

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 průčeschnost 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 průčeschnost. 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 nekompenzovaných s více než 12 záchvaty za rok. Obtížná kompenzovanost záchvatů měla také značný dopad na průčeschnost 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. Tenám byl častěji předepisován lamotrigin, u kterého se uvádí nižší riziko teratogenity. Naopak valproát, kde se uvádí riziko malformací plodu vyšší, užívali častěji muži.

83

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 užívaná 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 léčivými. 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 84

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 Zaměstnanecké 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 připadalo 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.

85

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 využívané hlášení od distributorů, jsou logicky vyšší, protože jsou zahrnuta i léčiva vydaná na řádanky 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.

86

Cronbachovo 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 nekompensovaní 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

87

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

Frekvence záchvatů, průceschopnost a přítomnost psychiatrického onemocnění se projeví 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. pociťované 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.