p. 23-44.
98. Preiss J, Haas T. Kvalita života nemocných epilepsií ve vztahu k psychiatrickým proměnným. *Česká a slovenská psychiatrie* 2000; 3: p. 136-141.
99. Preiss J, Haas T. Změny v kvalitě života nemocných epilepsií v období 1980 - 1998. *Československá psychologie* 2000; 4: p. 355-364.
100. Hays RD, Sherbourne CD, Mazel RM. The RAND 36-Item Health Survey 1.0. *Health Econ* 1993; 2(3): p. 217-27.
101. Cramer JA, Perrine K, Devinsky O, Meador K. A brief questionnaire to screen for quality of life in epilepsy: the QOLIE-10. *Epilepsia* 1996; 37(6): p. 577-82.
102. Cramer JA, Westbrook LE, Devinsky O, Perrine K, Glassman MB, Camfield C. Development of the Quality of Life in Epilepsy Inventory for Adolescents: the QOLIE-AD-48. *Epilepsia* 1999; 40(8): p. 1114-21.
103. Alanis-Guevara I, Pena E, Corona T, Lopez-Ayala T, Lopez-Meza E, Lopez-Gomez M. Sleep disturbances, socioeconomic status, and seizure control as main predictors of quality of life in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005; 7(3): p. 481-5.
104. Djibuti M, Shakarishvili R. Influence of clinical, demographic, and socioeconomic variables on quality of life in patients with epilepsy: findings from Georgian study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74(5): p. 570-3.
105. Senol V, Soyuer F, Arman F, Ozturk A. Influence of fatigue, depression, and demographic, socioeconomic, and clinical variables on quality of life of patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007; 10(1): p. 96-104.
106. Mrabet H, Mrabet A, Zouari B, Ghachem R. Health-related quality of life of people with epilepsy compared with a general reference population: a Tunisian study. *Epilepsia* 2004; 45(7): p. 838-43.
107. Smeets VM, van Lierop BA, Vanhoutvin JP, Aldenkamp AP, Nijhuis FJ. Epilepsy and employment: literature review. *Epilepsy Behav* 2007; 10(3): p. 354-62.

## 8. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

|                     |  |
|---------------------|--|
| AE                  | Antiepileptika   |
| AED                 | Antiepileptic drug   |
| AMPA                | $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-propionová kyselina                            |
| ATC                 | Anatomical-therapeutic-chemical classification; Anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace |
| BZD                 | Benzodiazepiny   |
| Ca <sup>++</sup> k. | Vápníkové kanály   |
| CBZ                 | Karbamazepin   |
| CLB                 | Clobazam   |
| CPS                 | Complex partial seizures; Komplexní parciální záchvaty                                       |
| CZP                 | Clonazepam   |
| ČR                  | Česká republika  |
| DDD                 | Definovaná denní dávka   |
| DURG                | Drug Utilization Research Group  |
| EFA                 | Exploratorní faktorová analýza   |
| ESI-55              | Epilepsy-Surgery Inventory   |
| ETS                 | Etosuximid   |
| FB                  | Fenobarbital   |
| FBM                 | Felbamát   |
| GABA                | Kyselina $\gamma$ -aminomáselná  |
| GBP                 | Gabapentin   |
| Glu rec.            | Glutamátové receptory  |



|                    |   |
|--------------------|---|
| GTCS               | Generalized tonic-clonic seizures; generalizované tonicko-klonické záchvaty |
| HIC                | Health Insurance Company  |
| HRQOL              | Health Related Quality of Life  |
| HVA                | Vysokonapětově aktivované vápníkové kanály                                  |
| ILAE               | International League Against Epilepsy; Mezinárodní liga proti epilepsii     |
| KAH                | Karboanhydráza  |
| LEV                | Levetiracetam   |
| LTG                | Lamotrigin  |
| MS                 | Myoclonic seizures; myoklonické záchvaty                                    |
| MÚ                 | Mechanismus účinku  |
| Na <sup>+</sup> k. | Sodíkové kanály   |
| NMDA               | N-methyl-D-aspartát   |
| NÚ                 | Nežádoucí účinky  |
| OXC                | Oxkarbazepin  |
| PDD                | Předepsaná denní dávka  |
| PGB                | Pregabalin  |
| PHT                | Fenytoin  |
| PRM                | Primidon  |
| PS                 | Partial seizures; parciální záchvaty  |
| QOL                | Quality of Life   |
| QOLIE-31           | Quality of Life in Epilepsy Inventory                                       |
| RCT                | Randomized clinical trial; randomizovaná klinická studie                    |
| SPS                | Simplex partial seizures; jednoduché parciální záchvaty                     |
| SÚKL               | Státní ústav pro kontrolu léčiv   |

|      |  |
|------|--|
| SUL  | Sulthiam   |
| TGB  | Tiagabin   |
| TPM  | Topiramát  |
| VGB  | Vigabatrin   |
| ÚZIS | Ústav zdravotnických informací a statistiky                |
| VPA  | Valproát   |
| WHO  | World Health Organization; Světová zdravotnická organizace |
| WPSI | Washington Psychosocial Inventory                          |
| ZNS  | Zonisamid  |
| ZPŠ  | Zaměstnanecká pojišťovna Škoda                             |

## 9. SOUHRN

Cílem této práce bylo analyzovat farmakoterapii epilepsie v ČR a kvalitu života pacientů s epilepsií včetně faktorů, které ji ovlivňují. Byla popsána skupina pacientů s epilepsií léčených na dvou neurologických klinikách v ČR, poukázáno na odlišnosti pacientů zařazovaných do RCT sledujících účinnost AE, analyzována spotřeba AE v ČR a hodnocena kvalita života pacientů s epilepsií pomocí validizovaného dotazníku QOLIE-31. Konkrétní problémy byly popsány ve třech samostatných kapitolách a publikovány formou pěti originálních prací.

### 1. Farmakoepidemiologie antiepileptik

#### 1a. Farmakoepidemiologická studie souboru pacientů s epilepsií

##### Cíl

Cílem bylo analyzovat soubor pacientů s epilepsií léčených na dvou neurologických pracovištích vyššího typu v ČR, popsat typ a frekvenci epileptických záchvatů, trvání onemocnění, výběr antiepileptik a průceschopnost pacientů.

##### Metodika a výsledky

Do studie byli zařazeni pacienti s diagnózou epilepsie starší 16 let pravidelně docházející do Centra pro epileptologii a epileptochirurgii Fakultní Thomayerovy nemocnice v Praze a na Neurologickou kliniku Fakultní nemocnice v Hradci Králové (n = 427). Údaje o pacientech byly získány retrospektivně ze zdravotnické dokumentace v období duben 2005 – červen 2006. U všech pacientů jsme sledovali kromě pohlaví, věku a trvání onemocnění zejména typ a frekvenci záchvatů, předepsaná AE a průceschopnost. Podle frekvence záchvatů byli pacienti rozděleni do 4 skupin. Záchvaty byly klasifikovány podle Mezinárodní klasifikace epileptických záchvatů vypracovanou ILAE.

V souboru převažovali pacienti s parciálními záchvaty (71 %), zhruba čtvrtina spadala do skupiny nekompensovaných s více než 12 záchvaty za rok. Obtížná kompenzovanost záchvatů měla také značný dopad na průceschopnost pacientů. Více než polovina pacientů užívala kombinaci dvou a více AE. Objevily se i čtyřkombinace AE u 17 pacientů, žádný z nich nebyl ani na této léčbě kompenzován. Mezi nejužívanější AE patřily VPA, CBZ a LTG. Sledován byl vliv věku, pohlaví a případných komorbidit na výběr AE. Fenytoin, promidon a fenobarbital byly předepisovány jen omezeně a častěji u starších pacientů. Tato AE nejsou u starších pacientů příliš vhodná a doporučována jsou nová AE jako lamotrigin a gabapentin pro jejich lepší snášenlivost. Ženám byl častěji předepisován lamotrigin, u kterého se uvádí nižší riziko teratogenity. Naopak valproát, kde se uvádí riziko malformací plodu vyšší, užívali častěji muži.

Mezi jednotlivými pracovišti byly zaznamenány určité rozdíly ve výběru léčiv a v použitých diagnostických metodách. Zatímco v CEE v Praze bylo MRI vyšetření provedeno téměř u všech pacientů, ve FN HK toto vyšetření absolvovali přednostně hůře kompenzovaní pacienti. V CEE FTN v Praze byla více užívána některá nová AE.

Zhruba třetina pacientů pobírala částečný nebo plný invalidní důchod. V pražském souboru bylo významně více pracujících pacientů a méně invalidizovaných, přestože sem patřilo i více pacientů s nekompenzovanými záchvaty.

### **Závěr**

Celkově lze říci, že výběr AE odpovídá současným poznatkům a doporučením pro terapii epileptických záchvatů. Rozložení výskytu parciálních a generalizovaných záchvatů u pacientů bylo srovnatelné s dalšími publikovanými studiemi. Relativně vysoký podíl pacientů na polyterapii AE (60 %) se zdá být v rozporu s uváděnou efektivitou monoterapie. Sledovaná neurologická pracoviště představují sekundární a terciární úroveň péče o pacienty s epilepsií a lze zde proto očekávat kumulaci pacientů s obtížně léčitelnými záchvaty, kde jsou kombinace AE užívány častěji. Je však potřeba důkladně zvážit prospěch pacienta z užívání kombinace tří a více AE, kdy se stupňuje riziko výskytu NÚ a interakcí s dalšími léčivy. Zjištěná vysoká invalidizace pacientů může souviset jak s obtížnou kompenzovaností onemocnění, tak s problémy v pracovním uplatnění pacientů. Tato oblast vyžaduje provedení dalších analýz se zaměřením na sociální problematiku pacientů s epilepsií.

Pacienti ve studii byli léčeni na dvou neurologických pracovištích vyššího typu. I zde se vyskytly určité rozdíly ve výběru léčiv, v použitých diagnostických metodách či v počtu invalidizovaných pacientů. Zajímavé by bylo srovnání s úrovní péče v neurologických ambulancích, které by poskytlo širší pohled na kvalitu péče o pacienty s epilepsií v České republice.

## **1b. Reprezentativnost subjektů klinického hodnocení pro klinickou praxi**

### **Cíl**

Provést rešerši kritérií pro zařazování pacientů do RCT sledujících účinnost AE a určit podíl pacientů léčených za podmínek běžné klinické praxe, kteří by splnili kritéria pro zařazení do klinické studie.

### **Metodika a výsledky**

Rešerši RCT publikovaných v databázi PubMed a Cochrane v období 2002 – květen 2007 jsme sestavili seznam nejužívanějších kritérií používaných pro zařazování epileptiků do klinických studií hodnotících účinnost AE. Kohortu pacientů z klinické praxe reprezentovala skupina 432 pacientů s epilepsií léčených na dvou neurologických klinikách

v ČR. Kromě nízké frekvence záchvatů, přítomnost systémového nebo psychiatrického onemocnění bylo kritérium, které nejčastěji vedlo k vyloučení pacientů (n = 220; 51 %). Postupným aplikováním jednotlivých kritérií na celou skupinu pacientů bylo získáno pouhých 9 % pacientů, kteří by splnili kritéria pro zařazení do RCT. U podskupiny pacientů s jedním a více záchvaty za měsíc (n = 106) by tato kritéria splnilo 36 % z nich.

### **Závěr**

Randomizované klinické studie hodnotí účinnost AE na selektované skupině pacientů se specifickým klinickým profilem. Výsledky RCT tak nelze jednoduše zobecnit na populaci pacientů v běžné klinické praxi.

## **2. Sledování spotřeby antiepileptik**

### **Cíl**

S využitím databáze Zdravotní pojišťovny analyzovat spotřebu starších a nových AE v České republice v období 1999 – 2004.

### **Metodika a výsledky**

Údaje o všech předepsaných léčivech ze skupiny antiepileptik (kód ATC: N03A) v období 1999 - 2004 byly získány z databáze individuálních dat pojištěnců Zaměstnanecské pojišťovny Škoda. Databáze ZPŠ zahrnovala přibližně 130 tisíc pojištěnců, což je asi 1,25 % obyvatel České republiky. Spotřeba AE byla hodnocena pomocí ATC/DDD metodologie a vyjádřena v počtech definovaných denních dávek (DDD) na 1000 pojištěnců na den (DDD/TID). Náklady byly vyjádřeny jako celkové náklady na antiepileptika vydané pojišťovnou za sledované období.

Celková spotřeba AE se od roku 1999 do roku 2004 zvýšila ze 4,5 DDD/TID na 5,8 DDD/TID. Nejčastěji předepisovanými AE byly karbamazepin a valproát. Spotřeba derivátů hydantoinu a barbiturátů, kdysi nejužívanějších antiepileptik, byla nízká a ve sledovaném období dále klesala. Byl zaznamenán nárůst ve spotřebě klonazepamu. Spotřeba etosuximidu a sultiamu se pohybovala na nízké úrovni, což souvisí s úzkým spektrem indikací těchto AE. Na nová AE připadlo 76 % z celkového nárůstu spotřeby v tomto období. Nejčastěji byly předepisovány gabapentin, lamotrigin a topiramát. Od roku 1999 do roku 2004 se celkové náklady na AE ztrojnásobily, 84,5 % tohoto nárůstu tvořila nová AE. V roce 1999 tvořila nová AE 33,6 % z celkových nákladů na AE, v roce 2004 to bylo již 68 %. Při srovnání s dalšími studii sledujícími spotřebu AE byla námi zjištěná spotřeba AE nižší. Podobný trend byl u nás popsán i u jiných skupin léčiv. Je však třeba brát v úvahu odlišné zdroje dat použité v jednotlivých studiích. Spotřeby zjištěné z databáze ZPŠ se blíží spotřebám ze zdrojů ÚZIS, spotřeby z údajů ze SÚKL jsou pak vyšší.

## **Závěr**

Výsledky dokládají nárůst celkové spotřeby AE, na kterém se podílejí ze 76 % nová AE. Náklady se ve sledovaném období ztrojnásobily, opět s přispěním zejména nových AE. V předepisování zůstávají na prvním místě stále valproát a karbamazepin. Databáze ZPŠ neumožňuje odlišit, na jakou diagnózu byl lék předepsán. Některá AE tak byla pravděpodobně použita i v jiných indikacích než jsou epileptické záchvaty. V porovnání s dalšími studii sledujícími spotřebu AE byla námi zjištěná spotřeba nižší. Je však potřeba zohlednit odlišné zdroje dat pro analýzu spotřeby AE použité v daných studiích. Spotřeby zjištěné z databáze SÚKL, tedy využívající hlášení od distributorů, jsou logicky vyšší, protože jsou zahrnuta i léčiva vydaná na žádanky a léčiva, která zůstávají v lékárně a nejsou vydána pacientovi.

Zdroje financování zdravotní péče jsou omezené a je nutno léčiva využívat racionálně. Studie spotřeby jsou jedním z jednoduchých, ale užitečných nástrojů na sledování expozice léčivům, vývoje nákladů na léčiva nebo vyhledávání oblastí s nepřiměřenou (vysokou/nízkou) spotřebou nebo rizikovým chováním ve vztahu k léčivům a přispívají tak k racionální farmakoterapii.

### **3. Kvalita života ve vztahu ke zdraví a epilepsie**

#### **3a. Psychometrické vlastnosti české verze dotazníku na sledování kvality života pacientů s epilepsií – Quality of Life in Epilepsy Inventory (QOLIE-31)**

##### **Cíl**

Analyzovat psychometrické vlastnosti české verze pro epilepsii specifického dotazníku QOLIE-31 na sledování kvality života epileptiků.

##### **Metodika a výsledky**

Do studie byli zařazeni pacienti s diagnózou epilepsie starší 16 let pravidelně docházející do epileptologické poradny na Neurologickou kliniku v Hradci Králové. Pro analýzu bylo získáno 221 vyplněných dotazníků. QOLIE-31 představuje pro epilepsii specifický dotazník na sledování QOL. Skládá se ze 7 domén – Obavy ze záchvatů, Emocionální spokojenost, Energie/únava, Kognitivní výkonnost, Působení medikace, Sociální výkonnost, Celková kvalita života. Celkem obsahuje 31 položek. Vyhodnocením dotazníku se získají skóre jednotlivých domén plus celkové skóre dotazníku na stupnici 0 – 100, přičemž vyšší hodnota znamená lepší kvalitu života.

Pro zhodnocení psychometrických vlastností české verze QOLIE-31 byla testována vnitřní konzistence pomocí Cronbachova alpha a faktorová analýza. Dále byla provedena ANOVA pro ověření vlivu frekvence záchvatů na skóre jednotlivých domén a celkové skóre dotazníku.

Crohnbachovo alpha u všech domén kromě Celkové kvality života (Overall QOL) bylo nad požadovanou hranicí 0,7, splňující tak kritéria pro vnitřní konzistenci dotazníku. Faktorová analýza shodně s originální verzí vynesla 7 faktorů. První faktor stejně jako v originální verzi byl více heterogenní, sycený dvěma doménami. Postavení položek náležejících k doméně Sociální výkonnost (Social functioning) nebylo jednoznačné. Tato doména měla vysokou zátěž u 3. a 6. faktoru, navíc položka č. 20 – „řízení auta“ se zde vyčlenila jako samostatný faktor. Doporučili jsme doplnit znění položky č. 20 v české verzi QOLIE-31 na „řízení auta a/nebo problémy s cestováním a transportem“, aby tak byli pokryti i pacienti bez řidičského průkazu, kteří tuto otázku nechávali často nezodpovězenou. Z výsledků analýzy rozptylu jednoznačně vyplynul významný vliv frekvence záchvatů na dosažené skóre QOLIE-31. Nejnižší skóre v jednotlivých doménách i celkové QOLIE skóre dosahovali nekompenzovaní pacienti ve skupině s nejvyšším počtem záchvatů.

### **Závěr**

Česká verze QOLIE-31 s mírnými nedostatky splňuje požadavky na validitu a reliabilitu. QOLIE-31 lze doporučit jako vhodný nástroj pro sledování kvality života pacientů s epilepsií. O využitelnosti dotazníku svědčí i řada zahraničních studií, kde byl QOLIE-31 použit. Dotazník QOLIE-31 svým rozsahem a strukturou umožňuje sledovat vliv onemocnění na jednotlivé oblasti života. Zároveň díky své jednoduchosti a přiměřené délce se hodí i pro ambulantní použití a může být vyplňován pacienty samostatně a opakovaně.

### **3b. Klinické a demografické faktory ovlivňující kvalitu života pacientů s epilepsií**

#### **Cíl**

Hodnocení kvality života a faktorů, které ji ovlivňují, u pacientů s epilepsií léčených na dvou neurologických klinikách v ČR.

#### **Metodika a výsledky**

Dotazník QOLIE-31 byl rozdáván během plánovaných návštěv pacientů v Centru pro epileptologii a epileptochirurgii Fakultní Thomayerovy nemocnice v Praze a na Neurologické klinice Fakultní nemocnice v Hradci Králové v období od března 2005 do června 2006. Do studie byli zahrnuti pacienti starší 16 let s potvrzenou diagnózou epilepsie (n = 268). Klinické a sociodemografické údaje byly získány ze zdravotní dokumentace pacientů na příslušných klinikách. Věk, pohlaví, trvání onemocnění, věk v době výskytu prvního záchvatu, frekvence a typ epileptických záchvatů, počet současně užívaných AE, přítomnost psychiatrického nebo systémového onemocnění, průceschopnost/zaměstnanost byly testovány jednorozměrnou regresní analýzou jako možné faktory ovlivňující skóre jednotlivých domén QOLIE-31. Faktory s významným vlivem na QOLIE-31 skóre

v jednorozměrné analýze ( $p < 0,05$ ) pak byly zaneseny do mnohazměrné regresní analýzy.

Frekvence záchvatů, práceschopnost a přítomnost psychiatrického onemocnění se projevily jako nejvýznamnější faktory predikující 33 % variability celkového skóre QOLIE-31. Frekvence záchvatů zde byla nejsilnějším faktorem predikujícím 20 % variability celkového QOLIE-31 skóre a ovlivňovala významně skóre všech domén dotazníku. Práceschopnost byla významným prediktorem kvality života ve všech doménách kromě Obavy ze záchvatů a projevila se jako nejsilnější faktor v doménách Celková kvalita života, Emocionální spokojenost, Energie/únava a Kognitivní výkonnost. Psychiatrická komorbidita kromě Obavy ze záchvatů a Sociální výkonnosti ovlivňovala významně skóre všech ostatních domén.

### **Závěr**

Jako nejvýznamnější faktory predikující celkové QOLIE-31 skóre a skóre v jednotlivých doménách byly identifikovány frekvence záchvatů, práceschopnost a psychiatrická komorbidita. Pohlaví, typ záchvatů, věk v době výskytu prvních epileptických záchvatů a přítomnost systémového onemocnění neměly v naší studii signifikantní vliv. Kompenzovanost záchvatů je zásadní pro udržení optimální kvality života nemocných. Vyšší frekvence záchvatů vedla k významně nižším hodnotám skóre jednotlivých domén a byla nejvýznamnějším prediktorem pro 4 ze 7 domén. Dalším velmi významným faktorem ovlivňujícím skóre jednotlivých domén byla práceschopnost pacientů. Zhruba 30 % pacientů v našem souboru pobíralo plný nebo částečný invalidní důchod. Tito pacienti dosahovali i významně nižších hodnot skóre dotazníku čili horší kvalitu života. Invalidizace pacientů do jisté míry souvisí s nedostatečnou kompenzovaností onemocnění a/nebo s přítomností dalšího onemocnění, které samozřejmě přispívají ke zhoršené QOL pacientů. Zaměstnanost či práceschopnost pacientů však není dána jen frekvencí záchvatů. Jako další významné faktory ovlivňující práceschopnost pacientů bývají uváděny např. pocíťované stigma a psychosociální charakteristiky pacientů. Programy zaměřené na psychosociální problémy pacientů s epilepsií by mohly pomoci pacientům lépe zvládat onemocnění a dosáhnout lepšího uplatnění na trhu práce a ve společnosti. Skupinu vyžadující zvláštní péči tvoří pacienti trpící zároveň duševní chorobou. Psychiatrická onemocnění se u pacientů s epilepsií vyskytují častěji a v našem souboru se přítomnost psychiatrické komorbidity projevila jako třetí nejvýznamnější faktor určující kvalitu života pacientů.



## **10. SUMMARY**

The aim of the thesis was to analyze the pharmacotherapy of epilepsy in the Czech Republic and quality of life (QOL) of patients with epilepsy as well as identification of factors with main influence on QOL. Each specific issue has been described and discussed in three chapters and published in five original papers.

### **1. Pharmacoepidemiology of antiepileptic drugs**

#### **1a. Pharmacoepidemiological study of a group of patients with epilepsy**

##### **Aim**

Aim of the study was to analyze epilepsy treatment in patients from two specialized neurology departments in the Czech Republic, describe seizure type and seizure frequency, duration of the disease, antiepileptic drug (AED) treatment and employability of the patients.

##### **Methods and results**

Epileptic outpatients aged over 16 years with confirmed diagnosis of epilepsy attending the Centre for epileptology and epileptosurgery (CEE) Thomayer's Teaching Hospital in Prague or the Neurology department of University Hospital in Hradec Králové (FN HK) were included (n = 427). In the period April 2005 – June 2006, age, gender, type and frequency of epileptic seizures, prescribed AEDs and employability were retrieved from medical records. According to the seizure frequency, patients were classified into four groups. Seizures were classified according to the International League against Epilepsy.

The majority of patients had partial seizures (71 %); a quarter of patients had more than 12 seizures per year. Higher seizure frequency had significant impact on employability of the patients. More than half of the patients were treated with combination of two or more AEDs. Seventeen patients were treated with combination of four AEDs; however, none of them was well-compensated on this treatment. VPA, CBZ and LTG were the most frequently prescribed AEDs. Age, gender and comorbidities were analyzed as potential factors influencing the choice of AEDs. Phenytoin, primidone and phenobarbital were prescribed to a low number of patients and more frequently to older patients. These AEDs are not recommended in the elderly and lamotrigine and gabapentin would be more appropriate because of their better tolerability. Lamotrigine with its lower risk of malformations was more frequently prescribed in women. Valproate with higher risk of malformations was used more frequently by men.

There were differences between the two neurology departments in the AEDs used and diagnostic procedures. In CEE the MRI was performed nearly in all patients with epilepsy,

while in FN HK this diagnostic procedure underwent mainly patients with difficult-to-treat epilepsy and higher frequency of seizures. In CEE in Prague some new AEDs were prescribed to a higher extent.

Approximately a third of the patients were on disability pension. In CEE in Prague there was a higher number of employed patients, although there was also a higher number of patients with frequent seizures.

### **Conclusion**

In conclusion, AED therapy was in accordance with recent recommendations for therapy of epileptic seizures. The proportion of partial and primarily generalized seizures was comparable with other studies. Relatively high proportion of patients with polytherapy (60 %) seems to be inconsistent with previously described effectiveness of AED monotherapy. Participating neurology departments are specialized centres presenting secondary and tertiary care units in epilepsy and thus higher proportion of patients with difficult-to-treat seizures and polytherapy regimens can be expected there. However, a patient's benefit should be highly considered when using combination of three or more AEs. Polytherapy is connected with increased risk of adverse drug reactions and interactions. High number of patients on disability pension can be explained by difficult-to-treat epilepsy but also by problems with employment. Further analyses focusing mainly on social problems in epilepsy are necessary.

The two neurology departments present specialized centres for epilepsy treatment. Some differences in AEDs prescribed, diagnostic procedures, employability of patients between these centres were described in our study. Comparison with primary care units would be interesting and provide a better insight into quality of care of patients with epilepsy in the Czech Republic.

## **1b. Clinical relevance of patients with epilepsy included in clinical trials**

### **Aim**

We aimed to assess how many patients with epilepsy in clinical practice would qualify for a standard efficacy AED trial after application of common exclusion criteria.

### **Methods and results**

We examined all efficacy studies with AEDs published in the period from 2002 to May 2007 and made a list of the most frequently used exclusion/inclusion criteria. A total of 432 adult patients with epilepsy attending two neurology clinics in the Czech Republic represented the clinical practice cohort. Information was retrieved from medical records. Exclusion criteria that most frequently led to disqualification were the presence of neurologic, systemic or psychiatric comorbidity (n = 220, 51 %). After application of all

exclusion criteria, 9 % of patients would be eligible for entering a clinical trial. In patients with one or more seizures per month (n = 106), 36 % met eligibility criteria.

### **Conclusion**

Since selected patients with specific clinical profiles are studied in AED trials, generalizability of clinical trial results to patients in clinical practice may therefore be limited.

## **2. Antiepileptic drug consumption analysis**

### **Aim**

To analyze consumption of old and new antiepileptic drugs in the period 1999 – 2004 using database of Health Insurance Company.

### **Methods and results**

The data from extramurally prescribed AEDs (ATC code N03A) were obtained from one Czech Health Insurance Company (HIC) Škoda Mlada Boleslav covering approximately 130 000 (1,25 %) insured people in the CR. The AED utilization was assessed according to ATC/DDD methodology and expressed as the number of defined daily doses per 1000 insured per day (DDD/TID). The AED costs were expressed as total costs paid by HIC for AEDs in this period.

During the study period, the AED consumption increased from 4,5 DDD/TID to 5,8 DDD/TID. The most frequently prescribed AEDs were carbamazepine and valproate. The utilization of barbiturates and hydantoines was decreasing, while in clonazepam increasing. Low prescription of ethosuximide and sulthiam correlates with narrow spectrum of indications of these drugs. New AEDs accounted for 76 % of increase of AED consumption. Gabapentin, lamotrigine and topiramate were the most frequently prescribed new AEDs. The total costs of AEDs increased three times in the period 1999 – 2004, 84,5 % of this increase accounted for new AEDs. In 1999, new AEDs accounted for 33,6 % of the total AED costs, while in 2004 it was 68 % of total costs. AED consumption in our study was a bit lower in comparison with other studies. Similar trend has been described in other groups of drugs. However, the source of data used in particular studies should be considered. AED utilization analyzed using the database of HIC is similar to data from the Institute of Health Information and Statistics, while the AED utilization counted using database of the State Institute for Drug Control is higher.

### **Conclusion**

The results showed increase in AED consumption, 76 % of which consisted of new AEDs. Threefold increase in AED costs was described in our study, with major

contribution of new AEDs. The most frequently prescribed AEDs in the whole period were carbamazepine and valproate. HIC database doesn't cover the information about the indication for which AED was prescribed. Some AEDs were probably used in other indications than epileptic seizures. In comparison with other studies assessing AED utilization, the AED consumption in our study was lower. However, differences in the sources of data used in these studies should be considered. The database of the State Institute of Drug Control is based on the reports of distributors and covers also drugs dispensed in hospitals or drugs that remain in pharmacies and are not dispensed to patients. The utilization assessed using this database is then higher.

Financial sources of health care are limited and rational using and prescribing of drugs is necessary. Drug utilization studies provide simple and useful tool to assess exposition to drugs, drug costs or to search for regions with inadequate (high/low) drug utilization or risk behavior related to drugs, and contribute to rational pharmacotherapy.

### **3. Health Related Quality of Life and Epilepsy**

#### **3a. Psychometric properties of the Czech version of the Quality of Life in Epilepsy Inventory (QOLIE-31)**

##### **Aim**

To assess the psychometric properties of the Czech version of the epilepsy specific questionnaire QOLIE-31.

##### **Methods and results**

Patients with epilepsy older than 16 years attending the Neurology Clinic of the University Hospital Hradec Králové were asked to complete the questionnaire QOLIE-31. Two hundred and twenty one questionnaires were used in analysis. The QOLIE-31 is epilepsy specific questionnaire for assessing health related QOL. It comprises seven multi-item scales (Seizure Worry, Emotional Well-being, Energy/Fatigue, Cognitive Functioning, Medication Effects, Social Functioning, and Overall QOL) and one single item on overall health. Overall score and subscales scores are calculated according to the QOLIE-31 Scoring Manual. The raw values are converted to 0 – 100 scores, with higher values reflecting better QOL.

Internal consistency (Cronbach's alpha) and factor analysis were tested to assess the psychometric properties of the Czech QOLIE-31. Analysis of variance (ANOVA) was performed to investigate the effect of seizure frequency on QOLIE-31 subscale scores and overall score.

Cronbach's alpha of each subscale was above the accepted standard of 0,7, except for that of Overall QOL and fulfilled the criteria for internal consistency. Factor analysis

similarly to the original English version yielded seven factors. The first factor was more heterogeneous, containing high loadings from two subscales. The assignment of the items of the Social Functioning scale was not satisfactory. The Social Functioning scale had high loadings from the third and the sixth factor. The item “driving” constituted the seventh single factor. We recommended adding “problems with traveling or transport” to this item. Then it covers patients without a driver’s license and those who cannot drive a car, whose answer to this item was frequently missing. ANOVA indicated large effect of seizure frequency on QOLIE-31 scores. The lowest QOLIE-31 scores had patients with the highest frequency of seizures.

### **Conclusion**

It has been demonstrated that the Czech version of QOLIE-31 meets established criteria for validity and reliability. The QOLIE-31 questionnaire can be recommended as an appropriate and useful tool for assessing QOL in patients with epilepsy. Its usefulness has been demonstrated in studies from other countries where the QOLIE-31 was used. The QOLIE-31, due to its reasonable extent and composition, allows us to assess the effect of the disease on particular areas that influence QOL of patients. It can be simply used in an ambulatory sphere and completed by patients independently and repeatedly.

### **3b. Clinical and demographic characteristics predicting QOL in patients with epilepsy**

#### **Aim**

The aim of this study was to assess the QOL and different clinical and demographic variables which can influence QOL in patients with epilepsy attending two neurology departments in the CR.

#### **Methods and results**

The QOLIE-31 questionnaire was administered between March 2005 and June 2006 during regular visits of patients in the Centre for Epileptology and Epileptosurgery of the Thomayer’s Teaching Hospital in Prague and the Department of Neurology of the University Hospital Hradec Králové. Epileptic outpatients older 16 years with confirmed diagnosis of epilepsy were included in the study (n = 268). Clinical and demographic characteristics were retrieved from medical records. Age, gender, duration of epilepsy, age at onset of seizures, seizure type and frequency, the number of AEDs taken, the presence of comorbidities, and employment status/employability were tested as potential predictors in the univariate analysis. Variables with significant influence ( $p < 0,05$ ) on QOLIE-31 scores in univariate analysis were then included in a stepwise multivariate analysis.

Seizure frequency, employability and psychiatric comorbidity were found to be important predictors accounting for 33 % of the variability of the QOLIE-31 overall score. Seizure frequency was the strongest factor predicting 20 % of the variability of the QOLIE-31 overall score and had significant influence on all seven subscales. Employability was strong predictor for all subscales except Seizure Worry and remained the strongest predictor for Overall QOL, Emotional Well-being, Energy/Fatigue and Cognitive Functioning. Psychiatric comorbidity was found to be important predictor for all domains except Seizure Worry and Social Functioning.

### **Conclusion**

Seizure frequency, employability and psychiatric comorbidity were found to be the strongest predictors for QOLIE-31 overall and subscales scores. Gender, seizure type, age at onset of seizures and presence of systemic comorbidity had no significant association in our study. Seizure remission remains crucial for maintenance or improvement of patients' QOL. Higher seizure frequency was related to lower QOLIE-31 scores and was the strongest predictor for four out of the seven domains. Employability of patients was another important predictor. Approximately 30 % of patients in our study were on disability pension and these patients had low QOLIE-31 scores corresponding to worse QOL of these patients. Disability is probably connected with insufficient compensation of epilepsy and/or with presence of other diseases or conditions, that contribute to lower QOL of these patients. However, employability or employment are probably influenced by other factors than seizure frequency and severity. Felt stigma, psychosocial characteristics of patients and other factors have been demonstrated to be important predictors influencing employability of patients. Training programs focusing on psychosocial problems of patients with epilepsy could help patients to cope with their disease and to achieve better employment positions. Special care should be provided to people with comorbid psychiatric conditions. Psychiatric diseases occur more frequently in patients with epilepsy and the psychiatric comorbidity was the third most important factor predicting QOL in our study.

## 11. SEZNAM PUBLIKOVANÝCH PRACÍ

### Originální práce

- 1) Tlustá E, Ulmanová D, Vitásek Z, Vlček J. Sledování spotřeby starších a nových antiepileptik v České republice v období 1999-2004. *Česká a slovenská farmacie* 2007. 1(56): 37-41.
- 2) Tlustá E, Kubena A, Salek S, Vlcek J. Psychometric properties of the Czech version of the Quality of Life in Epilepsy Inventory (QOLIE - 31). *Epilepsy & Behavior* 2007; 10(3): 407-411. (IF 2,1)
- 3) Tlusta E, Zarubova J, Simko J, Hojdikova H, Salek S, Vlcek J. Clinical and demographic characteristics predicting QOL in patients with epilepsy in the Czech Republic: How this can influence practice. *Seizure: Eur J Epil* (2008); doi:10.1016/j.seizure.2008.06.006 (IF 1,8)
- 4) Tlusta E, Handoko KB, Majoie M, Egberts TCG, Vlcek J, Heerdink ER. Clinical relevance of patients with epilepsy included in clinical trials (letter to ed.). *Epilepsia* 2008. Vol 49(8): 1479-80 (IF 3,6)
- 5) Tlustá E, Zárubová J, Šimko J, Hojdíkova H, Vlček J. Farmakoepidemiologická studie souboru 427 pacientů léčených pro epilepsii. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* 2008; in Press

### Abstrakty, konference

- 1) Tlustá E, Kuběna A, Vlček J. Psychometric properties of the Czech version of the Quality of Life in Epilepsy Inventory (QOLIE-31). In: 35th European Symposium on Clinical Pharmacy, Book of abstracts. Vienna, European Society of Clinical Pharmacy, 2006, s. 67-68.
- 2) Tlustá E, Vlček J. Spotřeba antiepileptik v letech 1999 – 2004 s využitím databáze zdravotní pojišťovny. Sborník referátů z 8. Konference klinické farmakologie, 21.- 23. 9. 2006, České Budějovice, Folia Phoenix roč.11, Suppl.1/2006. ISSN 1801-1063
- 3) Tlusta E, Handoko KB, Majoie M, Egberts TCG, Vlcek J, Heerdink ER. Highly selected subset of clinical patients with epilepsy qualifies for antiepileptic drug trials. 24<sup>th</sup> International Conference for Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management, Copenhagen, Denmark, 2008.

### **Přednášky**

- 1) Tlustá E, Vlček J. Rizika antiepileptické terapie a jejich řešení. Vinobraní klinické farmacie René Macha VIII, Mikulov 24. – 25. 11. 2006.
- 2) Tlustá E. Rizika antiepileptické terapie, nežádoucí účinky, interakce. Vzdělávací seminář Kliniky dětské neurologie Fakultní nemocnice v Brně, březen 2007.

### **Ostatní**

- 1) Tlustá E, Vokatá V, Vlček J. Léková politika - výzva současnosti, nástroj budoucnosti. Remedica 2007; 17 (4); 425-427 (Summer Course Pharmaceutical Policy Analysis)
- 2) Tlustá E. Antiepileptika. In: Doporučené postupy, Návody pro dispenzační práci v lékárně. autoři: Genzerová D, Hrdinová J, Koblihová H, Kollár P, Kotolová H, Langmaierová K, Medvecká G, Píšová S, Švabíková P, Tothová P, Kuželová R, Zajícová M. Česká lékárnická komora 2007.



## **12. PŘÍLOHY**

### **12.1 Česká verze QOLIE-31**

# KVALITA ŽIVOTA U EPILEPSIE (QOLIE)-31 (Verze 1.0)

Nepište do  
tohoto  
sloupce

Formulář pro pacienta

dnešní datum \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
den měsíc rok

jméno a příjmení pacienta \_\_\_\_\_

číslo pacienta \_\_\_\_\_

pohlaví:  muž  žena datum narození \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
den měsíc rok

## POKYNY

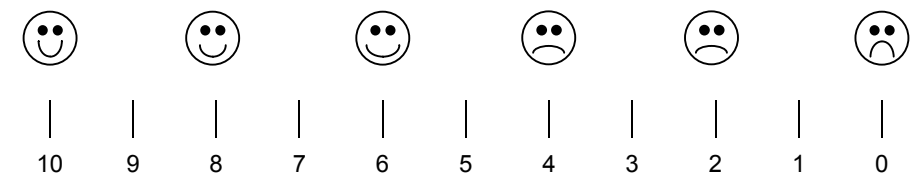
Tento průzkum je zaměřen na Vaše zdraví a každodenní činnosti. Odpovězte na každou otázku zakroužkováním odpovídajícího čísla (1,2,3...).

Pokud si nejste jist/a, jak na nějakou otázku odpovědět, zvolte prosím nejlepší odpověď, kterou můžete a na okraj připište poznámku nebo vysvětlení.

Pokud potřebujete při čtení nebo vyplňování formuláře pomoc, obraťte se na nás.

1. Jak byste celkově hodnotil/a kvalitu svého života?

(Zakroužkujte dole na škále jedno číslo)



nejlepší možná  
kvalita života

nejhorší možná  
kvalita života

(stejně špatná  
nebo horší než  
být po smrti)

Další otázky se týkají toho, jak se **CÍTÍTE** a jak se Vám dařilo během **posledních 4 týdnů**. U každé otázky označte, prosím, jednu odpověď, která nejlépe vystihuje, jak jste se cítil/a.

Jak často za **poslední 4 týdny**...

(Na každém řádku zakroužkujte jedno číslo)

|   | stále | větši-<br>nou | mnohdy | někdy | málok-<br>dy | nikdy |
|---|-------|---------------|--------|-------|--------------|-------|
| 2. Cítil/a jste se plný/á elánu?  | 1     | 2             | 3      | 4     | 5            | 6     |
| 3. Byl/a jste velmi nervózní?   | 1     | 2             | 3      | 4     | 5            | 6     |
| 4. Cítil/a jste se tak sklesle, že Vás nic nemohlo povzbudit?   | 1     | 2             | 3      | 4     | 5            | 6     |
| 5. Cítil/a jste klid a mír?   | 1     | 2             | 3      | 4     | 5            | 6     |
| 6. Měl/a jste hodně energie?  | 1     | 2             | 3      | 4     | 5            | 6     |
| 7. Cítil/a jste se skleslý/á a deprimovaný/á?   | 1     | 2             | 3      | 4     | 5            | 6     |
| 8. Cítil/a jste se vyčerpaný/á?   | 1     | 2             | 3      | 4     | 5            | 6     |
| 9. Byl/a jste šťastný/á?  | 1     | 2             | 3      | 4     | 5            | 6     |
| 10. Cítil/a jste se unavený/á?  | 1     | 2             | 3      | 4     | 5            | 6     |
| 11. Obával/a jste se dalšího záchvatu?  | 1     | 2             | 3      | 4     | 5            | 6     |
| 12. Bylo pro Vás obtížné přemýšlet nad problémy a řešit je (jako např. něco plánovat, rozhodovat nebo se učit nové věci)? | 1     | 2             | 3      | 4     | 5            | 6     |
| 13. Omezoval Vás zdravotní stav ve společenském životě (jako jsou návštěvy u přátel nebo blízkých příbuzných)?            | 1     | 2             | 3      | 4     | 5            | 6     |

14. Jaká byla **KVALITA VAŠEHO ŽIVOTA** během **posledních 4 týdnů** (tj. jak se Vám dařilo)?

(Zakroužkujte  
jedno číslo)

|  |  |   |
|--|--|---|
|  | velmi dobrá:<br>lepší už to být nemohlo  | 1 |
|  |  |   |
|  | spíš dobrá                               | 2 |
|  |  |   |
|  | ani dobrá ani špatná                     | 3 |
|  |  |   |
|  | spíš špatná                              | 4 |
|  |  |   |
|  | velmi špatná:<br>horší už to být nemohlo | 5 |
|  |  |   |

Copyright © Trustees of Dartmouth College

Další otázka se týká **PAMĚTI**.

(Zakroužkujte jedno číslo)

|   | ano, hodně | ano,<br>poněkud | jenom<br>trochu | ne, vůbec<br>ne |
|---|------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 15. Měl/a jste během posledních 4 týdnů nějaké potíže s pamětí? | 1          | 2               | 3               | 4               |

Zakroužkujte jedno číslo označující, **jak často** jste měl/a během **posledních 4 týdnů** potíže si něco *zapamatovat* nebo **jak často** Vám tyto potíže s pamětí vadily v běžné práci nebo v životě?

|   | stále | větši-<br>nou | mnohdy | někdy | málok-<br>dy | nikdy |
|---|-------|---------------|--------|-------|--------------|-------|
| 16. Potíže si zapamatovat, co Vám lidé říkají | 1     | 2             | 3      | 4     | 5            | 6     |

Následující otázky se týkají případných problémů se **SOUSTŘEDĚNÍM**. Zakroužkujte jedno číslo označující, **jak často** jste měl/a během **posledních 4 týdnů** potíže se soustředit nebo **jak často** Vám tyto potíže vadily v běžné práci nebo v životě.

|  | stále | větši-<br>nou | mnohdy | někdy | málok-<br>dy | nikdy |
|--|-------|---------------|--------|-------|--------------|-------|
| 17. Potíže soustředit se na čtení                                    | 1     | 2             | 3      | 4     | 5            | 6     |
| 18. Potíže soustředit se v určité chvíli na provádění jen jedné věci | 1     | 2             | 3      | 4     | 5            | 6     |

Další otázky se týkají Vašich případných problémů s určitými **ČINNOSTMI**. Zakroužkujte jedno číslo označující, **jak moc** Vám během **posledních 4 týdnů** epilepsie nebo antiepileptické léky dělaly potíže při následujících činnostech...

|  | velmi<br>mnoho | hodně | poněkud | jenom<br>trochu | vůbec ne |
|--|----------------|-------|---------|-----------------|----------|
| 19. Volný čas (jako např. zájmy, vycházení z domu) | 1              | 2     | 3       | 4               | 5        |
| 20. Řízení auta                                    | 1              | 2     | 3       | 4               | 5        |

Další otázky se týkají Vašich **POCITŮ** ohledně **záchvatů**.

(Na každém řádku zakroužkujte jedno číslo)

Nepište do  
tohoto  
sloupce

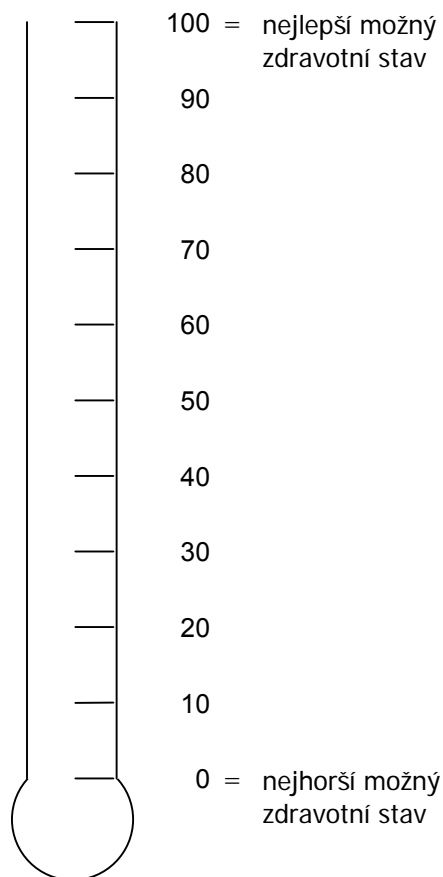
|  | velké obavy    | určité obavy     | malé obavy           | žádné obavy          |
|--|----------------|------------------|----------------------|----------------------|
| 21. Máte obavy, že budete mít příští měsíc záchvat?  | 1              | 2                | 3                    | 4                    |
|  | velké starosti | občasné starosti | vůbec žádné starosti |                      |
| 22. Děláte si starosti, že se při záchvatu zraníte?  | 1              | 2                | 3                    |                      |
|  | velké starosti | určité starosti  | malé starosti        | vůbec žádné starosti |
| 23. Dělá Vám starosti, že se můžete dostat do trapné situace nebo mít jiné společenské problémy, když budete mít příští měsíc záchvat? | 1              | 2                | 3                    | 4                    |
| 24. Dělá Vám starosti, že Vám léky, které užíváte, mohou uškodit, pokud je budete brát po delší dobu?                                  | 1              | 2                | 3                    | 4                    |

U každého z těchto **PROBLÉMŮ** zaškrtněte jediné číslo označující, **do jaké míry vás trápí**, na stupnici od 1 do 5, kde 1 = netrápí vůbec a 5 = velice trápí.

|  | netrápí vůbec |   |   |   |   | velice trápí |
|--|---------------|---|---|---|---|--------------|
| 25. Záchvaty                             | 1             | 2 | 3 | 4 | 5 |              |
| 26. Potíže s pamětí                      | 1             | 2 | 3 | 4 | 5 |              |
| 27. Omezení v práci                      | 1             | 2 | 3 | 4 | 5 |              |
| 28. Omezené společenské uplatnění        | 1             | 2 | 3 | 4 | 5 |              |
| 29. Vliv antiepileptik na fyzické zdraví | 1             | 2 | 3 | 4 | 5 |              |
| 30. Vliv antiepileptik na duševní zdraví | 1             | 2 | 3 | 4 | 5 |              |

31. Jak dobrý nebo špatný je podle Vašeho mínění Váš zdravotní stav? Na stupnici teploměru, který zde vidíte, je nejlepší možný zdravotní stav 100 a nejhorší možný zdravotní stav je 0. Označte, prosím, jaký je podle Vás Váš zdravotní stav tak, že zakroužkujete jedno číslo na stupnici. **Při odpovědi na tuto otázku považujte, prosím, epilepsii za součást svého zdravotního stavu.**

*Nepište do tohoto sloupce*



## ***12.2 Originální anglická verze QOLIE-31***



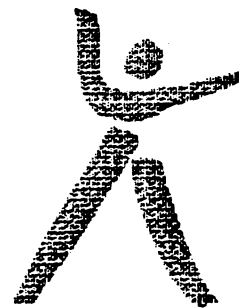
**QOLIE**

**31**

**QUALITY OF LIFE  
IN EPILEPSY  
QOLIE-31  
(Version 1.0)**

---

Patient Inventory



Copyright © 1993 RAND. All rights reserved.

The QOLIE-31 was developed  
in cooperation with the Professional  
Postgraduate Services division of  
Physicians World Communications Group,  
and the QOLIE Development Group.

**QUALITY OF LIFE IN EPILEPSY**  
**QOLIE-31 (Version 1.0)**

---

Patient Inventory

Today's Date \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Patient's Name \_\_\_\_\_

Patient's ID# \_\_\_\_\_ Gender:  Male  Female

Birthdate \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Have you completed this questionnaire prior to today's visit?  Yes  No

MD Name \_\_\_\_\_

---

**INSTRUCTIONS**

---

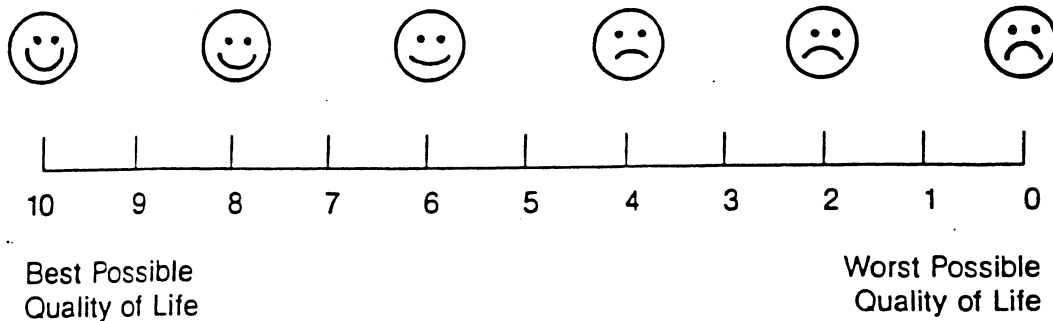
This survey asks about **your** health and daily activities. **Answer every question** by circling the appropriate number (1, 2, 3...).

If you are unsure about how to answer a question, please give the best answer you can and write a comment or explanation in the margin.

**Please feel free to ask someone to assist you if you need help reading or marking the form.**

1. Overall, how would you rate your quality of life?

(Circle one number on the scale below)



(as bad as or worse than being dead)

These questions are about how you **FEEL** and how things have been for you during the **past 4 weeks**. For each question, please indicate the one answer that comes closest to the way you have been feeling.

How much of the time during the **past 4 weeks**...

(Circle one number on each line)

|     |   | All<br>of the<br>time | Most<br>of the<br>time | A good<br>bit of<br>the time | Some<br>of the<br>time | A little<br>of the<br>time | None<br>of the<br>time |
|-----|---|-----------------------|------------------------|------------------------------|------------------------|----------------------------|------------------------|
| 2.  | Did you feel full of pep?   | 1                     | 2                      | 3                            | 4                      | 5                          | 6                      |
| 3.  | Have you been a very nervous person?  | 1                     | 2                      | 3                            | 4                      | 5                          | 6                      |
| 4.  | Have you felt so down in the dumps that nothing could cheer you up?   | 1                     | 2                      | 3                            | 4                      | 5                          | 6                      |
| 5.  | Have you felt calm and peaceful?  | 1                     | 2                      | 3                            | 4                      | 5                          | 6                      |
| 6.  | Did you have a lot of energy?   | 1                     | 2                      | 3                            | 4                      | 5                          | 6                      |
| 7.  | Have you felt downhearted and blue?   | 1                     | 2                      | 3                            | 4                      | 5                          | 6                      |
| 8.  | Did you feel worn out?  | 1                     | 2                      | 3                            | 4                      | 5                          | 6                      |
| 9.  | Have you been a happy person?   | 1                     | 2                      | 3                            | 4                      | 5                          | 6                      |
| 10. | Did you feel tired?   | 1                     | 2                      | 3                            | 4                      | 5                          | 6                      |
| 11. | Have you worried about having another seizure?  | 1                     | 2                      | 3                            | 4                      | 5                          | 6                      |
| 12. | Did you have difficulty reasoning and solving problems (such as making plans, making decisions, learning new things)? | 1                     | 2                      | 3                            | 4                      | 5                          | 6                      |
| 13. | Has your health limited your social activities (such as visiting with friends or close relatives)?                    | 1                     | 2                      | 3                            | 4                      | 5                          | 6                      |

These questions are about how you **FEEL** and how things have been for you during the **past 4 weeks**. For each question, please indicate the one answer that comes closest to the way you have been feeling.

How much of the time during the **past 4 weeks** . . .

(Circle one number on each line)

|   | All<br>of the<br>time | Most<br>of the<br>time | A good<br>bit of<br>the time | Some<br>of the<br>time | A little<br>of the<br>time | None<br>of the<br>time |
|---|-----------------------|------------------------|------------------------------|------------------------|----------------------------|------------------------|
| 2. Did you feel full of pep?  | 1                     | 2                      | 3                            | 4                      | 5                          | 6                      |
| 3. Have you been a very nervous person?   | 1                     | 2                      | 3                            | 4                      | 5                          | 6                      |
| 4. Have you felt so down in the dumps that nothing could cheer you up?  | 1                     | 2                      | 3                            | 4                      | 5                          | 6                      |
| 5. Have you felt calm and peaceful?   | 1                     | 2                      | 3                            | 4                      | 5                          | 6                      |
| 6. Did you have a lot of energy?  | 1                     | 2                      | 3                            | 4                      | 5                          | 6                      |
| 7. Have you felt downhearted and blue?  | 1                     | 2                      | 3                            | 4                      | 5                          | 6                      |
| 8. Did you feel worn out?   | 1                     | 2                      | 3                            | 4                      | 5                          | 6                      |
| 9. Have you been a happy person?  | 1                     | 2                      | 3                            | 4                      | 5                          | 6                      |
| 10. Did you feel tired?   | 1                     | 2                      | 3                            | 4                      | 5                          | 6                      |
| 11. Have you worried about having another seizure?  | 1                     | 2                      | 3                            | 4                      | 5                          | 6                      |
| 12. Did you have difficulty reasoning and solving problems (such as making plans, making decisions, learning new things)? | 1                     | 2                      | 3                            | 4                      | 5                          | 6                      |
| 13. Has your health limited your social activities (such as visiting with friends or close relatives)?                    | 1                     | 2                      | 3                            | 4                      | 5                          | 6                      |

14. How has the **QUALITY OF YOUR LIFE** been during the **past 4 weeks** (that is, how have things been going for you)?\*

(Circle one number)

A vertical ladder with five rungs, numbered 1 to 5 on the right. A stick figure stands to the left of the ladder, touching the first rung. The rungs are labeled:

|                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| Very well:<br>could hardly be better | 1 |
|                                      |   |
| Pretty good                          | 2 |
|                                      |   |
| Good & bad parts<br>about equal      | 3 |
|                                      |   |
| Pretty bad                           | 4 |
|                                      |   |
| Very bad:<br>could hardly be worse   | 5 |
|                                      |   |

The following question is about **MEMORY**.

|   | Yes, a<br>great deal | Yes,<br>somewhat | Only<br>a little | No,<br>not at all |
|---|----------------------|------------------|------------------|-------------------|
| 15. In the past 4 weeks, have you had any trouble with your memory? | 1                    | 2                | 3                | 4                 |

This question asks about **how often** in the past 4 weeks you have had trouble *remembering* or **how often** these memory problems have interfered with your normal work or living.

|  | All<br>of the<br>time | Most<br>of the<br>time | A good<br>bit of<br>the time | Some<br>of the<br>time | A little<br>of the<br>time | None<br>of the<br>time |
|--|-----------------------|------------------------|------------------------------|------------------------|----------------------------|------------------------|
| 16. Trouble remembering things people tell you | 1                     | 2                      | 3                            | 4                      | 5                          | 6                      |

The following questions are about **CONCENTRATION** problems you may have. Circle one number for **how often** in the **past month** you had trouble concentrating or **how often** these problems interfered with your normal work or living.

|  | All<br>of the<br>time | Most<br>of the<br>time | A good<br>bit of<br>the-time | Some<br>of the<br>time | A little<br>of the<br>time | None<br>of the<br>time |
|--|-----------------------|------------------------|------------------------------|------------------------|----------------------------|------------------------|
| 17. Concentrating on reading                   | 1                     | 2                      | 3                            | 4                      | 5                          | 6                      |
| 18. Concentrating on doing one thing at a time | 1                     | 2                      | 3                            | 4                      | 5                          | 6                      |

The following questions are about problems you may have with certain **ACTIVITIES**. Circle one number for **how much** during the **past 4 weeks** your epilepsy or antiepileptic medication has caused trouble with . . .

|   | A great<br>deal | A lot | Somewhat | Only<br>a little | Not<br>at all |
|---|-----------------|-------|----------|------------------|---------------|
| 19. Leisure time (such as hobbies, going out) | 1               | 2     | 3        | 4                | 5             |
| 20. Driving                                   | 1               | 2     | 3        | 4                | 5             |

The following questions relate to the way you **FEEL** about your **seizures**.  
(Circle one number on each line)

|  | Very fearful | Somewhat fearful | Not very fearful | Not fearful at all |
|--|--------------|------------------|------------------|--------------------|
| 21. How fearful are you of having a seizure during the next month? | 1            | 2                | 3                | 4                  |

|   | Worry a lot | Occasionally worry | Don't worry at all |
|---|-------------|--------------------|--------------------|
| 22. Do you worry about hurting yourself during a seizure? | 1           | 2                  | 3                  |

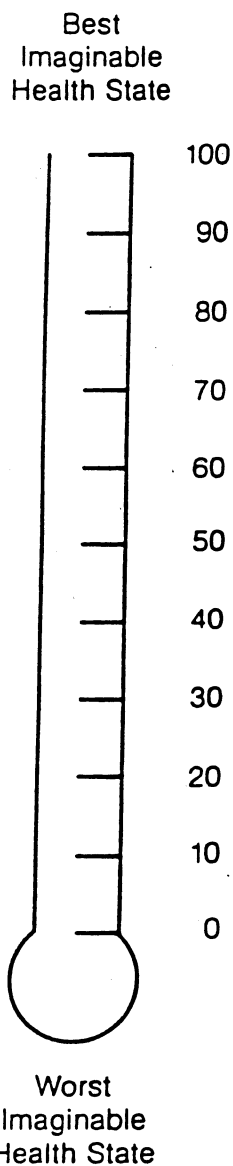
|   | Very worried | Somewhat worried | Not very worried | Not at all worried |
|---|--------------|------------------|------------------|--------------------|
| 23. How worried are you about embarrassment or other social problems resulting from having a seizure during the next month? | 1            | 2                | 3                | 4                  |

|   | 1 | 2 | 3 | 4 |
|---|---|---|---|---|
| 24. How worried are you that medications you are taking will be bad for you if taken for a long time? | 1 | 2 | 3 | 4 |

For each of these **PROBLEMS**, circle one number for **how much they bother you on a scale of 1 to 5 (5 = Extremely bothersome)**.

|  | 1                   | 2 | 3 | 4 | 5                  |
|--|---------------------|---|---|---|--------------------|
|  | Not at all bothered |   |   |   | Extremely bothered |
| 25. Seizures                                     | 1                   | 2 | 3 | 4 | 5                  |
| 26. Memory difficulties                          | 1                   | 2 | 3 | 4 | 5                  |
| 27. Work limitations                             | 1                   | 2 | 3 | 4 | 5                  |
| 28. Social limitations                           | 1                   | 2 | 3 | 4 | 5                  |
| 29. Physical effects of antiepileptic medication | 1                   | 2 | 3 | 4 | 5                  |
| 30. Mental effects of antiepileptic medication   | 1                   | 2 | 3 | 4 | 5                  |

31. How good or bad do you think your health is? On the scale below, the best imaginable state of health is 100 and the worst imaginable state is 0. Please indicate how you feel about your health by circling one number on the scale. **Please consider your epilepsy as part of your health when you answer this question.**







### ***12.3 Skórovací manuál***

QOLIE

31

**QUALITY OF LIFE  
IN EPILEPSY  
QOLIE-31**

*(Version 1.0)*

---

Scoring Manual

Written by:

Barbara G. Vickrey, MD, MPH

Kenneth R. Perrine, PhD

Ron D. Hays, PhD

Bruce P. Hermann, PhD

Joyce A. Cramer

Kimford J. Meador, MD

Orrin Devinsky, MD



Copyright 1993, RAND. All rights reserved.  
The QOLIE-31 was developed in cooperation with  
Professional Postgraduate Services, a division of  
Physicians World Communications Group, and  
the QOLIE Development Group.

## **QOLIE Development Group**

---

**For further information about the QOLIE-31, contact a member of the QOLIE Development Group:**

**Orrin Devinsky, MD - Chairman**

Department of Neurology  
Hospital for Joint Diseases  
301 East 17th Street  
New York, New York 10003  
Phone: (212) 598-6412  
Fax: (212) 598-6184

**Kimford J. Meador, MD**

Department of Neurology  
Medical College of Georgia  
1120 15th Street  
Augusta, Georgia 30912-3200  
Phone: (706) 721-2797  
Fax: (706) 721-7588

**Joyce A. Cramer**

Health Services Research (116A)  
Veterans Affairs Medical Center  
950 Campbell Avenue  
West Haven, Connecticut 06516  
Phone: (203) 932-5711 ext. 2610  
Fax: (203) 937-3468

**Kenneth R. Perrine, PhD**

Department of Neurology  
Hospital for Joint Diseases  
301 East 17th Street  
New York, New York 10003  
Phone: (212) 598-6421  
Fax: (212) 598-6169

**Bruce P. Hermann, PhD**

Epi-Care Center  
Semmes-Murphey Clinic  
910 Madison Avenue, Suite 906  
Memphis, Tennessee 38103  
Phone: (901) 522-2660  
Fax: (901) 522-2665

**Barbara G. Vickrey, MD, MPH**

UCLA Department of Neurology  
C-128 RNRC  
710 Westwood Plaza  
Los Angeles, California 90024-1769  
Phone: (310) 206-7671  
Fax: (310) 794-7716

**Consultant to the QOLIE Development Group:**

**Ron D. Hays, PhD**

Department of Social Policy  
RAND  
1700 Main Street  
Santa Monica, California 90407-2138  
Phone: (310) 393-0411  
Fax: (310) 393-4818

**For written permission to use the QOLIE-31, write to:**

RAND  
1700 Main Street  
PO Box 2138  
Santa Monica, California 90407-2138  
Attn: Contracts and Grant Services

## **TABLE OF CONTENTS**

---

### **Scoring Manual for the Quality of Life in Epilepsy Inventory-31 (QOLIE-31)**

|  | Page  |
|--|-------|
| Content of the QOLIE-31  | 2     |
| Field Testing  | 2     |
| Scoring Rules  | 2     |
| Overall Score  | 3     |
| Descriptive Statistics   | 3     |
| <br>Table 1<br>Key to Sources of Items in the QOLIE-31                           | <br>4 |
| <br>Table 2<br>QOLIE-31 Scoring Form   | <br>5 |
| <br>Table 3<br>QOLIE-31 Profile Sheet  | <br>6 |
| <br>Table 4<br>Formula for Calculating QOLIE-31 Overall Score                    | <br>7 |
| <br>Table 5<br>Reliability, Central Tendency, and Variability of QOLIE-31 Scales | <br>8 |
| References   | 9     |
| Acknowledgments  | 9     |
| <br><b>QOLIE-31 Patient Inventory</b>  |       |

---

## SCORING MANUAL FOR THE QUALITY OF LIFE IN EPILEPSY INVENTORY-31 (QOLIE-31)

---

### CONTENT OF THE QOLIE-31

The Quality of Life in Epilepsy Inventory (QOLIE-31) contains seven multi-item scales that tap the following health concepts: emotional well-being, social functioning, energy/fatigue, cognitive functioning, seizure worry, medication effects, and overall quality of life. A QOLIE-31 overall score is obtained using a weighted average of the multi-item scale scores. The QOLIE-31 also includes a single item that assesses overall health.

Sixteen of the QOLIE-31 items were drawn from existing sources and 15 items were developed *de novo* by the QOLIE Development Group (Table 1). The five-item emotional well-being and four-item energy/fatigue scales of the QOLIE-31 are identical to these scales in the RAND 36-Item Health Survey 1.0 (also known as the SF-36) (Hays, Sherbourne, and Mazel, 1993; Ware and Sherbourne, 1992). Items in this 36-item measure were adapted from longer instruments completed by patients participating in the Medical Outcomes Study (MOS), an observational study of variations in physician practice styles and patient outcomes in different systems of health care delivery (Stewart, Sherbourne, Hays, et al, 1992). The QOLIE-31 cognitive function and social function scales each contain one item incorporated from MOS instruments.

The QOLIE-31 also contains an overall quality of life scale that is comprised of one item from a study on patient preferences (Hadorn and Hays, 1991) and one Dartmouth COOP Chart (Nelson, Landgraf, Hays, et al, 1990). One seizure worry item and one cognitive functioning item were originally developed for the Epilepsy Surgery Inventory-55 (Vickrey, Hays, Graber, et al, 1992).

The single item on overall health was adapted from an existing visual analogue scale (Brazier, Jones, and Kind, 1993) and added to the QOLIE-31 subsequent to field testing of the other 30 items.

### FIELD TESTING

Item selection for the QOLIE-31 was based on analysis of data collected from a cohort of 304 adult men and women having simple partial, complex partial, grand mal, absence, and/or myoclonic seizures of mild to moderate severity. These patients were enrolled from 25 sites across the US.

All subjects completed an initial 98-item QOLIE test battery; the majority of subjects completed this same battery again within three weeks of the first visit. A brief neuropsychological test battery, selected neurological exam features, a proxy's assessment of the subject's quality of life, and information about seizure occurrence, medications, demographic characteristics, and health care utilization were also obtained (Devinsky, Vickrey, Cramer, et al, 1993; Perrine, 1993; Devinsky, 1993).

Data from this study were analyzed, and three measures of quality of life were developed, differing in their number of items: the QOLIE-89 (Vickrey, Perrine, Hays, et al. Scoring Manual for the QOLIE-89), the QOLIE-31, and the QOLIE-10.

### SCORING RULES

Precoded numeric values for responses on some QOLIE-31 items are in the direction such that a higher number reflects a more favorable health state. For example, a circled response of '10' for item 1 corresponds to "Best Possible Quality of Life", while a circled response of '0' corresponds to "Worst Possible Quality of Life." However, precoded numeric values for some other items on the QOLIE-31 are in the direction such that a lower number reflects a more favorable health state. For example, a circled response of '1' for item 14 corresponds to more favorable quality of life, while a value of '5' on this item corresponds to less favorable quality of life. As these examples also demonstrate, different items in the QOLIE-31 have different ranges of precoded numeric values.

To account for these differences, the scoring procedure for the QOLIE-31 first converts the raw precoded numeric values of items to 0-100 point scores, with higher converted scores always reflecting better quality of life (Table 2). To perform this step, write in the converted score for each item in the column labeled "Subtotal" in Table 2. Next, sum the subtotal scores for each scale and write in these values in the places marked "Total." Finally, divide each "Total" by the

number of items that the respondent answered within each scale to get the "Final Score." The possible range of each scale's final score is now from 0 to 100 points. Higher scores reflect better quality of life; lower ones, worse quality of life.

Note that Table 2 shows the divisors to be used only in situations where every item within a given scale has been answered. For example, if item 11 in the Seizure Worry scale was left blank and the other four items in the scale were answered, then the "Total" score for Seizure Worry would be divided by '4' (instead of '5') to obtain the "Final Score."

T-scores can be determined for each of these 0-100 point scale scores using the key in Table 3. These T-scores represent linear transformations of the scores that produce a mean of 50 and standard deviation of 10 for the cohort of 304 adults with epilepsy. Thus, a person with a T-score of 50 has a score equal to that of the mean for the epilepsy cohort. T-scores were computed using the following formula:

$$50 + \left[ 10 \left( \frac{\text{Observed scale score—scale mean in Table 5}}{\text{Scale standard deviation in Table 5}} \right) \right]$$

Higher T-scores reflect a more favorable quality of life.

#### OVERALL SCORE

A QOLIE-31 overall score can be derived by weighting and summing QOLIE-31 scale scores (Table 4). QOLIE-31 scale weights were derived from a regression analysis that used a summary score from the QOLIE-89.

This QOLIE-89 summary score was based on results of a factor analysis of the 17 QOLIE-89 scales. A four factor solution yielded unique placement of scales into domains of mental health, physical health, cognitive function, and epilepsy-specific areas, based on the magnitude of each scale's factor loadings. A factor score for each of these domains was derived using the factor loadings to weight each scale's contribution to that domain. These four factor scores were then averaged to produce a summary score.

To derive QOLIE-31 scale weights, this QOLIE-89 summary score was regressed on the seven QOLIE-31 multi-item scales. Standardized beta coefficients from this regression analysis were summed, and each beta coefficient was divided by the sum to derive the relative weight for each QOLIE-31 scale listed in Table 4.

The QOLIE-31 overall score is calculated by summing the product of each scale score times its weight and summing over all scales (Table 4). This score can be converted to a T-score using the key in Table 3.

#### DESCRIPTIVE STATISTICS AND INTERNAL CONSISTENCY RELIABILITY

Table 5 presents information on the reliability, central tendency and variability of the QOLIE-31 scales and the overall score in the group of 304 adults with epilepsy who participated in the QOLIE development study. Internal consistency reliabilities for the multi-item scales range from 0.77 to 0.85, exceeding the 0.70 standard for group-level comparisons (Nunnally, 1978). Test-retest reliabilities (Pearson correlation coefficients) also exceed this standard except for the medication effects scale ( $r = 0.64$ ).

**TABLE 1**  
**KEY TO SOURCES OF ITEMS IN THE QOLIE-31**

| Item number | Source   |
|-------------|--|
| 1           | Adapted from the Faces Scale (Andrews & Withey, 1976) by David Hadorn (Hadorn and Hays, 1991)  |
| 2,6,8,10    | Energy/fatigue scale from RAND 36-Item Health Survey 1.0 (aka SF-36)                           |
| 3,4,5,7,9   | Emotional well-being scale from RAND 36-Item Health Survey 1.0 (aka SF-36)                     |
| 11,15       | From Epilepsy Surgery Inventory (ESI)-55 (Vickrey, Hays, Graber, et al, 1992)                  |
| 12,13       | From longer instruments in the Medical Outcomes Study (Stewart, Sherbourne, Hays, et al, 1992) |
| 14          | Dartmouth COOP Chart (Nelson, Landgraf, Hays, et al, 1990)                                     |
| 16-30       | Developed <i>de novo</i> by QOLIE Development Group  |
| 31          | Visual analogue item adapted from existing measure (Brazier, Jones, and Kind, 1993)            |



**TABLE 2  
QOLIE-31 SCORING FORM**

| Scale/Item Numbers             | Response                  |      |      |     |     |     | Subtotal     | Final Score,<br>0-100 point scale |
|--------------------------------|---------------------------|------|------|-----|-----|-----|--------------|-----------------------------------|
|                                | 1                         | 2    | 3    | 4   | 5   | 6   |              |                                   |
| <b>Seizure Worry</b>           |                           |      |      |     |     |     |              |                                   |
| 11.                            | 0                         | 20   | 40   | 60  | 80  | 100 | _____        |                                   |
| 21.                            | 0                         | 33.3 | 66.7 | 100 | —   | —   | _____        |                                   |
| 22.                            | 0                         | 50   | 100  | —   | —   | —   | _____        |                                   |
| 23.                            | 0                         | 33.3 | 66.7 | 100 | —   | —   | _____        |                                   |
| 25.                            | 100                       | 75   | 50   | 25  | 0   | —   | _____        |                                   |
|                                |                           |      |      |     |     |     | TOTAL: _____ | + 5 = _____                       |
| <b>Overall Quality of Life</b> |                           |      |      |     |     |     |              |                                   |
| 1.                             | (multiply response by 10) |      |      |     |     |     | _____        |                                   |
| 14.                            | 100                       | 75   | 50   | 25  | 0   | —   | _____        |                                   |
|                                |                           |      |      |     |     |     | TOTAL: _____ | + 2 = _____                       |
| <b>Emotional Well-Being</b>    |                           |      |      |     |     |     |              |                                   |
| 3.                             | 0                         | 20   | 40   | 60  | 80  | 100 | _____        |                                   |
| 4.                             | 0                         | 20   | 40   | 60  | 80  | 100 | _____        |                                   |
| 5.                             | 100                       | 80   | 60   | 40  | 20  | 0   | _____        |                                   |
| 7.                             | 0                         | 20   | 40   | 60  | 80  | 100 | _____        |                                   |
| 9.                             | 100                       | 80   | 60   | 40  | 20  | 0   | _____        |                                   |
|                                |                           |      |      |     |     |     | TOTAL: _____ | + 5 = _____                       |
| <b>Energy/Fatigue</b>          |                           |      |      |     |     |     |              |                                   |
| 2.                             | 100                       | 80   | 60   | 40  | 20  | 0   | _____        |                                   |
| 6.                             | 100                       | 80   | 60   | 40  | 20  | 0   | _____        |                                   |
| 8.                             | 0                         | 20   | 40   | 60  | 80  | 100 | _____        |                                   |
| 10.                            | 0                         | 20   | 40   | 60  | 80  | 100 | _____        |                                   |
|                                |                           |      |      |     |     |     | TOTAL: _____ | + 4 = _____                       |
| <b>Cognitive</b>               |                           |      |      |     |     |     |              |                                   |
| 12.                            | 0                         | 20   | 40   | 60  | 80  | 100 | _____        |                                   |
| 15.                            | 0                         | 33.3 | 66.7 | 100 | —   | —   | _____        |                                   |
| 16.                            | 0                         | 20   | 40   | 60  | 80  | 100 | _____        |                                   |
| 17.                            | 0                         | 20   | 40   | 60  | 80  | 100 | _____        |                                   |
| 18.                            | 0                         | 20   | 40   | 60  | 80  | 100 | _____        |                                   |
| 26.                            | 100                       | 75   | 50   | 25  | 0   | —   | _____        |                                   |
|                                |                           |      |      |     |     |     | TOTAL: _____ | + 6 = _____                       |
| <b>Medication Effects</b>      |                           |      |      |     |     |     |              |                                   |
| 24.                            | 0                         | 33.3 | 66.7 | 100 | —   | —   | _____        |                                   |
| 29.                            | 100                       | 75   | 50   | 25  | 0   | —   | _____        |                                   |
| 30.                            | 100                       | 75   | 50   | 25  | 0   | —   | _____        |                                   |
|                                |                           |      |      |     |     |     | TOTAL: _____ | + 3 = _____                       |
| <b>Social Function</b>         |                           |      |      |     |     |     |              |                                   |
| 13.                            | 0                         | 20   | 40   | 60  | 80  | 100 | _____        |                                   |
| 19.                            | 0                         | 25   | 50   | 75  | 100 | —   | _____        |                                   |
| 20.                            | 0                         | 25   | 50   | 75  | 100 | —   | _____        |                                   |
| 27.                            | 100                       | 75   | 50   | 25  | 0   | —   | _____        |                                   |
| 28.                            | 100                       | 75   | 50   | 25  | 0   | —   | _____        |                                   |
|                                |                           |      |      |     |     |     | TOTAL: _____ | + 5 = _____                       |

Note: The total number of items in each scale is listed as the divisor for each subtotal. However, due to missing data, the divisor might actually be less than that as noted in the text "Scoring Rules," pages 2-3.

**TABLE 3  
QOLIE-31 PROFILE SHEET**

| T  | Seizure Worry | Overall Quality of Life | Emotional Well-Being | Energy/Fatigue | Cognitive | Medication Effects | Social Function | Overall Score | T  |
|----|---------------|-------------------------|----------------------|----------------|-----------|--------------------|-----------------|---------------|----|
| 73 |               |                         |                      |                |           |                    |                 | 100           | 73 |
| 72 |               |                         |                      |                |           |                    |                 | 98-99         | 72 |
| 71 |               |                         |                      | 99-100         |           |                    |                 | 97            | 71 |
| 70 |               |                         |                      | 97-98          |           |                    |                 | 95-96         | 70 |
| 69 |               |                         |                      | 95-96          |           |                    |                 | 94            | 69 |
| 68 |               | 100                     |                      | 93-94          | 100       |                    |                 | 92-93         | 68 |
| 67 |               | 96-99                   | 100                  | 91-92          | 98-99     |                    |                 | 90-91         | 67 |
| 66 | 99-100        | 96-97                   | 96-99                | 89-90          | 96-97     |                    |                 | 89            | 66 |
| 65 | 96-98         | 94-95                   | 96-97                | 86-88          | 93-95     | 100                |                 | 87-88         | 65 |
| 64 | 94-95         | 92-93                   | 94-95                | 84-85          | 91-92     | 97-99              |                 | 85-86         | 64 |
| 63 | 91-93         | 91                      | 92-93                | 82-83          | 89-90     | 94-96              |                 | 84            | 63 |
| 62 | 88-90         | 89-90                   | 90-91                | 80-81          | 87-88     | 91-93              | 99-100          | 82-83         | 62 |
| 61 | 86-87         | 87-88                   | 88-89                | 78-79          | 84-86     | 88-90              | 96-98           | 80-81         | 61 |
| 60 | 83-85         | 85-86                   | 86-87                | 76-77          | 82-83     | 85-87              | 93-95           | 79            | 60 |
| 59 | 81-82         | 83-84                   | 84-85                | 74-75          | 80-81     | 82-84              | 91-92           | 77-78         | 59 |
| 58 | 78-80         | 81-82                   | 82-83                | 72-73          | 78-79     | 79-81              | 88-90           | 76            | 58 |
| 57 | 76-77         | 80                      | 80-81                | 70-71          | 75-77     | 76-78              | 85-87           | 74-75         | 57 |
| 56 | 73-75         | 78-79                   | 78-79                | 67-69          | 73-74     | 73-75              | 83-84           | 72-73         | 56 |
| 55 | 70-72         | 76-77                   | 76-77                | 65-66          | 71-72     | 70-72              | 80-82           | 71            | 55 |
| 54 | 68-69         | 74-75                   | 74-75                | 63-64          | 68-70     | 67-69              | 77-79           | 69-70         | 54 |
| 53 | 65-67         | 72-73                   | 73                   | 61-62          | 66-67     | 63-66              | 74-76           | 67-68         | 53 |
| 52 | 63-64         | 70-71                   | 71-72                | 59-60          | 64-65     | 60-62              | 72-73           | 66            | 52 |
| 51 | 60-62         | 69                      | 69-70                | 57-58          | 62-63     | 57-59              | 69-71           | 64-65         | 51 |
| 50 | 58-59         | 67-68                   | 67-68                | 55-56          | 59-61     | 54-56              | 66-68           | 63            | 50 |
| 49 | 55-57         | 65-66                   | 65-66                | 53-54          | 57-58     | 51-53              | 64-65           | 61-62         | 49 |
| 48 | 52-54         | 63-64                   | 63-64                | 51-52          | 55-56     | 48-50              | 61-63           | 59-60         | 48 |
| 47 | 50-51         | 61-62                   | 61-62                | 48-50          | 52-54     | 45-47              | 58-60           | 58            | 47 |
| 46 | 47-49         | 59-60                   | 59-60                | 46-47          | 50-51     | 42-44              | 56-57           | 56-57         | 46 |
| 45 | 45-46         | 58                      | 57-58                | 44-45          | 48-49     | 39-41              | 53-55           | 54-55         | 45 |
| 44 | 42-44         | 56-57                   | 55-56                | 42-43          | 46-47     | 36-38              | 50-52           | 53            | 44 |
| 43 | 39-41         | 54-55                   | 53-54                | 40-41          | 43-45     | 33-35              | 48-49           | 51-52         | 43 |
| 42 | 37-38         | 52-53                   | 51-52                | 38-39          | 41-42     | 30-32              | 45-47           | 50            | 42 |
| 41 | 34-36         | 50-51                   | 49-50                | 36-37          | 39-40     | 27-29              | 42-44           | 48-49         | 41 |
| 40 | 32-33         | 48-49                   | 47-48                | 34-35          | 37-38     | 24-26              | 40-41           | 46-47         | 40 |
| 39 | 29-31         | 47                      | 46                   | 32-33          | 34-36     | 21-23              | 37-39           | 45            | 39 |
| 38 | 27-28         | 45-46                   | 44-45                | 29-31          | 32-33     | 18-20              | 34-36           | 43-44         | 38 |
| 37 | 24-26         | 43-44                   | 42-43                | 27-28          | 30-31     | 15-17              | 31-33           | 41-42         | 37 |
| 36 | 21-23         | 41-42                   | 40-41                | 25-26          | 27-29     | 12-14              | 29-30           | 40            | 36 |
| 35 | 19-20         | 39-40                   | 38-39                | 23-24          | 25-26     | 9-11               | 26-28           | 38-39         | 35 |
| 34 | 16-18         | 37-38                   | 36-37                | 21-22          | 23-24     | 5-8                | 23-25           | 36-37         | 34 |
| 33 | 14-15         | 36                      | 34-35                | 19-20          | 21-22     | 2-4                | 21-22           | 35            | 33 |
| 32 | 11-13         | 34-35                   | 32-33                | 17-18          | 18-20     | 0-1                | 18-20           | 33-34         | 32 |
| 31 | 9-10          | 32-33                   | 30-31                | 15-16          | 16-17     |                    | 15-17           | 32            | 31 |
| 30 | 6-8           | 30-31                   | 28-29                | 13-14          | 14-15     |                    | 13-14           | 30-31         | 30 |
| 29 | 3-5           | 28-29                   | 26-27                | 10-12          | 12-13     |                    | 10-12           | 28-29         | 29 |
| 28 | 1-2           | 26-27                   | 24-25                | 8-9            | 9-11      |                    | 7-9             | 27            | 28 |
| 27 | 0             | 24-25                   | 22-23                | 6-7            | 7-8       |                    | 5-6             | 25-26         | 27 |
| 26 |               | 23                      | 20-21                | 4-5            | 5-6       |                    | 2-4             | 23-24         | 26 |
| 25 |               | 21-22                   | 19                   | 2-3            | 2-4       |                    | 0-1             | 22            | 25 |
| 24 |               | 19-20                   | 17-18                | 0-1            | 0-1       |                    |                 | 20-21         | 24 |
| 23 |               | 17-18                   | 15-16                |                |           |                    |                 | 19            | 23 |
| 22 |               | 15-16                   | 13-14                |                |           |                    |                 | 17-18         | 22 |
| 21 |               | 13-14                   | 11-12                |                |           |                    |                 | 15-16         | 21 |
| 20 |               | 12                      | 9-10                 |                |           |                    |                 | 14            | 20 |
| 19 |               | 10-11                   | 7-8                  |                |           |                    |                 | 12-13         | 19 |
| 18 |               | 8-9                     | 5-6                  |                |           |                    |                 | 10-11         | 18 |
| 17 |               | 6-7                     | 3-4                  |                |           |                    |                 | 9             | 17 |
| 16 |               | 4-5                     | 1-2                  |                |           |                    |                 | 7-8           | 16 |
| 15 |               | 2-3                     | 0                    |                |           |                    |                 | 5-6           | 15 |
| 14 |               | 1                       |                      |                |           |                    |                 | 4             | 14 |
| 13 |               | 0                       |                      |                |           |                    |                 | 2-3           | 13 |
| 12 |               |                         |                      |                |           |                    |                 | 1             | 12 |
| 11 |               |                         |                      |                |           |                    |                 | 0             | 11 |

**TABLE 4**  
**FORMULA FOR CALCULATING QOLIE-31 OVERALL SCORE**

---

| <b>QOLIE-31 Scale</b>                          | <b>Final Scale Score</b> |   | <b>Weight</b> | <b>=</b> | <b>Subtotal</b> |
|--|--------------------------|---|---------------|----------|-----------------|
| Seizure worry                                  | _____                    | × | .08           | =        | _____ (a)       |
| Overall quality of life                        | _____                    | × | .14           | =        | _____ (b)       |
| Emotional well-being                           | _____                    | × | .15           | =        | _____ (c)       |
| Energy/fatigue                                 | _____                    | × | .12           | =        | _____ (d)       |
| Cognitive functioning                          | _____                    | × | .27           | =        | _____ (e)       |
| Medication effects                             | _____                    | × | .03           | =        | _____ (f)       |
| Social functioning                             | _____                    | × | .21           | =        | _____ (g)       |
| OVERALL SCORE: Sum subtotals (a) through (g) = |                          |   |               |          | _____           |

---

**TABLE 5**  
**RELIABILITY, CENTRAL TENDENCY, AND VARIABILITY OF QOLIE-31 SCALES<sup>a</sup>**

| Scale                   | Number of Items | Reliability       |                          | Mean (0-100 range) | Standard Deviation | Observed Range |
|-------------------------|-----------------|-------------------|--------------------------|--------------------|--------------------|----------------|
|                         |                 | Alpha             | Test-retest <sup>b</sup> |                    |                    |                |
| Seizure worry           | 5               | 0.79              | 0.84                     | 58.29              | 25.76              | 0-100          |
| Overall quality of life | 2               | 0.79              | 0.84                     | 67.17              | 18.38              | 5-100          |
| Emotional well-being    | 5               | 0.83              | 0.77                     | 67.20              | 19.28              | 16-100         |
| Energy/fatigue          | 4               | 0.84              | 0.75                     | 55.30              | 21.10              | 0-100          |
| Cognitive functioning   | 6               | 0.85              | 0.85                     | 59.96              | 22.76              | 0-100          |
| Medication effects      | 3               | 0.78              | 0.64                     | 55.34              | 30.52              | 0-100          |
| Social functioning      | 5               | 0.77              | 0.82                     | 67.25              | 26.88              | 0-100          |
| Overall score           | 30              | 0.93 <sup>c</sup> | 0.89                     | 62.87              | 16.31              | 15-97          |

<sup>a</sup>N ranged from 298 to 304 patients with mild or moderate epilepsy for all data except test-retest reliability.

<sup>b</sup>N ranged from 229 to 232 in the subset of epilepsy patients who were clinically stable and whose test-retest interval ranged from 1 to 21 days.

<sup>c</sup>Estimated using Mosier's (1943) formula.

## REFERENCES

---

- Andrews FM, Withey SB. *Social Indicators of Well-Being*. New York: Plenum Press; 1976.
- Brazier J, Jones N, Kind P. Testing the validity of the Euroqol and comparing it with the SF-36 health survey questionnaire. *Quality of Life Research* 1993;2:169-180.
- Devinsky O. Clinical uses of the quality-of-life in epilepsy inventory. *Epilepsia* 1993;34(suppl 4):S39-S44.
- Devinsky O, Vickrey BG, Cramer JA, Perrine KR, Hays RD, Hermann BP, Meador KJ. Development of a new instrument to assess quality of life in epilepsy (QOLIE). *Epilepsia*. 1993; Abstract. In press.
- Hadorn D, Hays RD. Multitrait-multimethod analysis of health-related quality of life preferences. *Med Care* 1991;29:829-840.
- Hays RD, Sherbourne C, Mazel RM. The RAND 36-Item Health Survey 1.0. *Health Economics* (volume 2) 1993. In press.
- Mosier CI. On the reliability of a weighted composite. *Psychometrika* 1943;8:161-168.
- Nelson EC, Landgraf JM, Hays RD, Wasson JH, Kirk JW. The functional status of patients: How can it be measured in physicians' offices? *Med Care* 1990;28:1111-1126.
- Nunnally J. *Psychometric Theory*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 1978.
- Perrine KR. A new quality-of-life inventory for epilepsy patients: interim results. *Epilepsia* 1993; 34 (suppl 4):S28-S33.
- Stewart AL, Sherbourne CD, Hays RD, Wells KB, Nelson EC, Kamberg CJ, Rogers WH, Berry SH, Ware JE. Summary and discussion of MOS measures. In: Stewart AL, Ware JE, eds. *Measuring Functioning and Well-Being: the Medical Outcomes Study Approach*. Durham, NC: Duke University Press; 1992:345-371.
- Vickrey BG, Hays RD, Graber J, Rausch R, Engel J, Brook RH. A health-related quality of life instrument for patients evaluated for epilepsy surgery. *Med Care* 1992;30:299-319.
- Vickrey BG, Perrine KR, Hays RD, Hermann BP, Cramer JA, Gordon J, Meador KJ, Devinsky O. Scoring Manual for the QOLIE-89, Version 1.0. RAND; 1993.
- Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30:473-483.

## ACKNOWLEDGMENTS

---

Development of the QOLIE-31 was supported by an unrestricted research grant from Wallace Laboratories.

Staff support for the project was provided by the Professional Postgraduate Services division of Physicians World Communications Group.

SAS programming and data base management were conducted by Karen Spritzer at RAND.

Sites participating in data collection were (in alphabetical order): Epilepsy Center, University of Alabama School of Medicine, Birmingham, Alabama; Barrow Neurological Institute, Department of Neurology/Epilepsy Center, Phoenix, Arizona; Arizona Comprehensive Epilepsy Program, University of Arizona Health Sciences Center, Tucson, Arizona; Colorado Neurological Institute Epilepsy Center, Englewood, Colorado; Epilepsy Program, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut; Epilepsy Center, Veterans Affairs Medical Center, West Haven, Connecticut; Comprehensive Epilepsy Center, University of Miami, Miami, Florida; Emory University Clinic, Department of Neurology, Atlanta, Georgia; Department of Neurology, Medical College of Georgia Hospital and Clinics, Augusta, Georgia; Department of Psychology and Social Sciences, Rush-Presbyterian-St. Luke's Medical Center,

Chicago, Illinois; Comprehensive Epilepsy Center, Beth Israel Hospital, Boston, Massachusetts; Department of Neurology, New England Medical Center, Boston, Massachusetts; Comprehensive Epilepsy Center, University of Massachusetts Medical Center, Worcester, Massachusetts; Neurology Program and Comprehensive Epilepsy Program, University of Michigan Medical Center, Ann Arbor, Michigan; The Minnesota Epilepsy Group, P.A., St. Paul, Minnesota; Comprehensive Epilepsy Center, New York University Medical Center, Hospital for Joint Diseases, New York, New York; Comprehensive Epilepsy Program, University of Rochester, Rochester, New York; Epilepsy Center, State University of New York at Stony Brook, Stony Brook, New York; Epilepsy Treatment Center, University of Cincinnati, Cincinnati, Ohio; Department of Neurology Section of Epilepsy and Sleep Disorders, The Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio; Oregon Comprehensive Epilepsy Program, Good Samaritan Hospital and Medical Center, Portland, Oregon; Comprehensive Epilepsy Center, Graduate Hospital, Philadelphia, Pennsylvania; Neurosciences Research Institute, Allegheny Campus, Medical College of Pennsylvania, Pittsburgh, Pennsylvania; Epi-Care Center, Baptist Memorial Hospital, Semmes-Murphy Clinic, University of Tennessee, Memphis, Tennessee; Epilepsy Center, George Washington University Hospital, Washington, D.C.