



**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ**  
**ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**

**АЛЕКСАНДАР ГАВРИЛОВИЋ**

**УТИЦАЈ ТЕЖИНЕ КЛИНИЧКЕ СЛИКЕ И НЕЖЕЉЕНИХ ДЕЈСТАВА  
АНТИЕПИЛЕПТИКА НА СТЕПЕН ДЕПРЕСИЈЕ, АНКСИОЗНОСТИ И  
КОГНИТИВНИХ ПОРЕМЕЋАЈА КОД ПАЦИЈЕНАТА СА ЕПИЛЕПСИЈОМ**

**ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА**

**Ментор: др сци. мед. Гордана Тончев, редовни професор**

**Крагујевац, 2019.године**

# САДРЖАЈ

САЖЕТАК.....	6
1. УВОД.....	8
1.1. О ЕПИЛЕПСИЈИ.....	8
1.1.1. Дефиниција епилепсије.....	8
1.1.2. Историјат епилепсије.....	9
1.1.2. Епидемиологија епилепсије.....	9
1.1.3. Етиологија и класификација клиничких облика епилепсија.....	10
1.1.4. Епилептички напад.....	13
1.2. ДИЈАГНОЗА ЕПИЛЕПСИЈЕ.....	14
1.3. ЕПИЛЕПСИЈА И ПСИХОПАТОЛОГИЈА.....	16
1.3.1. Епилепсија и депресија.....	18
1.3.2. Епилепсија и анксиозност.....	21
1.3.3. Последице појаве депресије и анксиозности код пацијената са епилепсијом.....	23

1.3.4.	Епилепсија	и	КОГНИТИВНЕ
измене.....			24

1.4.	ТЕРАПИЈА	ЕПИЛЕПСИЈЕ.....	
.....			26

1.4.1	Фармакотерапија епилепсије.....		27
-------	---------------------------------	--	----

1.4.2.	Нежељена дејства антиепилептика.....		29
--------	--------------------------------------	--	----

<b>2.</b>	<b>ЦИЉЕВИ</b>	<b>И</b>	<b>ХИПОТЕЗЕ</b>	<b>СТУДИЈЕ</b>
.....				33

2.1.	Циљеви студије.....			33
------	---------------------	--	--	----

2.2.			Хипотезе	
студије.....				34

<b>3.</b>	<b>МАТЕРИЈАЛ</b>	<b>И</b>	<b>МЕТОДЕ</b>
.....			34

3.1.			Врста	
студије.....				34

3.2.	Популација	болесника	и	
критеријуми.....				34

3.3.	Методологија.....			36
------	-------------------	--	--	----

3.3.1.	Избор	пацијената	за	
студију.....				36
3.3.2.	Демографски подаци.....			36
3.3.3.	Психолошка	и	неуропсихолошка	процена
пацијената.....				38
3.3.4.	Варијабле	које	се	мере
студији.....				у
				39
<b>4.</b>				
<b>РЕЗУЛТАТИ.....</b>				<b>40</b>
4.1.	Социодемографске	и	клиничке	карактеристике
болесника.....				40
4.2.	Анксиозност.....			41
4.3.	Депресивност.....			43
4.4.	Когниција.....			45
4.5.	Анксиозност	и	контрола	
напада.....				48
4.6.	Депресивност	и	контрола	
напада.....				50
4.7.	Когниција	и	контрола	
напада.....				52
4.8.	Локализација			
епилепсије.....				54

4.9.	Дужина	трајања	
болести.....			60
4.10. Утицај врсте епилепсије и одговора на терапију на појаву симптома анксиозности, депресије	и	КОГНИТИВНИХ	
промена.....			62
4.11. Фармакорезистентни пацијенти.....			66
4.12. Контрола напада и одговор на терапију.....			79
4.13. Резултати корелација и мултипле регресионе анализе за депресију на виз.5.....			80
4.14. Социодемографски и клинички параметри који утичу на појаву депресивности...82			
4.15. Разлике у BDI скору између пацијената са фармакосензитивном и фармакорезистентном епилепсијом након 12 и 18 месеци праћења.....85			
4.16. Резултати корелација и мултипле регресионе анализе за анксиозност на виз. 5.....87			
4.17. Социодемографски и клинички параметри који утичу на појаву анксиозности...89			
4.18. Разлике у HAS скору између пацијената са фармакосензитивном и фармакорезистентном епилепсијом након 12 и 18 месеци праћења.....92			
4.19. Резултати корелација и мултипле регресионе анализе за когницију на виз.5.....94			
4.20. Разлике у МоСА скору између пацијената са фармакосензитивном и фармакорезистентном епилепсијом након 12 и 18 месеци праћења.....96			
4.21. Сумарни ефекти.....			98

5.

**ДИСКУСИЈА.....100**

**6. ЗАКЉУЧЦИ .....116**

7.

**ЛИТЕРАТУРА**

**.....118**

**8. ПРИЛОЗИ .....143**

8.1 Социодемографски упитник .....143

8.2 Дневник напада .....145

8.3 Бекова скала депресивности (BDI).....147

8.4 Бекова скала депресивности (BDI-II).....151

8.4 Хамилтонова скала анксиозности.....152

8.5 Монреал скала когниције.....154

## САЖЕТАК

**Увод.** Стандардно лечење епилепсија подразумева примену антиепилептичних лекова који могу имати озбиљна нежељена дејства. Значајан део болесника и поред политерапије има неадекватну контролу напада, што дефинише фармакорезистенцију, а тада су и нежељена дејства лекова израженија. Ментални поремећаји су чешћи код болесника са епилепсијом, било као последица самих напада, удружене патологије или независног присуства обе болести. **Циљеви и хипотезе студије.** Генерални циљ ове студије јесте утврђивање утицаја тежине клиничке слике и антиепилептика на појаву менталних поремећаја код пацијената са генерализованом и парцијалном, фармакорезистентном и фармакосензитивном епилепсијом. **Материјал и методе.** Студија је спроведена у оквиру Клинике за неурологију и укључени су пацијенти који се амбулатно и хоспитално лече у оквиру ове клинике. У групи од 150 пацијената са епилепсијом, узраста од 18 до 65 година биће утврђено присуство пацијената са

фармакорезистентном епилепсијом а на основу поштовања критеријума за фармакорезистенцију. Пацијенти ће се поделити у четири групе: пацијенти са генерализованом фармакорезистентном епилепсијом, пацијенти са генерализованом фармакосензитивном епилепсијом, пацијенти са фокалном фармакорезистентном епилепсијом и пацијенти са фокалном фармакосензитивном епилепсијом. Свима ће бити урађено неуропсихолошко тестирање и утврђено евентуално присуство менталних поремећаја применом скала анксиозности и депресије, као и когнитивни статус. Утврдиће се присуство нежељених ефеката антиепилетика и учесталост и врста напада на појаву психијатријских поремећаја. Пацијенти ће се пратити у периоду од 8 месеци, редовним тестирањем на 8 недеља: појава и врста напада, учесталост и контрола напада путем дневника напада, као и евалуирати психички статус скалама, пратити неуролошки налаз и когнитивни статус пацијената уз корелацију са антиепилептиком који пацијент узима. **Резултати и закључак.** Студија ће показати који ментални поремећаји и са каквом учесталошћу се јављају код пацијената са генерализованом и парцијалном фармакорезистентном епилепсијом у односу на болеснике са фармакосензитивном болешћу као и да ли чешћи напади и комбинације лекова са наглашеним нежељеним дејством на психичку сферу потенцирају или изазивају чешће психијатријске поремећаје. **Кључне речи:** епилепсија, ментални поремећаји, фармакорезистенција, антиепилептици



## **1. УВОД**

### **1.1. О ЕПИЛЕПСИЈИ**

#### **1.1.1. Дефиниција епилепсије**

Епилепсија је болест мозга коју карактерише трајна предиспозиција за генерисањем епилептичних напада, као и присуство било којег од следећих стања: 1) најмање два непровоцирана (или рефлексна) напада током више од 24 сата 2) један непровоцирани (или рефлексни напад) уз вероватноћу од следећег напада која је слична ризику у општој популацији (најмање 60%) након два непровоцирана напада током наредних 10 година, 3) дијагноза епилептичног синдрома <sup>1</sup>. Међународно удружење против епилепсије (ILAE) дефинише епилепсију као хроничну неуролошку болест која се манифестује појавом бар једног (али обично 2 или више) епилептичког напада, постојањем сталне предиспозиције ка понављању напада, интерикталним

епилептиформним променама или постојањем епилептогене кортикалне лезије на снимку мозга насталог употребом магнетне резонанце са придруженим неуробиолошким, когнитивним, психичким и социјалним поремећајима. Епилептички напад је пролазна појава знакова и/или симптома услед абнормалне екцесивне или синхроне неуронске активности у мозгу. Дефинишу се и као изненадна, пролазна и неконтролисана појава мождане дисфункције услед хиперсинхроних абнормалних пражњења кортикалних неурона, са моторним сензорним и бихејвиоралним променама<sup>2</sup>.

### **1.1.2. Историјат епилепсије**

Реч епилепсија је грчког порекла (*epi-lembo*, *epilepsia*) и односи се на изненадни "напад", "наступ", а значи "зграбити, шчепати, оборити". Епилепсија је једна од најстаријих познатих болести. Први писани медицински документ о овој болести налази се у Хамурабијевом законнику (2000 године пре нове ере), где се помиње "света болест", као и њен медицинско-социјални значај. Стари народи су сматрали да епилепсија настаје под дејством натприродних сила па отуда и потичу синоними за ову болест као што су "Божја болест", "болест пророка" и многи други. Антички лекар Хипократ, "отац медицине", је први указао на природан узрок епилепсије тј. да она представља болест мозга и да се може лечити као и многе друге болести. Он је описао неколико типова епилептичких напада, чак и тип који одговара психомоторној епилепсији. Истог мишљења је био и Гален (131-200 године нове ере) који је у

медицинску терминологију увео назив "аура" или „предосећај“ због честе појаве “предосећаја” код епилептичких болесника.

Од самог настанка епилепсије, оболели су били стигматизовани и маргинализовани у друштву што се и до данашњих дана одржало. Епилепсија у знатној мери смањује квалитет живота оболелих који се огледа у проблемима у социјалној комуникацији, добијању возачке дозволе, запошљавању<sup>3,4,5</sup>.

### **1.1.3. Епидемиологија епилепсија**

Епилепсија је хронична неуролошка болест од које болује око 65-70 милиона људи у свету<sup>6</sup>. У високо развијеним земљама сваке године оболи око 45 становника на 100 000. Преваленца активне епилепсије износила је 6,38 на 1000 особа (95% интервал поверења [95% CI] 5,57–7,30), док је преваленција животног века 7,60 на 1000 особа (95% CI 6,17–9,38). Годишња кумулативна инциденција епилепсије била је 67.77 на 100.000 особа (95% CI 56.69–81.03), док је стопа инциденције била 61.44 на 100.000 особа-година (95% CI 50.75–74.38). Преваленција епилепсије није се разликовала по старосној групи, полу или квалитету студије. Учесталост активног годишњег периода, преваленција у животу и учесталост епилепсије били су већи у земљама са ниским до средњим дохотком. Епилепсије непознате етиологије и оне са генерализованим нападима имале су највећу преваленцију<sup>7</sup>.

Сматра се да је број новооболелих у земљама са средњим и ниским животним стандардом дупло већи што се објашњава слабије развијеном здравственом службом као и већом учесталошћу церебралних инфекција и повреда главе. Инциденца епилепсије зависи и од старосног доба: чешће се јавља у раном детињству и код особа старијих од 65 година у односу на друге старостне групе<sup>8</sup>. На повећање инциденце

утичу многобројна стања као што су: цереброваскуларни инсулти и болести, трауме и инфекције мозга и тумори мозга <sup>9</sup>.

#### **1.1.4. Етиологија и класификација клиничких облика епилепсија**

Етиолошки фактори који узрокују настанак епилепсије су различити. У студији спроведеној у Rochester-у, у Минесоти у периоду од 1935. до 1984-е године, узроци настанка епилепсије су у 11% били васкуларног порекла, конгенитални фактори су били заступљени 8%, трауме 5.5%, неопластични процеси 4.1%, дегенеративни процеси 3.5% и инфекције 2.5% <sup>10</sup>. У проспективној кохортној студији спроведеној у Уједињеном Краљевству као етиолошки фактори који доводе до епилепсије наводе се васкуларне болести 15%, церебрални тумори 6%, употреба алкохола 6% и посттрауматска стања 3% <sup>11</sup>. (Sander et al., 1990). Узроци настанка епилепсије зависе и од старосног доба особа. У неким случајевима они могу бити мултифакторијални а могу бити непознати, криптогени. У неким студијама се наводи да је код 65% оболелих од епилепсије узрок непознат <sup>10,11</sup>.

Критеријуме за класификацију епилепсија према етиолошким узроцима даје Међународно удружење против епилепсије (ILAE). Претходним класификацијама етиолошких фактора, из 1981-е <sup>12</sup>, 1989-е године <sup>13</sup> и 2010-е <sup>14</sup> етиолошки фактори су сврстани у три категорије: идиопатски, симптоматски и криптогени. Код идиопатских епилепсија узрок није познат али су се оне доводиле у везу са наследним факторима. Њихова заједничка одлика је добра прогноза и добар одговор пацијената на лечење. Новом класификацијом термин идиопатски је замењен генетским. Схватањем да је епилепсија симптом неког поремећаја, коришћена је класификација узрока на симптоматске. Ове епилепсије имају лошу прогнозу а термин је касније преименован у

структурно-метаболички. Криптогени узроци су новом класификацијом названи идиопатски (непознати). ILAE је 2011-е године допуном нових термина и концепата, узроке епилепсије класификовала у 3 категорије: генетске, структурно-метаболичке и идиопатске. Нова ILAE класификација из 2017 године <sup>15</sup> разликује више нивоа, дизајнирана је тако да омогући класификацију епилепсија у различитим клиничким окружењима. Први ниво класификације подразумева одређивање типа напада и дефинишу се епилептички напади са фокалним почетком, са генерализованим почетком и са непознатим почетком напада. Други ниво класификације подразумева одређивање типа епилепсије, где се разликују фокална епилепсија, генерализована епилепсија, епилепсија непознате локализације а као нови ентитет појављује се комбинована фокална и генерализована епилепсија. За дијагнозу генерализоване епилепсије пацијент мора имати генерализоване нападе, укључујући апсансе, односно тоничне, атоничне, миоклоничне, тонично-клоничне. Фокалне епилепсије подразумевају унифокале или мултифокалне поремећаје са нападом пореклом из једне хемисфере. Тип напада код ових епилепсија би подразумевао фокалне нападе са очуваном свешћу и фокалне нападе са помућеном свешћу, уз субкатегорије фокалних моторних и фокалних немоторних напада, као и фокалних напада са билатералним тонично-клоничним. У електроенцефалограму се налазе фокална епилептиформна пражњења. У ситуацији када клиничар има јасну дијагнозу епилепсије али не и типа епилепсије, говори се о епилепсији непознате локализације. Разлози су различити било да се ради о нападима непознатог типа, уредном налазу на електроенцефалографији, недовољно информативној енцефалографији или немогућности да се иста уради.

Нова категорија комбиноване фокалне и генерализоване епилепсије се дефинише присуством и фокалних и генерализованих напада.

Као трећи ниво класификације ILAE даје и дефиницију епилептичког синдрома као комплекс знакова и симптома који одређују јединствено епилептичко стање. Епилептички синдром је неуролошки поремећај кога карактерише скуп симптома и знакова који се јављају заједно, имају заједничке елементе клиничке слике, реаговања на лекове, док су етиолошки фактори који доводе до њихове појаве и прогноза различити. Епилептички синдроми се деле на оне који су зависни од узраста и на оне који су зависни од локализације, као и на бенигне и малигне<sup>16,17</sup>.

Етиолошки фактори се постављају у односу на сва три нивоа и подељени су у шест група: структурни, генетски, инфективни, метаболички, имунолошки и непознати<sup>13</sup>.

Сматра се да ће у будућности бити могуће идентификовати узроке свих епилепсија<sup>18,19</sup>.

#### **1.1.5. Епилептички напад**

Епилептички напад представља главну карактеристику свих епилепсија и настаје као последица ексцесивног, абнормалног и пароксизмалног пражњења једне или више група церебралних неурона. Он представља изненадне епизоде поремећене моторике, сензибилитета, понашања, перцепције и/или свести, и има тенденцију да се понавља у различитим временским интервалима<sup>2,15</sup>. Клиничка манифестација напада зависи од величине и локације захваћеног možданог региона а заједничка одлика свих напада је да сваки од њих има свој почетак (иктус) који је нагли, трајање (обично кратко траје) и постиктусне промене. Последица патолошке активности нервних ћелија током напада се манифестује икталном епилептиформном активношћу на EEG-у.

Епилептички напад може да се јави и код особа које не болују од епилепсије. Они најчешће настају као последица дејства неких лекова (клозапин, изониазид и други), дрога (кокаин), алкохола, физичких агенаса (сунчаница, висока температура, неконтролисан боравак у хипербаричној комори)<sup>20,21</sup>.

На основу класификације ILAE из 2017 године епилептички напади су подељени у три групе: фокални напади, генерализовани напади и напади са непознатим почетком<sup>13</sup>. Међутим, најновији концепти указују на то да сви епилептички напади вероватно имају фокални почетак с тим да код фокалних епилепсија напад настаје релативно споро и локализован је у унилатералним можданим ареама док код примарно генерализованих епилепсија напад настаје фокално али се рапидно шири у билатералне области<sup>22</sup>.

Напади се могу поделити на фокалне нападе са очуваном свести (елементарна симптоматологија, манифестују се без поремећаја свести, са моторним, соматосензорним, аутономним и понекад психичким симптомима) и фокални напади са помућеном свести. Трећа врста напада су напади са непознатим почетком. У оквиру фокалних напада постоји подела (субкатегорија) на моторне и не-моторне нападе.

## **1.2. ДИЈАГНОЗА ЕПИЛЕПСИЈЕ**

Дијагноза епилепсије се првенствено поставља на основу анамнестичких и хетероанамнестичких података, будући да је лекар ретко очевидац самог епилептичког напада. Битан али не и увек неопходан сегмент у дијагностиковању различитих типова епилепсије је електроенцефалографија (ЕЕГ)<sup>23</sup>. ЕЕГ представља запис електричне

активности мозга и директно приказује епизодичне пароксизмалне дисфункције група можданих неурона. Темељне промене мождане активности на ЕЕГ снимку потврђују сумњу на епилепсију. Даље, ЕЕГ омогућава класификацију врсте епилепсије, а обично помаже и у лоцирању епилептичког жаришта. Коначно, налаз ЕЕГ-а је врло важна компонента при доношењу одлуке о прекиду медикаментозног лечења епилепсије. Уз стандардно снимање ЕЕГ-а користи се читав низ специјалних техника којима се повећава осетљивост методе: различите методе активације патолошких ЕЕГ активности (хипервентилација, фотостимулација), континуирано 24-часовно регистровање ЕЕГ-а, комбинација ЕЕГ регистрације са видео мониторингом (незаобилазна техника у диференцирању епилепсије и псеудоепилептичних напада), полисомнографија (разликовање епилепсије и парасомнија), магнетоенцефалографија (у случају хируршког лечења епилепсија то је непоузданија метода у детекцији епилептичких жаришта).

Дефинитивна дијагноза епилепсије је често само клиничка. Према класификацији епилепсија из 2017 године, и дијагностиковање епилепсија се одвија у 3 три нивоа, као и сама класификација<sup>13</sup>. Први ниво подразумева одређивање типа епилептичког напада. Епилептички напад може бити и само симптом, који нам ништа не говори о патолошком процесу који га је испровоцирао. Стога је потребно открити да ли је епилепсија криптогена (раније кориштен термин) тј. примарно генерализована или је симптоматска и везана за дефинисано патолошко збивање у нервном систему. У том циљу ће ЕЕГ, као изразито функционалну дијагностичку методу, допунити разне морфолошке дијагностичке методе- тзв. технике сликовитог приказа нервног система. Овај термин се првенствено односи на компјутеризовану томографију (ЦТ) и магнетну резонанцу мозга (МРИ). МРИ се карактерише високом сензитивношћу и одличном просторном резолуцијом и позитивна је чак у 75% пацијената са структурним



променама код фокалне епилепсије. Ова метода подразумева примену иницијалног снимка а по потреби и циљаног, ако је иницијални негативан. Најновија техничка усавршавања МРИ подразумевају примену посебних техника снимања, такозвана секвенциона снимања, као што су: ASL - „Arterial spin labeling“, SWI - „susceptibility weighted imaging“ и DTI "Diffusion traction imaging"<sup>24,25,19</sup>.

У неким ситуацијама класификација према типу напада може бити довољна као максимални ниво за постављање дијагнозе без потребе за приступом електроенцефалографији (ЕЕГ) или неурорадиолошким испитивањима. У другим случајевима са недовољно информација неопходан је виши ниво класификације, поготово код пацијената са само једним епилептичким нападом.

Следећи ниво дијагнозе би подразумева одређивање типа епилепсије. Дијагноза генерализоване епилепсије је клиничка али подржана неурофизиолошким налазом, односно налазом интерикталних епилептиформних пражњења у електроенцефалограму (најчешће шиљак талас комплекса). Под интерикталним налазом пражњења подразумева се патолошки специфичан налаз у електроенцефалограму између клинички манифестних епизода. Дијагноза фокалних епилепсија је клиничка са налазом фокалних напада и епилептиформних фокалних пражњењима у електроенцефалограму. Дијагноза комбинованих фокалних и генерализованих епилепсија је клиничка, подржана електроенцефалографијом, где се у електроенцефалограму могу наћи и фокална и генерализована пражњења, али овај епилептиформан налаз није неопходан за постављање дијагнозе.

Одређивање типа епилепсије може бити последњи ниво дијагнозе епилепсије ако клиничар нема информације потребне за дијагностиковање епилептичког синдрома.

За дијагностиковање епилептичког синдрома сем типа епилептичког напада и типа епилепсије, неопходни су неурорадиолошки налази, време почетка болести је битно, дневно-ноћне осцилације напада као и психијатријски коморбидитет и интелектуална дисфункција.

### 1.3. ЕПИЛЕПСИЈА И ПСИХОПАТОЛОГИЈА

Узимајући у обзир да је епилепсија хронична болест коју прати стигматизација и лоша социјална адаптација оболелих, дуго времена се сматрало да су управо ови фактори узрок настанка психијатријских поремећаја. Међутим, данас се зна да психијатријски коморбидитет представља фактор ризика за развој епилепсије, а и епилепсија повећава вероватноћу за развој психијатријских коморбидитета, што указује на заједничке узроке и механизам настанка<sup>26,27,28</sup>. Психопатологија је чест пратилац епилепсије. Оболели се поред епилептичких напада сусрећу са разним проблемима. Епилептички напади који се јављају изненада и неочекивано и често доводе до физичких повреда оболелих. Сазнање да се напади понављају и стрепња од појаве идућег, стварају осећај неизвесности, очаја и анксиозности. Оболели су изложени стигми, психосоцијалној неприлагођености и маргинализацији<sup>29</sup>. Проблеми постоје приликом запослења, трудноће, добијања возачке дозволе, заснивања брака. Сви ти фактори ремете нормално психосоцијално функционисање оболелих и смањују квалитет живота узрокујући чешће психијатријске, бихејвиоралне и когнитивне поремећаје у односу на општу популацију<sup>16,30,31</sup>. Најчешћи облици ових поремећаја су депресија и анксиозност<sup>28,32,33</sup>. Депресија се јавља и код других хроничних болести а њена инциденца код оболелих од епилепсије је 35% а у неким студијама је учесталост од 20 до 50%<sup>34,35</sup>.

Бихејвиорални симптоми се опсервирају код 1/3 особа са епилепсијом, чешће код болесника са комплексним фокусним нападима и код симптоматске епилепсије<sup>36,37</sup>. Студије показују да је највећа инциденца ових поремећаја код оболелих од темпоралне епилепсије<sup>28</sup>.

Присуство психијатријског коморбидитета је предиктор лошијег одговора на иницијалну терапију антиепилептицима и повезан је за већим ризиком од смртог исхода<sup>38</sup>. Истраживања су показала да скоро трећина људи са епилепсијом има дијагнозу анксиозности или депресивног поремећаја, што представља два пута већу учесталост у односу на општу популацију<sup>38,39,40</sup>. Коморбидитет може бити узрочни (цереброваскуларна болест је узрок епилепсије), последични или настали (епилепсија или њено лечење проузрокује коморбидитет, као што антиепилептички лекови изазивају депресију или гојазност) или епилепсија и коморбидитет могу да деле основни узрок, као у случају депресије и неких других психијатријских болести.

### **1.3.1. Епилепсија и депресија**

Депресија је најчешћи психијатријски коморбидитет који се среће код пацијената са епилепсијом, али се још увек доста често не препознаје и не лечи на адекватан начин. У истраживању које су спровели Wiegartz и сарадници од 76 пацијената са епилепсијом чак 43 % је имало симптоме озбиљне депресије, док се 68 % пацијената са минорним

симптомима депресије не лече на адекватан начин. Ettinger и сарадници су у студији показали да 26 % деце са епилепсијом пати од непрепознатих симптома депресије<sup>41</sup>.

Епилепсија повећава ризик од појаве депресије. То је показао већи број популационих, контролисаних студија које су указале на бидирекциони однос ове две болести као и да је инциденца депресије 6 пута већа код новодијагностикованих оболелих од епилепсије у зрелом животном добу у односу на контролну групу. Инциденца је била и 17 пута већа код пацијената са фокалним нападима у односу на контролну групу<sup>38</sup>. Такође, уочено је да је њена инциденца већа код оболелих код којих се напади понављају<sup>35,42</sup>. Етиолошки разлози појаве депресије су хипокампадна атрофија и поремећаји серотонергичне неуротрансмисије, што поткрепљује теорију коју је још Хипократ поставио о бидирекционом односу епилепсије и депресије<sup>43,44,35</sup>.

Поремећај серотонергичне и норадренергичке функције се сматрају кључним патогеним механизмима у настанку депресије што је представљало основу за развој антидепресивне терапије<sup>45</sup>. На животињским моделима је показано да смањење серотонергичне и норадренергичке активности повећава предиспозицију епилептичких напада, олакшава фацилитацију епилептичног фокуса и повећава тежину напада. Наведени налази указују да у патофизиолошкој основи оба ентитета леже поремећаји истих неуротрансмитерских система<sup>46</sup>.

Студије рађене на генетски модификованим сојевима мишева (GEPR), GEPR-3 и GEPR-9, су показале да употреба селективних серотонин инхибитора (ССРИ) и инхибитора моноамин оксидазе (Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and monoamine oxidase inhibitors) има антиконвулзивни ефекат. Иако утицај антидепресива на пацијенте оболеле од епилепсије није тако импресиван као на животињским моделима, уочено је да имипрамин, супримира миоклоне нападе<sup>47,48,49</sup>.

Ојеманн и сарадници су описали смањење фреквенције епилептичких напада код

пацијената који узимају тразодон и десипрамин<sup>50</sup>, док је Favale до истог закључка дошао код пацијената који су лечени флуоксетином, што указује да епилепсија и депресија имају заједничке одређене елементе етиолошког настанка<sup>51</sup>.

Опште је познато да је епилепсија значајан фактор ризика за развој депресије<sup>46</sup>, али резултати велике клиничке студије указују да особе са историјом депресије имају 4 до 7 пута већи ризик за развој епилепсије у односу на општу популацију<sup>52,53</sup>. Ова јасна бидирекционална повезаност између епилепсије и депресије вероватно указује да ове две болести имају заједничке патогенетске механизме, услед чега присуство једне од ове две болести повећава могућност истовремене појаве и друге болести. Депресија и епилепсија имају следеће заједничке патогенетске механизме:

- Абнормална активност неуротрансимитера у централном нервном систему, пре свега серотонина, норадреналина, допамина, ГАБА-е и глутамата
- Структуралне промене, односно атрофија темпоралних и фронтално-лобарних структура у амигдали, хипокампусу, темпоралном латералном неокортексу, али и префронталном, орбито-фронталном и мезијал-фронталном кортексу
- Функционална абнормалност у темпоралном и фронталном лобусу,
- Абнормална функција осовине хипоталамус-хипофиза-надбубрежна жлезда.

Код пацијената са епилепсијом постоји временска веза појаве симптома депресије у односу са конвулзијама: појава симптома пре напада (преиктални), као клиничка појава која прати напад (иктални), или после напада (постиктални). Преиктални симптоми могу да перзистирају и у постикталном периоду. У литератури постоји мали број студија које су испитивале преиктални облик депресије. Депресивни поремећаји се

јављају неколико сати или неколико дана пре напада а најинтензивнији су 24 сата пре напада и манифестују се као раздражљивост, моторна хиперактивност и агресивно понашање код деце. Иктални облици депресије су на другом месту после анксиозних. Често постоји проблем да се препознају повремени поремећаји расположења који прате парцијалне нападе као епилептичне феномене. Ови поремећаји су краткотрајни, стереотипни, најчешће у виду осећаја анхедоније, кривице и суицидних идеја. Постиктални облици депресије су праћени и неуровегетативним симптомима, замором, суицидалним идејама и анксиозним поремећајима<sup>54</sup>.

Лечење депресије код оболелих од епилепсије је врло значајно због превенције самоубиства, побољшања квалитета живота и контроле напада<sup>55</sup>. Студије су показале да је постојање депресије праћено већом фреквенцијом напада, периодима дужим од 6 месеци без престанка напада и чешћом пријавом нежељених дејстава антиепилептика. И поред свих ових чењеница лекари и даље занемарују присуство епилепсије јер само 22% пацијената користи антидепресиве<sup>54,56</sup>. Иако се много напора улаже у дијагностици депресије и даље је велики број пацијената без постављене дијагнозе и третмана. Постоји мишљење да је разлог томе што епилепсију и психијатријске поремећаје и даље прати друштвена стигматизација. За брзу процену депресије у клиничкој пракси је развијен Бекова скала депресивности (BDI и BDI-II), као и друге скале<sup>57,58,59</sup>.

### **1.3.2. Епилепсија и анксиозност**

Мечована лонгитудинална кохортна студија спроведена у Великој Британији је указала да између епилепсије и анксиозности такође постоји двосмерна повезаност<sup>28</sup>. Подаци о преваленци анксиозности међу пацијентима са епилепсијом се разликују, али је сасвим сигурно да су анксиозни поремећаји веома чести код пацијената са епилепсијом и да се

нарочито често могу сусрести код пацијената са епилепсијом која је резистентна на препоручену фармакотерапију. До сада је спроведен велики број епидемиолошких студија за процену заступљености анксиозних поремећаја међу пацијентима са епилепсијом и сви недвосмислено указују да су анксиозни поремећаји чести код пацијената са епилепсијом. Студија спроведена у Канади је показала да особе са епилепсијом имају 2,4 већи ризик од појаве анксиозних поремећаја у односу на општу популацију<sup>60</sup>. Пет студија које су спроведене на територији САД-а, Канаде и Велике Британије је показало да су анксиозни поремећаји много чешћи у експерименталној групи, коју су чинили пацијенти са дијагнозом епилепсије, у односу на контролну групу, коју су чиниле особе без дијагнозе епилепсије: анксиозни поремећаји су били присутни код 11-25 % пацијената са епилепсијом, односно код 7-11 % представника опште популације<sup>42</sup>. Овај однос је био још драстичнији у студији која је спроведена међу пацијентима хоспитализованим на територији Јужне Кореје, будући да су анксиозни поремећаји били присутни код 15,3 % пацијената са дијагнозом епилепсије и код свега 3,2 % пацијената без овог неуролошког поремећаја<sup>61</sup>. Слично као и у случају депресије, показано је да су анксиозни поремећаји нарочито чести код пацијената са епилепсијом резистентном на фармакотерапију<sup>62</sup>. Студије које су спроведене у Канади и САД-у указују да се анксиозни поремећаји срећу код 11-44 % пацијената са епилепсијом резистентном на фармакотерапију<sup>63</sup>, док је тај проценат нешто мањи у студији која је спроведена у Немачкој<sup>64</sup> (19,6 %) . Анксиозност се нарочито често среће код особа са темпоралном епилепсијом<sup>65</sup> до 19% као и код пацијената који су кандидати са оперативно лечење епилепсије<sup>66</sup>.

Постоје недвосмислени докази да епилепсија и анксиозни поремећаји имају сличне патофизиолошке механизме. Амигдала је есенцијална за формирање осећаја страха, зато што учествује у индукцији аутономних и ендокринолошких одговора<sup>67</sup>.

Инхибиција гамаамино-бутерне киселине има значајну улогу у патофизиологији настанка анксиозних поремећаја. Лекови који стимулишу рецепторе овог неуротрансмитера, као што су бензодиазепини и барбитурати, не само што имају одређену улогу у контроли епилептичних напада, већ и контролишу симптоме анксиозности тако што смањују ексцитабилност неурона<sup>68</sup>. Такође, контрола анксиозних симптома се може постићи и применом и селективних инхибитора поновног преузимања серотонина и трицикличних антидепресива. Будући да ови лекови делују тако што повећавају концентрацију и ефекат серотонина у синапсама, може се закључити и да серотонин има значајну улогу у патофизиологији анксиозних поремећаја<sup>69</sup>. Коначно, модулација калцијумових канала представља такође значајан механизам у настанку анксиозних поремећаја<sup>70</sup>.

Анксиозни симптоми код пацијената са епилепсијом се такође могу класификовати према времену када се они појављују у односу на појаву самог епилептичког напада. Преиктални анксиозни симптоми се могу јавити неколико сати до неколико дана пре самог епилептичког напада<sup>69</sup>. Постикатални анксиозни симптоми се могу јавити неколико сати до 7 дана након самог епилептичког напада, при чему су ови симптоми нарочито чести код пацијената са парцијалном епилепсијом резистентном на фармакотерапију<sup>71</sup>. Нервоза, страх, бес и иритабилност се најчешће јављују у форми преикталних аура. Страх као део преикталне ауре се јавља код 10-15 % пацијената са фокалним епилепсијама<sup>72</sup>, док се иктални страх много чешће доводи у везу са темпоралним епилепсијама<sup>73</sup>. Интериктална анксиозност и напади панике се много чешће јављају код пацијената са фокалним епилепсијама<sup>74</sup>.

Лечење анксиозности као коморбидитета који често прати епилепсију се углавном своди на примену адекватних антидепресива, као што су селективни инхибитори поновног преузимања серотонина и инхибитори преузимања серотонина и



норадреналина<sup>75</sup>. Поред фармакотерапије, значајан допринос у терапији анксиозности код пацијената са епилепсијом даје и когнитивно-бихејвиорална терапија<sup>76</sup>. Комбинација фармакотерапије и когнитивно-бихејвиоралне терапије се саветује у акутној фази лечења паничног поремећаја<sup>77</sup>. За дуготрајни третман се саветује искључиво когнитивно-бихејвиорална терапија. За акутну фазу као део фармакотерапије паничног поремећаја, саветује се комбинација бензодиазепина и антидепресива<sup>78</sup>. Када је у питању генерализовани анксиозни поремећај, онда се као део фармакотерапије подразумевају и одређени антиепилептици, као што је прегаблин<sup>79</sup>. За лечење социјалне фобије, као лекови првог избора се саветују представници селективних инхибитора поновног преузимања серотонина, као што су сертралин и пароксетин<sup>80</sup>. Когнитивно-бихејвиорална терапија се саветује као прва линија у лечењу опсесивно-компулзивног поремећаја<sup>81</sup>.

### **1.3.3. Последице појаве депресије и анксиозности код пацијената са епилепсијом**

Појава психијатријских коморбидитета код пацијената са епилепсијом је праћена компликацијама и негативним пропратним појавама различите врсте. Једна од значајних негативних појава које се везују за постојање психијатријских коморбидитета код пацијената са епилепсијом је повећан ризик од суицида. Студије указују да пацијенти са епилепсијом имају три пута већи ризик од развоја суицидалних тенденција у односу на општу популацију, а тај ризик је чак 32 пута већи у групи пацијената код којих постоје депресивна симптоматологија<sup>82</sup>. Такође, опште је познато да се пацијенти са епилепсијом у свакодневном животу срећу са различитим врстама стигматизације у друштву, а та стигматизација је нарочито честа у групи пацијената који развију анксиозну или депресивну симптоматологију<sup>83</sup>. Један од честих проблема

са којима се сусрећу пацијенти са епилепсијом је и појава нежељених дејстава антиепилептика. Готово сви лекови из ове фармаколошке групе имају широку палету потенцијалних нежељених дејстава, а управо појава ових нежељених дејстава представља један од главних разлога за слабију адхеренцу пацијената са епилепсијом, што за последицу има слабију контролу болести. Такође, као индиректна последица нежељених дејстава ових лекова јавља се хоспитализација и повећање трошкова лечења пацијената са епилепсијом. Бројне студије указују да пацијенти који поред епилепсије пате и од неког психијатријског коморбидитета имају значајно већи ризик од појаве нежељених дејстава антиепилептика. Тако је у студији Парка<sup>84</sup> показано да пацијенти са епилепсијом и депресијом имају 9 пута већи ризик од појаве раша у односу на пацијенте са епилепсијом који немају развијену депресивну симптоматологију. Предходне студије су показале да пацијенти са епилепсијом и психијатријским коморбидитетима имају значајно мањи квалитет живота у односу на пацијенте са епилепсијом без психијатријских коморбидитета<sup>85, 86</sup>.

#### **1.3.4. Епилепсија и когнитивне измене**

Поред депресије и анксиозности, познато је да пацијенти са епилепсијом имају повећан ризик од погоршања њихове когнитивне функције и развоја различитих облика поремећаја понашања<sup>87</sup>. Погоршање когнитивне функције код пацијената са епилепсијом може бити пролазно, трајно или чак и прогресивно, када постоји велики ризик од развоја деменције код пацијената<sup>88</sup>. Иако се може рећи да когнитивне измене које се срећу код пацијената са епилепсијом заправо настају као последица неуропатологије која узрокује и појаву саме епилепсије<sup>89</sup>, ипак је потребно нагласити

и да одређене манифестације саме болести, у првом реду ексцитације и пражњење неурона које се јављају за време самог епилептичког напада, могу да проурокују поменуте абнормалности<sup>90</sup>. Управо је ова хипотеза тестирана на животињском моделу, где се испитивало да ли епилептички напад може довести до таквог оштећења мозга које би као последицу имало појаву перманентног когнитивног оштећења. Истраживања на пацовима су показала да осетљивост мозга на оштећења индукована епилептофорним пражњењима неурона у многоме зависи од стадијума развоја у којем се мозак налази: иако је мозак у стадијуму развоја много осетљивији на појаву епилептичких напада у односу на мозак одраслих јединки, ипак је као такав пуно отпорнији на појаву евентуалних структуралних оштећења у односу на мозак одрасле јединке. Па ипак, познато је да епилептиформно пражњење неурона може довести до прогресивних целуларних и метаболичких промена у корелацији са губитком мождане масе на нивоу хипокампуса; такође, могу се јавити процеси неонеурогенезе и синаптичке реорганизације, што за последицу може имати когнитивне и бихејвиоралне промене. Поред хипокампуса, познато је да се структуралне промене могу јавити и у церебруму и церебелуму<sup>91</sup>.

Иако су за сада подаци о појави когнитивних измена код пацијената са епилепсијом доста контроверзни, може се рећи да су аутори појединих студија дошли до одређених правилности. Тако је у студији Guzeva<sup>92</sup> показао да се већи степен когнитивног пропадања среће код деце са генерализованим епилепсијама у односу на децу са фокалним изменама. Такође, познато је да контрола болести има веома важну улогу у превенирању евентуалних когнитивних измена, што је и показано у студијама<sup>93, 94</sup>.

#### **1.4. ТЕРАПИЈА ЕПИЛЕПСИЈЕ**

### 1.4.1. Фармакотерапија епилепсија

Основни принцип лечења епилепсије још увек подразумева фармакотерапију. Лечење епилепсије подразумева примену антиепилептичких лекова који треба да уведу пацијента у стање ремисије и спрече рецидиве епилептичких напада. Први доказано успешан антиепилептик, калијум бромид је пронашао сир Charlesa Lococka 1857 који је описао његово дејство код 52 пацијенткиње које су имале хистеричну епилепсију повезану са менструалним периодом <sup>95,96</sup>. Касније, 1912. Hauptmann открива антиепилептично дејство фенобарбитона који је због своје ефикасности и ниске цене и данас један од најпрописованијих антиепилептика. Потом, 1936. године, следи откриће фенитоина, најчешће коришћеног антиепилептика у САД, па 1953. године и карбамазепина.

Модерна ера лечења епилепсије је почела 1975. године када је Национални институт за неуролошке поремећаје и мождани удар покренуо Програм за развој антиконвулзива. Сви новооткривени лекови су имали заједничку карактеристику да смањују ексцитабилност неурона или да повећавају њихову инхибицију преко једног или више фармаколошких процеса који укључују модулацију волтажних катјонских канала, потенцирање GABA-ергичке активности, инхибицију глутаматергичких процеса и модификацију ослобађања неуротрансмитера <sup>97,98</sup>. Постоје и широкоспектарни антиепилептици који делују мултиплим механизмима а ту спадају натријума валпроат, фелбамат, топирамат, зонисамид и руфинамид. Фелбамат, типирамат и зонисамид блокирају специфични подтип глутаматних рецептора што последично инхибира брзе ексцитаторне неуротрансмисије<sup>99</sup>.

Код 60-63% одраслих пацијената и адолесцената са новодијагностикованом епилепсијом контрола болести се постиже умереном дозом првог примењеног

антиепилептика<sup>100</sup>. Тако се долази до дефиниције фармакосензитивне и фармакорезистентне епилепсије а према терапијском одговору и ILAE препорукама епилепсија<sup>101,102</sup>. Фармакосензитивна епилепсија дефинише се као епилепсија добро контролисана са лековима, док се епилепсија резистентна на лекове (фармакорезистентна епилепсија) дефинише као неуспех два одговарајућа лека у монотерапији или у комбинацији у одговарајућим дозама, који би обезбедили одсуство епилептичких напада. Занимљиво је да двоструко следе студије у којима су директно поређени ефекти антиепилептика са различитим механизмом деловања нису откриле никакву разлику међу њима<sup>103,104</sup>, што указује да код високо фармакосензитивних пацијената употреба било ког лека који смањује ексцитабилност неурона и /или повећава инхибицију неурона и доводи до нестанка конвулзија<sup>105,106</sup>.

Сви антиепилептици нису идеални у првој линији третмана код свих пацијената. Национални институт за здравље и здравствену заштиту Уједињеног Краљевства је дао смернице за избор третмана при чему треба узети у обзир врсту епилептичног напада, присуство синдрома, и других карактеристика као што су старост, пол, и присуство коморбидитета. Иако се антиепилептици попут карбамазепина и валпроичне киселине још увек сматрају опцијама прве линије лечења, неки новији антиепилептици се све више користе као почетни третман, углавном због њихове боље толерантности и смањене склоности да изазову нежељена дејства<sup>107</sup>.

Осим високо фармакосензитивних пацијената, 10 % оболелих неопходно је да „испробају,, други или трећи антиепилептик како би дошли у стање ремисије<sup>108</sup>. За осталих 24 до 30% оболелих се сматра да су од почетка фармакорезистентни и да код њих постоји мала шанса да ће постићи стабилну контролу болести<sup>109</sup>.

Лечење пацијената са епилептичним статусом подразумева најпре давање бензодизепина интравенски, најчешће лоразепама<sup>110</sup>. Не постоје адекватни докази који други лек треба користити интравенски ако напад и даље траје. Најчешће опције укључују фенитоин (или фосфенитоин), фенобарбитал, валпроинску киселину, леветирацетам и лацосамиде. Неуспех да се брзо сузбије напад повећава вероватноћу да епилептички статус постане резистентан на лечење<sup>111</sup>.

Међународна лига за борбу против епилепсије је дала дефиницију фармако резистентних епилепсија као неуспех два покушаја добро одабраних кура антиепилептика, појединачних или у комбинацији да би се постигло ослобођење од конвулзија<sup>112</sup>. Иако контролисане студије нису показале супериорност политерапије у поређењу са алтернативном монотерапијом, комбинована терапија се широко користи код фармакорезистентних пацијената и није нужно повезана са већим бројем нуспојава<sup>112, 114</sup>. Обзиром да су фармаколошке особине антиепилептика различите, њихова ефикасност и подношљивост варирају у зависности од њихових комбинација<sup>115</sup>.

#### **1.4.2. Нежељена дејства антиепилептика**

Осим антиконвулзивног ефекта, антиепилептици испољавају и многобројна нежељена дејства. Нежељена дејства могу бити главни разлог неуспеха лечења, доводе до раног прекида терапије код 25% случајева, спречавају постизање пуних ефективних доза и имају негативан утицај на терапијску комплијансу и адхеренцу. Такође представљају велики терет за здравствену службу и повећавају трошкове лечења пацијената, имају значајну улогу у настанку морбидитета, морталитета и инвалидности<sup>116, 117, 118</sup>.

О нежељеним дејствима антиепилептика упозорење је издала и Америчка управа за храну и лекове која је на основу великог броја клиничких студија и метаанализа указала да употреба ових лекова повећава ризик од настанка самоубилачких идеја и понашања<sup>119</sup>. Постојање нежељених дејстава антиепилептика је познато још од открића првог антиепилептика али је тек 1985. године спроведена детаљна студија о нежељеном дејству карбамазепина, фенобарбитала, фенитоина и примидона<sup>120</sup>.

СЗО дефинише нежељено дејство лека као „ одговор на лек који је штетан и ненамеран и који се јавља у дозама које се нормално користе код људи за профилаксу, дијагнозу или терапију болести или за модификацију патофизиолошких функција,“<sup>121</sup>. Важно је направити дистинкцију између појмова нежељени ефекат и нежељени догађај. Нежељени ефекат је нежељено искуство које може да буде приписано, директно или индиректно, леку. Нежељени догађај је нежељено искуство настало током примене лека које није обавезно његова последица<sup>122</sup>.

Фактори ризика који утичу на појаву токсичних ефеката антиепилептика су женски пол, дечији узраст, старост, политерапија<sup>123, 124</sup>.

Током рандомизованих или у студијама парова вероватноћа да је лек узрок нежељеног дејства се лако може израчунати поређењем са контролном групом. У другим ситуацијама као што су индивидуално лечење пацијента и неконтролисане студије, утврђивање каузалности може да буде изазов нарочито када релевантне информације као што су однос према дози, реверзибилност после прекида давања лека и ефекат поновног давања, недостају или су некомплетни<sup>122</sup>.

Процес детектовања и пријављивања нежељеног дејства антиепилептика има нека ограничења која зависе од методе њиховог утврђивања. Тако, ослањање на неструктурисани интервју или спонтано пријављивање може да доведе до

подцењивања токсичних ефеката антиепилептика док са друге стране, примена различитих скрининг техника може да доведе до претеране процене истих<sup>125,126</sup>. На тај проблем указује и студија спроведена у Шпанији у којој је учесталост нежељених ефеката детектованих методом спонтаног пријављивања била 34% а применом чек листа износила је 65% као и студија спроведена у Италији, на већем узорку испитаника где је учесталост нежељених дејстава била три пута већа применом скрининг методе у односу на резултате добијене неструктурисаним интервјуом (96% према 37%)<sup>127, 128</sup>.

У циљу превазилажења ових проблема користе се стандардизовани методи за скрининг нежељених ефеката антиконвулзива који омогућавају бољу дефиницију и квантификацију токсичних ефеката антиепилептика код пацијената, што је показала студија спроведена 2009<sup>117</sup>. Предност ове методе је да омогућава откривање пацијената са високим ризиком за настанак токсичних ефеката антиепилептика и помаже у откривању ових ефеката оптимизацијом третмана<sup>118</sup>. И међу овим методама постоје разлике у начину и дужини примене, обиму, и распону токсичних ефеката за којима се трага<sup>126</sup>.

Нежељени ефекти антиепилептика су класификовани на више типова. Једна од модификованих класификација СЗО дели нежељене ефекте у 5 типова: акутне, које су у вези с фармаколошким карактеристикама лека (тип А), идиосинкратичке (тип Б), хроничне (тип Ц), одгођене (тип Д) и оне које настају услед интеракција лекова (тип Е)<sup>129, 126</sup>.

Нежељени ефекти сврстани у категорију А најчешће се јављају у виду поспаности, слабости, вртоглавице, неравнотеже, замућеног или двоструког вида, иритабилности или депресивности и настају као последица познатог механизма дејства лека. Когнитивне дисфункције као што су тешкоће у концентрацији и проблем са памћењем



јављају се код 48% пацијената са стабилном епилепсијом на монотерапији антиепилептицима<sup>125</sup>. Најчешће се испољавају на почетку лечења или повећањем дозе и нестају временом или смањењем дозе.

Нежељени ефекти који се јављају у виду седације могу се испољити и у тежем облику као што је летаргија и најчешће се јављају код употребе лекова старије генерације као што су фенобарбитал и примидон<sup>130</sup>.

Поремећаји кординације у виду атаксије, неравнотеже, вртоглавице, тремора и тешкоће у одржавању става тела јављају се као нежељена дејства код свих антиепилептика прве генерације али и код појединих из друге генерације на што су указале студије метаанализе које су показале висок ризик за настанак ових нежељених дејстава посебно код окскарбазепина, ламотригина, топирамата и прегабалина<sup>131,132</sup>. Од антиепилептика новије генерације, употреба топирамата повећава ризик за настанак проблема у фокусирању пажње и специфичних ефеката при вербалној комуникацији<sup>133</sup>.

Нежељени ефекти типа Б или идиосинкратички се јављају ређе у односу на претходну групу и настају као последица директног оштећења ћелије леком или његовим метаболитима као последица реакција преосетљивости или интеракције лека или његових метаболита са атипичним метама у организму<sup>134</sup>. Врло је важно на време препознати нежељене ефекте ове групе јер они могу довести до озбиљног морбидитета али и морталитета. Они обухватају следеће поремећаје: кожане промене (макулопапуларни осип, токсична епидермална некроза, Stevens-Johansonov синдром), хематолошке поремећаје (апластична анемија), хепатолошке и панкреасне реакције<sup>135</sup>.<sup>126</sup> Употреба фелбамата носи највећи ризик за појаву апластичне анемије и тешких хепатотоксичних поремећаја. Осим фелбамата и валпроат има високо хепатотоксично дејство али и узрокује акутни панкреатитис са инциденцом 1 на 40 000<sup>136</sup>.

Нежељени ефекти типа Ц обухватају смањење или повећање тежине, смањење густине костију и билатерални губитак видног поља. Ови поремећаји настају услед кумулативног дејтва лека и могу бити реверзибилни и иреверзибилни. Билатерални губитак вида изазван вигабатрином је иреверзибилан и његова преваленца иде до 92%<sup>137,138,139,140,141</sup>.

Нежељени ефекти који спадају у тип Д обухватају тератогени и канцерогени ефекат антиепилептика. Многе студије су показале да пренатална употреба антиепилептика посебно у првом тромесечју трудноће два до три пута повећава учесталост конгениталних малформација. За неке антиепилептике (валпроат) је уочено да је ова нежељена реакција повезана са дозом као и да се чешће јавља код пацијената са политерапијом<sup>142,143</sup>.

Нежељени ефекти типа Е се односе на интеракције лекова и ове реакције су нарочито честе код антиепилептика прве генерације који инхибирају или индукују ензиме укључене у метаболичке процесе. На тај начин они смањују серумску концентрацију и ефикасност многих лекова па и других антиепилептика<sup>144</sup>. На појаву нежељених дејстава антиепилептика су посебно вулнерабилна деца и старије особе. Код пацијената старијег животног доба осим измењене фармакодинамике и фармакокинетике лека настале услед старости проблем представља и могућност интеракције антиепилептика са лековима који се користе у терапији пратећег коморбидитета.

## 2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ

### 2.1. Циљеви студије

2.1.1 **Генерални циљ испитивања** јесте утврђивање утицаја тежине клиничке слике (учесталост, тежина и врста напада) и нежељених дејстава антиепилептика на појаву анксиозности, депресије и когнитивних поремећаја код пацијената са фармакорезистентном епилепсијом (генерализованом и фокалном).

2.1.2 У складу са општим циљем, постављени су и **следећи специфични циљеви**:

1. Испитати постојање и степен депресије код пацијената са фармакорезистентном епилепсијом и фармакосензитивном епилепсијом и корелирати са тежином клиничке слике (учесталост, тежина и врста напада)
2. Испитати постојање и степен анксиозности код пацијената са фармакорезистентном епилепсијом и фармакосензитивном епилепсијом и корелирати са тежином клиничке слике (учесталост, тежина и врста напада)
3. Испитати постојање и степен когнитивних поремећаја код пацијената са фармакорезистентном епилепсијом и фармакосензитивном епилепсијом и корелирати са тежином клиничке слике (учесталост, тежина и врста напада)
4. Испитати присуство, учесталост и степен нежељених дејстава антиепилептика у групама фармакорезистентне и фармакосензитивне епилепсије, као и у групама генерализоване и фокалне епилепсије
5. Утврдити утицај нежељених дејстава антиепилептика на појаву анксиозности, депресије и когнитивних поремећаја у групама

фармакорезистентне и фармакосензитивне епилепсије, као и у групама генерализоване и фокалне епилепсије

## **2.2. Хипотезе студије**

- 1 Чешћи и тежи напади напади смањују учесталост менталних поремећаја код пацијената са генерализованом епилепсијом, независно од коморбидитета
- 2 Чешћи и тежи напади напади повећавају учесталост менталних поремећаја код пацијената са фокалном епилепсијом, независно од коморбидитета
- 3 Чешћи и тежи напади напади повећавају учесталост менталних поремећаја код пацијената са фармакорезистентном епилепсијом, независно од коморбидитета
- 4 Нежељена дејства антиепилептика повећавају учесталост менталних поремећаја код пацијената са епилепсијом.
- 5 Утврдити који социодемографски и клинички параметри утичу на средње вредности скорова на скали депресије, анксиозности и когнитивног статуса.

## **3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ:**

**3.1. Врста студије:** клиничка, ретроспективна и проспективна, са мултидисциплинарним приступом.

### **3.2. Популација болесника и критеријуми**

Студија ће бити спроведена у складу са упутствима Добре клиничке праксе и Хелсиншком декларацијом и одобрена је од стране Етичког комитета Клиничког

центра Крагујевац. Од свих пацијената ће бити добијена писмена информисана сагласност.

Испитаници су регрутовани у амбуланти Клинике за неурологију Клиничког центра Крагујевац, на планираној посети, током периода од 6 месеци. **Критеријуми укључивања** за учешће у студији су дефинисани на следећи начин: одрасли пацијенти са епилепсијом дијагностиковани од стране искусног епилептолога према критеријумима дефинисаним од стране Међународне лиге против епилепсије (ILAE). **Критеријуми за искључивање** су били: пацијенти млађи од 18 година и старији од 65 година, псеудорезистенија, присуство других тешких хроничних медицинских стања (осим епилепсије) укључујући психогене неепилептичне нападе, акутне инфекције, недавне хируршке интервенције, злоупотреба алкохола или дроге, коморбидитет менталних поремећаја, као што је церебрална парализа у детињству (ментална ретардација), психоза и деменција.

Сви пацијенти су укључени у студију сукцесивно према критеријумима укључивања и искључивања, до броја предвиђеног за узорак студије. Према терапијском одговору и ILAE препорукама пацијентима је утврђен тип епилепсије: фармакосензитивна и фармакорезистентна<sup>101,102</sup>. Фармакосензитивна епилепсија дефинише се као епилепсија добро контролисана са лековима, док се епилепсија резистентна на лекове (фармакорезистентна епилепсија) дефинише као неуспех два одговарајућа лека у монотерапији или у комбинацији у одговарајућим дозама, који би обезбедили одсуство епилептичких напада. Узевши у обзир ове чињенице, **пацијенти су подељени у четири групе:**

1. Пацијенти са генерализованом фармакорезистентном епилепсијом
2. Пацијенти са фокалном фармакорезистентном епилепсијом
3. Пацијенти са генерализованом фармакосензитивном епилепсијом

#### 4. Пацијенти са фокалном фармакосензитивном епилепсијом

### 3.3. МЕТОДОЛОГИЈА

#### 3.3.1. Избор пацијента за студију

На основу прикупљених анамнестичких података, неуролошког прегледа и електроенцефалографије (ЕЕГ) и процене психичког стауса потврђена је дијагноза епилепсије и одређене њене карактеристике на основу критеријума Интернационалне лиге за борбу против епилепсије (ревидирани критеријуми (International League of Epilepsy - ILAE). Искључени су пацијенти са менталном ретардацијом, деменцијом и психозом, са псеудонападима, уз неопходну проверу дијагнозе епилепсије, адекватног избора антиепилептика, адекватне комбинације антиепилептика, адекватног режима дозирања и комплијансе.

#### 3.3.2. Демографски подаци

Клиничка процена за сваког пацијента урађена је у три тачке: прва визита, друга визита након 4 месеца и трећа визита након 8 месеци од почетка истраживања. Одмах након укључења пацијента у студију, свим испитаницима су процењени социодемографске карактеристике, трајање болести и клинички тип епилепсије, узети су подаци о дотад коришћеним антиепилептицима, њиховом дозирању, неуспеху (или успеху) терапије и нежељеним дејствима лекова, као и евентуално присуство удружених болести. Праћени су сви доступни антиепилептици на тржишту у нашој земљи и то: фенобарбитон, карбамазепин, валпроична киселина, ламотригин, топирамат,

леветирацетам и прегабалин. Утврђено је које су антиепилептике и у којим дозама пацијенти узимали а и у којим комбинацијама. На основу критеријума процењена је ефикасност ових лекова а пацијенти сврстани у планиране групе. Такође, урађени су неуролошки преглед, соматски прегледи и мерени витални знаци. Електроенцефалографија (ЕЕГ) је изведена код свих пацијената у 3 наврата, током прве, друге и треће визите. Налази ЕЕГ-а су класификовани као: уредан налаз, неспецифичан налаз, неепептиформно промењени ЕЕГ и епилептички промењени ЕЕГ налаз. Сви пацијенти су добили дневник напада који је посебно креиран за потребе овог истраживања. Пацијенти су били обавезни да забележе дневну терапију и могућу појаву напада. На овај начин је проверавана усклађеност пацијената са препорученом фармакотерапијом. Поред усаглашености, дневник је дао процену учесталости, озбиљности и врсте напада.

Код свих пацијената је процењена тежина болести на основу:

1. Учесталости напада
2. Тежине и врсте напада (генерализовани и парцијални), а коришћењем дневника напада
3. Тежине неурофизиолошког налаза у ЕЕГ (уредан налаз, неспецифичан налаз, неепилептиформно измењен ЕЕГ и епилептиформно измењен ЕЕГ налаз). ЕЕГ ће бити рађен у 3 наврата, на почетку праћења, након 4 и након 8 месеци од почетка праћења.
4. Присуства нежељених дејстава антиепилептика Узимајући у обзир ове податке, тежина клиничке слике је оцењена као лака, средње тешка и тешка.

### 3.3.3 Психолошка и неуропсихолошка процена пацијената

Свим пацијентима је урађена психолошка и неуропсихолошка процена анксиозности и депресивности применом скала процене анксиозности и депресивности, као и процена когнитивних поремећаја код пацијената са фармакосензитивном и фармакорезистентном епилепсијом (са подгрупама генерализоване и фокалне епилепсије).

Депресивност је процењена помоћу ревидиране Бекове скале за процену депресивности (Beck Depression Inventory, BDI 2)<sup>145,146</sup>. Ова скала је лака за извођење, има 21 питање а на свако пацијент има понуђених 6 одговора, степенованих од 0 до 5. Степен депресије се процењује као: лака депресија (одговори у распону од 10-15), умерена депресија (одговори у распону од 16-29) и тешка тј озбиљна (више од 30 позитивних одговора на скали депресивности). Оцена од 0-9 говори за одсуство депресије.

Анксиозност је процењена на основу Хамилтонове скале за процену анксиозности (Hamilton anxiety rating scale)<sup>147</sup>. Скала има 14 питања са максималним скором на одговорима од 56 и већи скор говори у прилог веће анксиозности. На свако питање пацијент има 6 могућности да одговори, а према крајњем збиру анксиозност се оцењује као лака (скор од 14-17), умерена (скор од 18-24) и тешка (скор од 25 и више).

Когнитивни статус је процењена на основу Монтреал когнитивне скале (MoCA)<sup>148</sup>. МоСА је брза скала процене когнитивне дисфункције. Она процењује различите когнитивне домене: пажњу и концентрацију, извршне функције, меморију, језик,



вјештине визуоконструкције, концептуално размишљање, калкулације и оријентацију. Оцене МоСа се крећу између 0 и 30. Степен тежине когнитивног оштећења је квантификован на следећи начин: нормално (распон 27-30), благо когнитивно оштећење (распон 24-26) и деменција (испод 24).

Обзиром да је временски интервал од 8 месеци кратак да би се испратиле могуће когнитивне промене, истраживање је продужено за још 10 месеци. На визити 4, годину дана од основне визите и на визити 5 18 месеци од основне визите поновиће се психолошка и неуропсихолошка процена депресије, анксиозности и когниције.

Истраживање је у односу на планирано у пријави теме продужено за још 10 месеци ради допунског прећања когнитивних промена. На визити 4, тј. годину дана од основне визите и на визити 5, тј. 18 месеци од основне визите, поновљена је психолошка и неуропсихолошка процена депресивности, анксиозности и когниције, урађени су и остали прегледи.

#### **Зависне варијабле:**

1. анксиозност
2. депресија
3. когнитивни статус

#### **3.3.4. Варијабле које се мере у студији**

##### **Независне варијабле:**

1. Основне карактеристике пацијента - животна доб, пол, индекс телесне масе, утврђује се на основу анамнезе или хетероанамнезе
2. Учесталост, тежина и врста напада
3. Тежина неурофизиолошког корелата (ЕЕГ налаза)

4. Одговор на терапију (фармакорезистенција и фармакосензитивност)
5. Нежељена дејства терапије
6. Нивои антиепилетика у крви

## РЕЗУЛТАТИ

### 4.1. Социодемографске и клиничке карактеристике болесника

У истраживање је укључено укупно 155 пацијената. Социодемографске и клиничке карактеристике пацијената приказане су у Табели 1. Просечан пацијент био је мушкарац, старости око 37 година, са фокалним, фармакорезистентним обликом епилепсије и лошом контролом епилептичних напада.

Табела 1: Социодемографске и клиничке карактеристике болесника (n=155)

Варијабла	Вредност (број (%)) <sup>a</sup>
Пол	
- Мушки	78 (50,3)
- Женски	77 (49,7)
Старост	36,72±13,95 <sup>a</sup>
Одговор на терапију	
- Фармакосензитивни	52 (33,5)
- Фармакорезистентни	103 (66,5)
Врста епилепсије	
- Фокална	84 (54,2)
- Генерализована	71 (45,8)

<sup>a</sup> – Средња вредност ± стандардна девијација

Свим пацијентима је приликом сваке од три визите рађена електроенцефалографија (ЕЕГ). ЕЕГ налази су сврстани у четири категорије: уредан, неспецифичан, епилептиформно измењен и неепилептиформно измењен. Класификација ЕЕГ налаза по визитама приказана је у Табели 2. Уочава се да се из визите у визиту смањује број пацијената са уредним ЕЕГ налазом, као и да се у трећој визити уочава највећи број пацијената са епилептиформно измењеним ЕЕГ налазом.

Табела 2: Класификација пацијената према категоријама ЕЕГ налаза по визитама

Визита	Категорија ЕЕГ налаза <sup>a</sup>			
	Уредан	Неспецифичан	Епилептиформно измењен	Неепилептиформно измењен

I	61 (39,4)	45 (29,0)	22 (14,2)	27 (17,4)
II	55 (35,5)	43 (27,7)	19 (12,3)	38 (24,5)
III	52 (33,5)	31 (20,0)	31 (20,0)	41 (26,5)

<sup>a</sup>- Вредности у табели приказане су као број пацијената (%)

Узимањем анамнезе током визита долазило се до података о степену контроле епилептичких напада. Степен контроле напада је подељен у пет категорија: веома лоша контрола, лоша контрола, ретки напади, добра контрола и ремисија. Дистрибуција пацијената према степену контроле напада по визитама приказана је у Табели 3.

Табела 3: Класификација пацијената према категоријама степена контроле напада по визитама

Визита	Категорија степена контроле напада <sup>a</sup>				
	Веома лоша контрола	Лоша контрола	Ретки напади	Добра контрола	Ремисија
I	40 (25,8)	57 (36,7)	19 (12,3)	20 (12,9)	19 (12,3)
II	37 (23,8)	62 (40,0)	19 (12,3)	19 (12,3)	18 (11,6)
III	55 (35,4)	44 (28,4)	22 (14,2)	19 (12,3)	15 (9,7)

<sup>a</sup>- Вредности у табели приказане су као број пацијената (%)

#### 4.2. Анксиозност

Присуство симптома анксиозности код пацијената са епилепсијом процењивано је на основу скорa на Хамилтоновој скали анксиозности. Виши скор на Хамилтоновој скали указује на израженије симптоме анксиозности. Медијане скорова на Хамилтоновој скали анксиозности код фармакосензитивних и фармакорезистентних пацијената приказане су у Табели 4.

Табела 4: Медијане скорова на Хамилтоновој скали анксиозности

Визита	Одговор на терапију	Број пацијената	Медијана (опсег међуквартала)	Ман-Витнијев У тест	Р вредност
I	Фармакосензитивни	52	0,5 (0,0-3,0)	1187,000	0,000*
	Фармакорезистентни	103	6,0 (2,0-19,0)		
II	Фармакосензитивни	52	1,5 (0,0-3,0)	1361,000	0,000*
	Фармакорезистентни	103	6,5 (2,0-16,0)		
III	Фармакосензитивни	52	1,0 (0,0-3,0)	1257,500	0,000*
	Фармакорезистентни	103	6,5 (2,0-19,0)		

\*- статистички значајно

Може се уочити да у све три визите фармакосензитивни пацијенти имају значајно ниже медијане скорa на Хамилтоновој скали анксиозности ( $p=0,000$ ).

Фридмановим тестом утврђено је да не постоји статистички значајна разлика у медијанама скорана на Хамилтоновој скали анксиозности у три визите ( $\chi^2=1,730$ ,  $p=0,421$ ).

Класификација пацијената према одговору на терапију и степену тежине анксиозности по визитама приказана је у Табели 5.

Табела 5: Класификација пацијената према степену анксиозности и одговору на терапију по визитама

Визита	Одговор на терапију	Степен анксиозности према Хамилтоновој скали <sup>а</sup>				Хи-квадрат тест	р вредност
		Блага	Умерена	Тешка	Врло тешка		
I	Фармакосензитивни	100	0,0	0,0	0,0	18,010	0,000*
	Фармакорезистентни	71,9	18,4	0,0	9,7		
II	Фармакосензитивни	100	0,0	0,0	0,0	14,336	0,002*
	Фармакорезистентни	76,7	12,6	1,0	9,7		
III	Фармакосензитивни	98,1	1,9	0,0	0,0	17,053	0,001*
	Фармакорезистентни	69,6	17,6	2,0	10,8		

<sup>а</sup>- Вредности приказане као проценат у оквиру групе; \*- статистички значајно

Хи-квадрат тестом утврђено је да постоји статистички значајна разлика између фармакосензитивних и фармакорезистентних пацијената у погледу степена анксиозности. Такође, јасно се уочава да сви пацијенти (изузев једног) који адекватно реагују на терапију имају благ степен анксиозности у све три визите, док код пацијената који не реагују на терапију у све три визите појављује око 10% пацијената са врло тешким степеном анксиозности.

Медијане скорова на Хамилтоновој скали анксиозности код пацијената са генерализованом и фокалном епилепсијом приказане су у Табели 6.

Табела 6: Скорови на Хамилтоновој скали према врсти епилепсије по визитама

Визита	Врста епилепсије	Број пацијената	Медијана (опсег међуквртила)	Ман-Витнијев У тест	Р вредност
I	Фокалне	84	5,0 (0,0-18,0)	2382,000	0,029*
	Генерализоване	71	3,0 (0,0-6,0)		
II	Фокалне	84	5,0 (1,0-17,0)	2298,500	0,013*
	Генерализоване	71	3,0 (0,0-6,0)		
III	Фокалне	84	6,0 (1,0-19,0)	2179,000	0,005*
	Генерализоване	71	3,0 (0,0-6,0)		

\*- статистички значајно

Медијане скорана на Хамилтоновој скали анксиозности се значајно разликују код пацијената са фокалном и генерализованом епилепсијом, при чему пацијенти са

генерализованом епилепсијом имају значајно ниже медијане скорa и то у све три визите.

### 4.3. Депресивност

Присуство симптома депресије код пацијената са епилепсијом процењивано је на основу скорa на Бековој скали депресивности. Виши скор на Бековој скали депресивности указује на израженије симптоме депресивности. Медијане скорова на Бековој скали депресивности код фармакосензитивних и фармакорезистентних пацијената приказане су у Табели 7.

Табела 7: Медијане скорова на Бековој скали депресивности

Визита	Одговор на терапију	Број пацијената	Медијана (опсег међуквартила)	Ман-Витнијев У тест	Р вредност
I	Фармакосензитивни	52	2,0 (0,5-4,0)	1676,000	0,000*
	Фармакорезистентни	103	7,0 (1,0-21,5)		
II	Фармакосензитивни	52	2,0 (1,0-3,0)	1594,000	0,000*
	Фармакорезистентни	103	8,0 (1,0-19,0)		
III	Фармакосензитивни	52	2,0 (1,0-4,0)	1452,000	0,000*
	Фармакорезистентни	103	9,0 (3,0-19,5)		

\*- статистички значајно

Може се уочити да у све три визите фармакосензитивни пацијенти имају значајно ниже медијане скорa на Бековој скали депресивности.

Класификација пацијената према одговору на терапију и тежини депресије по визитама приказана је у Табели 8.

Табела 8: Класификација пацијената према тежини депресије и одговору на терапију по визитама

Визита	Одговор на терапију	Тежина депресије према Бековој скали депресивности <sup>a</sup>				Хи-квадрат тест	р вредност
		Уредан налаз	Блага	Умерена	Тешка		
I	Фармакосензитивни	92,3	7,7	0,0	0,0	25,207	0,000*
	Фармакорезистентни	53,4	18,4	8,7	19,4		
II	Фармакосензитивни	96,2	1,9	1,9	0,0	27,087	0,000*
	Фармакорезистентни	55,3	17,5	13,6	13,6		
III	Фармакосензитивни	96,2	1,9	1,9	0,0	27,087	0,000*
	Фармакорезистентни	55,3	17,5	13,6	13,6		

<sup>a</sup>-Вредности изражене као проценат пацијената; \*- статистички значајно

Хи-квадрат тестом утврђено је да постоји статистички значајна разлика између фармакосензитивних и фармакорезистентних пацијената у погледу тежине депресије. Преко 90% пацијената који адекватно реагују на терапију имају уредан налаз према Бековој скали депресивности и то у све три визите.

Фридмановим тестом утврђено је да постоји статистички значајна разлика у медијанама скорана Хамилтоновој скали анксиозности у три визите ( $\chi^2=7,185$ ,  $p=0,028$ ) (Табела 9).

Табела 9: Медијане скорана на Бековој скали депресивности по визитама.

Визита	Скор на Бековој скали депресивности <sup>a</sup>	Фридманов тест	Р вредност
I	3,0 (1,0-12,0)	7,185	0,028*
II	3,0 (1,0-12,0)		
III	4,0 (1,0-13,0)		

<sup>a</sup>- вредности изражене као медијана (опсег међуквартила); \*- статистички значајно

Медијане скорана на Бековој скали депресивности код пацијената са генерализованом и фокалном епилепсијом приказане су у Табели 10.

Табела 10: Скорови на Бековој скали депресивности према врсти епилепсије по визитама

Визита	Врста епилепсије	Број пацијената	Медијана (опсег међуквртила)	Ман-Витнијев У тест	Р вредност
I	Фокалне	84	5,0 (2,0-16,0)	2062,500	0,001*
	Генерализоване	71	2,0 (0,0-9,0)		
II	Фокалне	84	4,5 (2,0-18,5)	2142,500	0,002*
	Генерализоване	71	2,0 (0,0-9,0)		
III	Фокалне	84	6,5 (2,0-18,0)	2038,000	0,001*
	Генерализоване	71	3,0 (0,0-9,0)		

\*- статистички значајно

Медијане скорa на Бековој скали депресивности се значајно разликују код пацијената са фокалном и генерализованом епилепсијом, при чему пацијенти са генерализованом епилепсијом имају значајно ниже медијане скорa и то у све три визите, као и у случају анксиозности.

#### 4.4. Когниција

Когнитивни статус код пацијената са епилепсијом процењиван је на основу скорa на Монреалској скали за процену когнитивног статуса (МоСА). Виши скор на МоСА скали указује на бољи когнитивни статус пацијента. Медијане скорова на МоСА скали код фармакосензитивних и фармакорезистентних пацијената приказане су у Табели 11.

Табела 11: Медијане скорова на МОКА скали

Визита	Одговор на терапију	Број пацијената	Медијана (опсег међуквртила)	Ман-Витнијев У тест	Р вредност
I	Фармакосензитивни	52	30,0 (30,0-30,0)	2090,000	0,009*
	Фармакорезистентни	103	30,0 (28,5-30,0)		
II	Фармакосензитивни	52	30,0 (30,0-30,0)	1807,500	0,000*
	Фармакорезистентни	103	30,0 (28,0-30,0)		
III	Фармакосензитивни	52	30,0 (30,0-30,0)	1693,000	0,000*
	Фармакорезистентни	103	30,0 (27,0-30,0)		

\*- статистички значајно

Може се уочити да у све три визите фармакосензитивни пацијенти имају значајно више медијане скорa на МоСА скали.

Класификација пацијената према одговору на терапију и степену когниције по визитама приказана је у Табели 12.

Табела 12: Класификација пацијената према категоријама степена контроле напада по визитама

Визита	Одговор на терапију	Степен когниције према Монтреалској скали процене <sup>a</sup>			Хи-квадрат тест	Р вредност
		Уредан налаз	Благи когнитивни поремећај	Деменција		
I	Фармакосензитивни	100	0,0	0,0	6,567	0,038*
	Фармакорезистентни	88,3	7,8	3,9		
II	Фармакосензитивни	100	0,0	0,0	10,932	0,004*
	Фармакорезистентни	81,6	15,5	2,9		
III	Фармакосензитивни	100	0,0	0,0	14,336	0,001*
	Фармакорезистентни	76,7	17,5	5,8		

<sup>a</sup>-Вредности изражене као проценат пацијената; \*- статистички значајно

Хи-квадрат тестом утврђено је да постоји статистички значајна разлика између фармакосензитивних и фармакорезистентних пацијената у погледу степена когнитивног статуса. Сви пацијенти који адекватно реагују на терапију имају уредан налаз према МоСА скали и то у све три визите.

Фридмановим тестом утврђено је да постоји статистички значајна разлика у медијанама скорана Хамилтоновој скали анксиозности у три визите ( $\chi^2=10,719$ ,  $p=0,005$ ) (Табела 13).

Табела 13: Медијане скорана МоСА скали по визитама.

Визита	Скор на Бековој скали депресивности <sup>a</sup>	Фридманов тест	Р вредност
I	30,0 (29,0-30,0)	10,719	0,005*
II	30,0 (29,0-30,0)		
III	30,0 (28,0-30,0)		

<sup>a</sup>- вредности изражене као медијана (опсег међуквартила); \*- статистички значајно

Медијане скорана МоСА скали код пацијената са генерализованом и парцијалном епилепсијом приказане су у Табели 14.



Табела 14: Скорови на МоСА скали према врсти епилепсије по визитама

Визита	Врста епилепсије	Број пацијената	Медијана (опсег међуквртила)	Ман-Витнијев У тест	Р вредност
I	Парцијалне	84	30,0 (29,0-30,0)	2613,500	0,119
	Генерализоване	71	30,0 (28,0-30,0)		
II	Парцијалне	84	30,0 (29,0-30,0)	2862,000	0,624
	Генерализоване	71	30,0 (29,0-30,0)		
III	Парцијалне	84	30,0 (30,0-30,0)	2703,000	0,255
	Генерализоване	71	30,0 (28,0-30,0)		
*- статистички значајно					

Медијане скорa на МоСА скали се не разликују значајно код пацијената са фокалном и генерализованом епилепсијом.

#### 4.5. Анксиозност и контрола напада

Табела 15: Скор на Хамилтоновој скали анксиозности у зависности од степена контроле напада по визитама

Визита	Степен контроле напада	Скор на Хамилтоновој скали анксиозности <sup>а</sup>	Крускал-Волисов тест	р вредност
I	Веома лоша	3,0 (0,0-18,0)	41,081	0,000*
	Лоша	11,0 (3,0-21,0)		
	Ретки напади	3,0 (1,5-9,5)		
	Добра	1,0 (0,0-3,0)		
	Ремисија	0,0 (0,0-0,5)		
II	Веома лоша	4,0 (0,0-13,0)	29,099	0,000*
	Лоша	8,0 (2,0-18,0)		
	Ретки напади	3,0 (1,5-6,5)		
	Добра	3,0 (0,0-3,0)		
	Ремисија	0,0 (0,0-2,0)		
III	Веома лоша	8,0 (1,0-19,0)	28,983	0,000*
	Лоша	11,0 (3,0-19,0)		
	Ретки напади	4,0 (1,0-6,0)		
	Добра	1,0 (0,0-3,0)		
	Ремисија	0,0 (0,0-1,0)		

<sup>а</sup> - вредности изражене као медијана (опсег међуквартила); \*- статистички значајно

Крускал-Волисовим тестом утврђено је да постоји статистички значајна разлика у медијанама скорa на Хамилтоновој скали анксиозности у зависности од степена контроле напада. Медијане скорова пацијената у ремисији у све три визите биле су 0,0. Такође, у све три визите највише медијане скорa на Хамилтоновој скали имали су пацијенти са лошом контролом напада.

Табела 16: Корелација између степена контроле напада и скорa на Хамилтоновој скали анксиозности.

Визита	Контрола напада <sup>а</sup>	р вредност
I	-0,352	0,000*
II	-0,298	0,000*
III	-0,350	0,000*

<sup>а</sup> - Изражено као Спирманов коефицијент корелације р; \*- статистички значајно

Може се уочити да постоји слаба негативна корелација између вредности скорa на Хамилтоновој скали и степена контроле напада. Пацијенти са бољом контролом епилептичких напада имају ниже вредности скорa на Хамилтоновој скали анксиозности, односно имају слабије изражене симптоме анксиозности.

Табела 17: Степен анксиозности према Хамилтоновој скали у зависности од степена контроле напада по визитама

Визита	Степен контроле напада	Степен анксиозности према Хамилтоновој скали <sup>а</sup>				Хи-квадрат тест	р вредност
		Блага	Умерена	Тешка	Веома тешка		
I	Веома лоша	29 (72,5)	10 (25,0)	0 (0,0)	1 (2,5)	26,746	0,001*
	Лоша	40 (70,2)	8 (14,0)	0 (0,0)	9 (15,8)		
	Ретки напади	18 (94,7)	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)		
	Добра	20 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
	Ремисија	19 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
II	Веома лоша	31 (83,8)	5 (13,5)	0 (0,0)	1 (2,7)	18,430	0,103
	Лоша	45 (72,6)	8 (12,9)	1 (1,6)	8 (12,9)		
	Ретки напади	18 (94,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)		
	Добра	19 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
	Ремисија	18 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
III	Веома лоша	39 (70,9)	9 (16,4)	2 (3,6)	5 (9,1)	23,601	0,023*
	Лоша	28 (65,1)	9 (20,9)	0 (0,0)	6 (14,0)		
	Ретки напади	22 (94,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)		
	Добра	19 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
	Ремисија	14 (93,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,0)		

<sup>а</sup> - вредности изражене као број пацијената (процент у оквиру степена контроле); \*- статистички значајно

Хи-квадрат тестом утврђено је да постоји статистички значајна разлика у скоровима на Хамилтоновој скали и степену контроле напада током прве и треће визите ( $p=0,001$  и  $p=0,023$ ). Током друге визите разлика није била статистички значајна ( $p=0,103$ ). Већина пацијената са ретким нападима, добром контролом и ремисијом има благу анксиозност.

Облик ЕЕГ налаза и скорови на Хамилтоновој скали нису повезани (Табела 18).

Табела 18: Повезаност скова на Хамилтоновој скали и ЕЕГ налаза

Визита	ЕЕГ налаз <sup>а</sup>	р вредност
I	0,108	0,991
II	1,343	0,719
III	1,118	0,756

<sup>а</sup> - Вредност Хи-квадрат ( $\chi^2$ ) теста

#### 4.6. Депресивност и контрола напада

Табела 19: Скор на Бековој скали депресивности у зависности од степена контроле напада по визитама

Визита	Степен контроле напада	Скор на Бековој скали депресивности <sup>а</sup>	Крускал-Волисов тест	р вредност
I	Веома лоша	10,5 (1,0-31,0)	16,936	0,002*
	Лоша	4,0 (1,0-18,0)		
	Ретки напади	4,0 (1,0-10,0)		
	Добра	2,0 (0,5-4,0)		
	Ремисија	2,0 (0,0-3,0)		
II	Веома лоша	8,0 (1,0-29,0)	21,705	0,000*
	Лоша	9,0 (2,0-19,0)		
	Ретки напади	3,0 (1,0-3,5)		
	Добра	2,0 (1,0-4,0)		
	Ремисија	1,0 (0,0-3,0)		
III	Веома лоша	10,0 (1,0-25,5)	28,049	0,000*
	Лоша	9,0 (3,0-18,0)		
	Ретки напади	3,0 (1,0-9,0)		
	Добра	2,0 (0,5-3,5)		
	Ремисија	1,0 (0,0-2,0)		

<sup>а</sup> - вредности изражене као медијана (опсег међуквартила); \*- статистички значајно

Крускал-Волисовим тестом утврђено је да постоји статистички значајна разлика у медијанама скорa на Бековој скали депресивности у зависности од степена контроле напада у све три визите. Највише скорове на Бековој скали депресивности постизали су пацијенти са веома лошом контролом напада. Вредности скорова на Бековој скали опадају са побољшањем контроле напада.

Табела 20: Корелација између степена контроле напада и скорa на Бековој скали депресивности.

Визита	Контрола напада <sup>а</sup>	р вредност
I	-0,311	0,000*
II	-0,336	0,000*
III	-0,342	0,000*

<sup>а</sup> - Изражено као Спирманов коефицијент корелације р; \*- статистички значајно

Може се уочити да постоји слаба негативна корелација између вредности скорa на Бековој скали и степена контроле напада. Пацијенти са бољом контролом епилептичких напада имају ниже вредности скорa на Бековој скали депресивности, односно имају слабије изражене симптоме депресије.

Табела 21: Степен депресивности према Бековој скали у зависности од степена контроле напада по визитама

Визита	Степен контроле напада	Степен депресивности према Бековој скали <sup>а</sup>				Хи-квадрат тест	р вредност
		Нормалан налаз	Блага	Умерена	Тешка		
I	Веома лоша	18 (45,0)	9 (22,5)	2 (5,0)	11 (27,5)	29,223	0,004*
	Лоша	34 (59,6)	9 (15,8)	6 (10,5)	8 (14,0)		
	Ретки напади	14 (73,7)	3 (15,8)	1 (5,3)	1 (5,3)		
	Добра	19 (95,0)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
	Ремисија	18 (94,7)	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)		
II	Веома лоша	20 (54,1)	5 (13,5)	4 (10,8)	8 (21,6)	38,748	0,000*
	Лоша	33 (53,2)	13 (21,0)	11 (17,7)	5 (8,1)		
	Ретки напади	17 (89,5)	1 (5,3)	0 (0,0)	1 (5,3)		
	Добра	19 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
	Ремисија	18 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
III	Веома лоша	32 (58,2)	6 (10,9)	8 (14,5)	9 (16,4)	34,551	0,001*
	Лоша	22 (50,0)	11 (25,0)	7 (15,9)	4 (9,1)		
	Ретки напади	19 (86,4)	2 (9,1)	0 (0,0)	1 (4,5)		
	Добра	19 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
	Ремисија	15 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		

<sup>а</sup> - вредности изражене као број пацијената (процент у оквиру степена контроле); \* - статистички значајно

Хи-квадрат тестом утврђено је да постоји статистички значајна разлика у скоровима на Бековој скали и степену контроле напада у све три визите. Сви пацијенти са добром контролом напада и ремисијом имају уредан налаз у погледу депресивности.

Облик ЕЕГ налаза и скорови на Бековој скали нису повезани (Табела 22).

Табела 22: Повезаност скова на Бековој скали и ЕЕГ налаза

Визита	ЕЕГ налаз <sup>а</sup>	р вредност
I	1,446	0,695
II	3,738	0,291
III	1,342	0,719

<sup>а</sup> - Вредност Хи-квадрат ( $\chi^2$ ) теста

#### 4.7. Когниција и контрола напада

Табела 23: Скор на Бековој скали депресивности у зависности од степена контроле напада по визитама

Визита	Степен контроле напада	Скор на Монреалској скали за процену когниције <sup>а</sup>	Крускал-Волисов тест	р вредност
I	Веома лоша	29,0 (27,0-30,0)	12,757	0,013*
	Лоша	30,0 (29,0-30,0)		
	Ретки напади	30,0 (29,0-30,0)		
	Добра	30,0 (29,5-30,0)		
	Ремисија	30,0 (30,0-30,0)		
II	Веома лоша	29,0 (27,0-30,0)	16,883	0,002*
	Лоша	30,0 (28,0-30,0)		
	Ретки напади	30,0 (29,0-30,0)		
	Добра	30,0 (30,0-30,0)		
	Ремисија	30,0 (30,0-30,0)		
III	Веома лоша	29,0 (26,0-30,0)	18,410	0,001*
	Лоша	30,0 (27,0-30,0)		
	Ретки напади	30,0 (28,0-30,0)		
	Добра	30,0 (30,0-30,0)		
	Ремисија	30,0 (30,0-30,0)		

<sup>а</sup> - вредности изражене као медијана (опсег међуквартила); \*- статистички значајно

Крускал-Волисовим тестом утврђено је да постоји статистички значајна разлика у медијанама скорa на Монреалској скали за процену когниције у зависности од степена контроле напада у све три визите. Највише скорове на Монреалској скали за процену когниције постизали су пацијенти са добром контролом напада и пацијенти у ремисији. Најнижи скорови забележени су код пацијената са веома лошом контролом напада.

Табела 24: Корелација између степена контроле напада и скорa на Монреалској скали за процену когниције.

Визита	Контрола напада <sup>а</sup>	р вредност
I	0,282	0,000
II	0,294	0,000
III	0,317	0,000

<sup>а</sup> - Изражено као Спирманов коефицијент корелације р; \*- статистички значајно

Може се уочити да постоји слаба корелација између вредности скорa на Монреалској скали и степена контроле напада. Пацијенти са бољом контролом епилептичких напада имају ниже вредности скорa на Монреалској скали за процену когниције, односно имају бољи когнитивни статус.

Табела 25: Степен когниције према Монреалској скали у зависности од степена контроле напада по визитама

Визита	Степен контроле напада	Степен когниције према Монреалској скали процене <sup>а</sup>			Хи-квадрат тест	р вредност
		Уредан налаз	Благи когнитивни пормећај	Деменција		
I	Веома лоша	32 (80,0)	6 (15,0)	2 (5,0)	14,423	0,071*
	Лоша	53 (93,0)	2 (3,5)	2 (3,5)		
	Ретки напади	19 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)		
	Добра	20 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)		
	Ремисија	19 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)		
II	Веома лоша	28 (75,7)	9 (24,3)	0 (0,0)	17,232	0,028*
	Лоша	53 (85,3)	6 (9,7)	3 (4,8)		
	Ретки напади	18 (94,7)	1 (5,3)	0 (0,0)		
	Добра	19 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)		
	Ремисија	18 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)		
III	Веома лоша	40 (72,7)	11 (20,0)	4 (7,3)	13,243	0,104
	Лоша	37 (84,1)	5 (11,4)	2 (4,5)		
	Ретки напади	20 (90,9)	2 (9,1)	0 (0,0)		
	Добра	19 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)		
	Ремисија	15 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)		

<sup>а</sup> - вредности изражене као број пацијената (процент у оквиру степена контроле); \*- статистички значајно

Хи-квадрат тестом утврђено је да постоји статистички значајна разлика у скоровима на Монреалској скали и степену контроле напада током прве и друге визите ( $p=0,071$  и  $p=0,028$ ). Током треће визите разлика није била статистички значајна ( $p=0,104$ ). Већина пацијената са ретким нападима, добром контролом и ремисијом има уредан налаз према Монреалској скали за процену когниције.

Тежина ЕЕГ налаза и скорови на Монреалској скали нису повезани (Табела 26).

Табела 26: Повезаност скора на Монреалској скали и ЕЕГ налаза

Визита	ЕЕГ налаз <sup>а</sup>	р вредност
I	0,273	0,965
II	3,779	0,286
III	7,272	0,064

<sup>а</sup> - Вредност Хи-квадрат ( $\chi^2$ ) теста

#### 4.8. Локализација епилепсије

Табела 27: Локализација епилепсије према полу

Локализација епилепсије	Пол <sup>а</sup>		Хи-квадрат тест	Р вредност
	Мушки	Женски		
Фронтална	6 (18,8)	5 (15,2)	3,943	0,268
Темпорална	21 (65,6)	24 (72,7)		
Окципитална	2 (6,3)	4 (12,1)		
Паријетална	3 (9,4)	0 (0,0)		

<sup>а</sup> - вредности изражене као број (%)

Хи-квадрат тестом утврђено је да пол и локализација епилепсије нису повезани ( $p=0,268$ ). Најчешћа локализација епилепсије и код мушкараца и код жена је темпорална. Код жена није забележена паријетална локализација.

Табела 28: Локализација епилепсије и старост пацијената

Локализација епилепсије	Старост пацијената <sup>а</sup>	ANOVA (F)	Р вредност
Фронтална	40,04±19,24	0,611	0,610
Темпорална	34,26±11,66		
Окципитална	33,82±8,40		
Паријетална	36,57±14,22		

<sup>а</sup> - вредности изражене као средња вредност ± стандардна девијација

Просечна старост пацијената не разликује се значајно у зависности од локализације епилепсије ( $p=0,610$ ).



Табела 29: Локализација епилепсије и одговор на терапију

Локализација епилепсије	Одговор на терапију <sup>а</sup>		Хи-квадрат тест	Р вредност
	Фармакосензитивни	Фармакорезистентни		
Фронтална	11 (100)	0 (0,0)	19,108	0,000*
Темпорална	14 (31,1)	31 (68,9)		
Окципитална	1 (16,7)	5 (83,3)		
Паријетална	1 (33,3)	2 (66,7)		

<sup>а</sup> - вредности изражене као број (%); \* - статистички значајно

Хи-квадрат тестом утврђено је да постоји статистички значајна повезаност између локализације епилепсије и одговора на терапију ( $p=0,000$ ). Уочава се и то да сви пацијенти који имају темпоралну локализацију фокуса епилепсије адекватно реагују на примењену терапију.

Табела 30: Локализација епилепсије и године старости у тренутку постављања дијагнозе

Локализација епилепсије	Старост пацијената <sup>а</sup>	ANOVA (F)	Р вредност
Фронтална	30,95±17,33	2,543	0,064
Темпорална	20,53±11,81		
Окципитална	28,33±7,06		
Паријетална	18,23±14,49		

<sup>а</sup> - вредности изражене као средња вредност ± стандардна девијација;

Анализом варијансе није уочено постојање статистички значајне разлике у средњим вредностима година старости у тренутку постављања дијагнозе и локализацији епилепсије ( $p=0,064$ ). Такође, уочава се да се дијагноза најраније поставља пацијентима са паријеталном локализацијом епилепсије.

Табела 31: Локализација епилепсије и скор на Хамилтоновој скали анксиозности по визитама

Визита	Локализација епилепсије	Скор на Хамилтоновој скали анксиозности <sup>а</sup>	Крускал-Волисов тест	Р вредност
I	Фронтална	0,0 (0,0-1,0)	19,520	0,000*
	Темпорална	12,0 (2,0-21,0)		
	Окципитална	0,5 (0,0-9,0)		
	Паријетална	2,0 (1,0-2,5)		
II	Фронтална	0,0 (0,0-1,0)	20,574	0,000*
	Темпорална	12,0 (2,0-18,0)		
	Окципитална	1,0 (0,0-3,0)		
	Паријетална	3,0 (3,0-4,0)		
III	Фронтална	0,0 (0,0-0,5)	18,693	0,000*
	Темпорална	15,0 (2,0-21,0)		
	Окципитална	3,0 (0,0-6,0)		
	Паријетална	7,0 (5,0-13,0)		

<sup>а</sup> - вредности изражене као медијана (опсег међуквартила); \* - статистички значајно

Утврђено је да постоји статистички значајна разлика у медијанама скорa на Хамилтоновој скали анксиозности у зависности од локализације епилепсије и то у све три визите. У све три визите највише медијане скорa имају пацијенти са темпоралном епилепсијом.

Табела 32: Локализација епилепсије и скор на Бековој скали депресивности по визитама

Визита	Локализација епилепсије	Крускал-Волисов тест	Р вредност
I	Фронтална	6,527	0,089
	Темпорална		
	Окципитална		
	Паријетална		
II	Фронтална	4,205	0,240
	Темпорална		
	Окципитална		
	Паријетална		
III	Фронтална	6,331	0,097
	Темпорална		
	Окципитална		
	Паријетална		

Утврђено је да не постоји статистички значајна разлика у медијанама скорa на Бековој скали депресивности у зависности од локализације епилепсије и то у све три визите.

Табела 33: Локализација епилепсије и скор на Монреалској скали за процену когниције по визитама

Визита	Одговор на терапију	Скор на Монреалској скали за процену когниције <sup>a</sup>	Крускал-Волисов тест	Р вредност
I	Фронтална	30,0 (30,0-30,0)	12,698	0,005*
	Темпорална	30,0 (30,0-30,0)		
	Окципитална	30,0 (28,0-30,0)		
	Паријетална	26,0 (25,0-26,0)		
II	Фронтална	30,0 (30,0-30,0)	12,700	0,005*
	Темпорална	30,0 (29,0-30,0)		
	Окципитална	29,0 (27,0-30,0)		
	Паријетална	26,0 (25,0-26,0)		
III	Фронтална	30,0 (30,0-30,0)	6,099	0,107
	Темпорална	30,0 (28,0-30,0)		
	Окципитална	29,0 (25,0-30,0)		
	Паријетална	28,0 (25,0-28,0)		

<sup>a</sup> - вредности изражене као медијана (опсег међуквартила); \* - статистички значајно

Утврђено је да постоји статистички значајна разлика у медијанама скорa на Монреалској скали за процену когниције у зависности од локализације епилепсије и то у првој и другој визити ( $p=0,005$ ), док у трећој визити није уочена статистички значајна разлика ( $p=0,107$ ). У све три визите најниже медијане скорa имају пацијенти са паријеталном епилепсијом.

Табела 34: Степен контроле напада у зависности од локализације епилепсије по визитама

Визит а	Степен контроле напада	Локализација епилепсије <sup>а</sup>				Хи-квадрат тест	р вредност
		Фронтална	Темпорална	Окципитална	Паријетална		
I	Веома лоша	0 (0,0)	10 (22,2)	2 (33,3)	1 (33,3)	22,171	0,036*
	Лоша	0 (0,0)	18 (40,0)	3 (50,0)	1 (33,3)		
	Ретки напади	3 (27,3)	5 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)		
	Добра	1 (9,1)	6 (13,3)	0 (0,0)	0 (0,0)		
	Ремисија	7 (63,6)	6 (13,3)	1 (16,7)	1 (33,3)		
II	Веома лоша	0 (0,0)	8 (17,8)	0 (0,0)	1 (33,3)	28,500	0,005*
	Лоша	1 (9,1)	23 (51,1)	5 (83,3)	1 (33,3)		
	Ретки напади	3 (27,3)	2 (4,4)	0 (0,0)	1 (33,3)		
	Добра	0 (0,0)	5 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)		
	Ремисија	7 (63,6)	7 (15,6)	1 (16,7)	0 (0,0)		
III	Веома лоша	0 (0,0)	13 (28,9)	2 (33,3)	0 (0,0)	27,470	0,007*
	Лоша	1 (9,1)	18 (40,0)	2 (33,3)	2 (66,7)		
	Ретки напади	3 (27,3)	4 (8,9)	1 (16,7)	1 (33,3)		
	Добра	0 (0,0)	5 (11,1)	1 (16,7)	0 (0,0)		
	Ремисија	7 (63,6)	5 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)		

<sup>а</sup> - вредности изражене као број пацијената (% у оквиру локализације); \*- статистички значајно

Хи-квадрат тестом утврђено је да постоји статистички значајна разлика у степену контроле напада у зависности од локализације епилепсије и то у све три визите. Највећи број пацијената у ремисији има фронтални облик епилепсије, док најлошију контролу имају пацијенти са темпоралним обликом епилепсије.

Табела 35: Дужина трајања болести у зависности од пола

Пол	Дужина трајања болести <sup>а</sup>	Студентов Т тест (Т)	Р вредност
Мушки	11,41±8,19	0,551	0,582
Женски	10,7±7,36		

<sup>а</sup> - вредности изражене као средња вредност ± стандардна девијација

Дужина трајања болести се не разликује значајно између мушкараца и жена.

Табела 36: Корелација између дужине трајања болести и скорa на Хамилтоновој скали анксиозности по визитама

Визита	Скор на Хамилтоновој скали анксиозности <sup>a</sup>	р вредност
I	0,294	0,000*
II	0,349	0,000*
III	0,344	0,000*

<sup>a</sup> - Изражено као Спирманов коефицијент корелације р; \*- статистички значајно

Скор на Хамилтоновој скали анксиозности је у слабој позитивној корелацији са дужином трајања болести у све три визите, што значи да пацијенти који се дуже лече имају више вредности скорова на Хамилтоновој скали. То опет може да укаже на то да анксиозност код пацијената са епилепсијом прогредира са годинама.

Табела 37: Корелација између дужине трајања болести и скорa на Бековој скали депресивности по визитама

Визита	Скор на Бековој скали депресивности	р вредност
I	0,130	0,111
II	0,077	0,346
III	0,088	0,283

<sup>a</sup> - Изражено као Спирманов коефицијент корелације р;

Скор на Бековој скали депресивности није у корелацији са дужином трајања болести, што значи да временом не долази до прогресије симптома депресије за разлику од симптома анксиозности.

Табела 38: Корелација између дужине трајања болести и скорa на Монреалској скали за процену когниције по визитама

Визита	Скор на Монреалској скали за процену когниције <sup>a</sup>	р вредност
I	-0,024	0,774
II	-0,018	0,828
III	-0,125	0,127

<sup>a</sup> - Изражено као Спирманов коефицијент корелације р;

Скор на Монреалској скали за процену когниције није у корелацији са дужином трајања болести.

Табела 39: Корелација између дужине трајања болести и контроле напада по визитама

Визита	Контрола напада <sup>а</sup>	р вредност
I	0,040	0,624
II	-0,021	0,797
III	-0,063	0,444

<sup>а</sup> - Изражено као Спирманов коефицијент корелације р;

Степен контроле епилептичких напада није у корелацији са дужином трајања болести.

#### 4.9. Дужина трајања болести

Табела 40: Одговор на терапију и дужина трајања болести

Визита	Одговор на терапију	Број пацијената	Ман-Витнијев У тест	Р вредност
I	Фармакосензитивни	48	2326,000	0,559
	Фармакорезистентни	103		

Дужина трајања болести и одговор пацијената на примењену терапију нису у корелацији, што би се очекивало као последица појава резистенције на дугогодишњу терапију.

Табела 41: Дужина трајања болести и локализација епилепсије

Локализација епилепсије	Дужина трајања болести <sup>а</sup>	Крускал-Волисов тест	Р вредност
Фронтална	9,0 (5,7-11,5)	9,200	0,010*
Темпорална	12,0 (8,0-20,0)		
Окципитална	5,5 (2,0-8,0)		
Паријетална	13,0 (8,5-25,5)		

<sup>а</sup> - вредности изражене као медијана (опсег међуквартала); \*- статистички значајно

Дужина трајања болести се значајно разликује у зависности од локализације епилепсије (р=0,010). Најкраће болест траје код пацијената са окципиталном локализацијом, док је болест најдужа код пацијената са паријеталном локализацијом.

Табела 42: Степен когниције према Монреалској скали у зависности од степена контроле напада по визитама

Визита	Степен контроле напада	Степен когниције према Монреалској скали процене <sup>a</sup>			Хи-квадрат тест	р вредност
		Уредан налаз	Благи когнитивни пормећај	Деменција		
I	Фронтална	11 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	28,504	0,000*
	Темпорална	42 (93,3)	1 (2,2)	2 (4,4)		
	Окципитална	6 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)		
	Паријетална	1(33,3)	2 (66,7)	0 (0,0)		
II	Фронтална	11 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	14,096	0,029*
	Темпорална	41 (91,1)	3 (6,7)	1 (2,2)		
	Окципитална	5 (83,3)	1 (16,7)	0 (0,0)		
	Паријетална	1(33,3)	2 (66,7)	0 (0,0)		
III	Фронтална	11 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	7,119	0,310
	Темпорална	39 (86,7)	4 (8,9)	2 (4,4)		
	Окципитална	4 (66,7)	2 (33,3)	0 (0,0)		
	Паријетална	2 (66,7)	1 (33,3)	0 (0,0)		

<sup>a</sup> - вредности изражене као број пацијената (процент у оквиру степена локализације);  
\*- статистички значајно

Хи-квадрат тестом утврђено је да постоји статистички значајна разлика у нивоу когнитивног статуса код пацијената са различитом локализацијом жаришта епилепсије и то у прве две визите ( $p=0,000$  и  $p=0,029$ ), док током треће визите таква разлика није уочена ( $p=0,310$ ). Највећи број пацијената има уредан налаз према Монреалској скали за процену когниције и то у све три визите. Сви пацијенти код којих је забележена деменција имају темпоралну локализацију фокуса епилепсије.

#### 4.10. Утицај врсте епилепсије и одговора на терапију на појаву симптома анксиозности, депресије и когнитивних промена

Утицај врсте епилепсије и одговора пацијената на примењену терапију испитан је тако што су упоређење вредности скорова коришћених инструмената у три различите визите, код фармакосензитивних и фармакорезистентних пацијената у групи са генерализованом и у групи са парцијалном епилепсијом. Пошто подаци нису пратили нормалну расподелу за поређење је коришћен непараметарски Ман-Витнијев У тест за независне узорке.

Табела 43: Скорови на Хамилтоновој скали анксиозности у зависности од одговора на терапију код пацијената са генерализованом епилепсијом по визитама.

Визита	Одговор на терапију	Број пацијената	Ман-Витнијев У тест	Р вредност
I	Фармакосензитивни	23	374,000	0,025*
	Фармакорезистентни	48		
II	Фармакосензитивни	23	473,500	0,325
	Фармакорезистентни	48		
III	Фармакосензитивни	23	423,500	0,109
	Фармакорезистентни	48		

\*- статистички значајно

Скор на Хамилтоновој скали анксиозности код пацијената са генерализованом, фармакосензитивном епилепсијом и генерализованом фармакорезистентном епилепсијом значајно се разликује само у првој визити ( $p=0,025$ ).

Табела 44: Скорови на Бековој скали депресивности у зависности од одговора на терапију код пацијената са генерализованом епилепсијом по визитама.

Визита	Одговор на терапију	Број пацијената	Ман-Витнијев У тест	Р вредност
I	Фармакосензитивни	23	468,000	0,295
	Фармакорезистентни	48		
II	Фармакосензитивни	23	461,500	0,259
	Фармакорезистентни	48		
III	Фармакосензитивни	23	446,500	0,188
	Фармакорезистентни	48		

\*- статистички значајно

Скор на Бековој скали депресивности не разликује се значајно код пацијената са генерализованом, фармакосензитивном епилепсијом и генерализованом фармакорезистентном епилепсијом у било којој од три визите.



Табела 45: Скорови на Хамилтоновој скали анксиозности у зависности од одговора на терапију код пацијената са парцијалном епилепсијом по визитама.

Визита	Одговор на терапију	Број пацијената	Медијана (опсег међуквартила)	Ман-Витнијев У тест	Р вредност
I	Фармакосензитивни	29	1,0 (0,0-2,0)	229,000	0,000*
	Фармакорезистентни	55	12,5 (3,0-21,0)		
II	Фармакосензитивни	29	1,0 (0,0-3,0)	225,000	0,000*
	Фармакорезистентни	55	12,5 (4,0-21,0)		
III	Фармакосензитивни	29	0,0 (0,0-3,0)	210,500	0,000*
	Фармакорезистентни	55	16,5 (4,0-21,0)		

\*- статистички значајно

Скор на Хамилтоновој скали анксиозности код пацијената са генерализованом, фармакосензитивном епилепсијом и генерализованом фармакорезистентном епилепсијом значајно се разликује у све три визите ( $p=0,000$ ). Највише вредности скорa на Хамилтоновој скали анксиозности имали су фармакорезистентни пацијенти у трећој визити.

Табела 46: Скорови на Бековој скали депресивности у зависности од одговора на терапију код пацијената са парцијалном епилепсијом по визитама.

Визита	Одговор на терапију	Број пацијената	Медијана (опсег међуквартила)	Ман-Витнијев У тест	Р вредност
I	Фармакосензитивни	29	2,0 (1,0-4,0)	320,000	0,000*
	Фармакорезистентни	55	12,0 (4,0-29,0)		
II	Фармакосензитивни	29	2,0 (1,0-3,0)	294,500	0,000*
	Фармакорезистентни	55	10,0 (4,0-24,5)		
III	Фармакосензитивни	29	2,0 (1,0-4,0)	244,000	0,000*
	Фармакорезистентни	55	12,0 (4,5-26,0)		

\*- статистички значајно

Скор на Бековој скали депресивности код пацијената са генерализованом, фармакосензитивном епилепсијом и генерализованом фармакорезистентном епилепсијом значајно се разликује у све три визите ( $p=0,000$ ). Највише вредности скорa на Бековој скали депресивности имали су фармакорезистентни пацијенти у првој визити.

Табела 47: Скорови на Хамилтоновој скали анксиозности у зависности од локализације фокуса епилепсије код фармакосензитивних пацијената по визитама.

Визита	Локализација епилепсије	Број пацијената	Крускал-Волисов тест	Р вредност
I	Фронтална	11	6,018	0,111
	Темпорална	14		
	Окципитална	1		
	Паријетална	1		
II	Фронтална	11	6,126	0,106
	Темпорална	14		
	Окципитална	1		
	Паријетална	1		
III	Фронтална	11	7,238	0,065
	Темпорална	14		
	Окципитална	1		
	Паријетална	1		

Скор на Хамилтоновој скали анксиозности не разликује се значајно код фармакосензитивних пацијената у зависности од локализације фокуса епилепсије у било којој од три визите.

Табела 48: Скорови на Бековој скали депресивности у зависности од локализације фокуса епилепсије код фармакосензитивних пацијената по визитама.

Визита	Локализација епилепсије	Број пацијената	Крускал-Волисов тест	Р вредност
I	Фронтална	11	0,391	0,942
	Темпорална	14		
	Окципитална	1		
	Паријетална	1		
II	Фронтална	11	1,970	0,579
	Темпорална	14		
	Окципитална	1		
	Паријетална	1		
III	Фронтална	11	0,510	0,917
	Темпорална	14		
	Окципитална	1		
	Паријетална	1		

Скор на Бековој скали депресивности не разликује се значајно код фармакосензитивних пацијената у зависности од локализације фокуса епилепсије у било којој од три визите.

Табела 49: Скорови на Хамилтоновој скали анксиозности у зависности од локализације фокуса епилепсије код фармакорезистентних пацијената по визитама.

Визита	Локализација епилепсије	Број пацијената	Медијана (опсег међуквартила)	Крускал-Волисов тест	Р вредност
I	Фронтална	16	11,0 (2,0-19,5)	13,660	0,003*
	Темпорална	31	19,0 (12,0-23,0)		
	Окципитална	5	1,0 (0,0-9,0)		
	Паријетална	2	2,5 (2,0-3,0)		
II	Фронтална	16	9,5 (3,0-20,0)	12,873	0,005*
	Темпорална	31	16,5 (12,0-22,0)		
	Окципитална	5	2,0 (0,0-3,0)		
	Паријетална	2	3,0 (3,0-3,0)		
III	Фронтална	16	7,5 (3,5-20,0)	10,422	0,015*
	Темпорална	31	19,0 (14,0-27,0)		
	Окципитална	5	3,0 (3,0-6,0)		
	Паријетална	2	11,0 (3,0-19,0)		

\*- статистички значајно

Вредности скара на Хамилтоновој скали анксиозности значајно се разликују код фармакорезистентних пацијената у зависности од локализације фокуса епилепсије и то у све три визите. Такође, највише скорове у све три визите постигли су пацијенти са темпоралном локализацијом епилептичног фокуса.

Табела 50: Скорови на Бековој скали депресивности у зависности од локализације фокуса епилепсије код фармакорезистентних пацијената по визитама.

Визита	Локализација епилепсије	Број пацијената	Крускал-Волисов тест	Р вредност
I	Фронтална	16	4,411	0,220
	Темпорална	31		
	Окципитална	5		
	Паријетална	2		
II	Фронтална	16	5,340	0,149
	Темпорална	31		
	Окципитална	5		
	Паријетална	2		
III	Фронтална	16	4,789	0,188
	Темпорална	31		
	Окципитална	5		
	Паријетална	2		

Вредности скара на Бековој скали депресивности не разликују се значајно код фармакорезистентних пацијената зависно од локализације фокуса епилепсије у било којој од три визите.

#### 4.11. Фармакорезистентни пацијенти

Од укупно 155 пацијената који су укључени у истраживање њих 103 није адекватно реаговало на примењену терапију и као такви сврстани су у групу фармакорезистентних пацијената. У овој групи пацијената 53 пацијента (51,5%) била су мушког пола, а 50 пацијената (48,5%) женског пола. Фокалну епилепсију имало је 55 пацијената (53,4%), док је генерализовану епилепсију имало 48 пацијената (46,6%).

Табела 51: Класификација пацијената према категоријама степена контроле напада по визитама

Визита	Категорија степена контроле напада <sup>а</sup>					Фридманов тест	Р вредност
	Веома лоша контрола	Лоша контрола	Ретки напади	Добра контрола	Ремисија		
I	40 (38,8)	57 (55,3)	6 (5,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	6,671	0,036*
II	37 (35,9)	61 (59,2)	5 (4,9)	0 (0,0)	0 (0,0)		
III	55 (53,4)	42 (40,8)	6 (5,8)	0 (0,0)	0 (0,0)		

<sup>а</sup> - Вредности у табели приказане су као број пацијената (%);\*- статистички значајно

У Табели 51 може се уочити да нико од пацијената није имао добру контролу епилептичких напада нити био у ремисији у свакој од три визите. Поред тога уочено је да постоји статистички значајна разлика у степену контроле напада по визитама ( $p=0,036$ ). Фридмановим тестом показано је да не постоји статистички значајна разлика у медијанама скорa на Хамилтоновој скали анксиозности по визитама ( $\chi^2=2,901$ ;  $p=0,234$ ). У Табели 52 приказане су медијане скорa на Бековој скали депресивности по визитама.

Табела 52: Медијане скорова на Бековој скали депресивности по визитама.

Визита	Скор на Бековој скали депресивности <sup>а</sup>	Фридманов тест	Р вредност
I	7,0 (1,0-22,0)	8,194	0,017*
II	8,0 (1,0-19,0)		
III	9,0 (3,0-20,0)		

<sup>а</sup> - вредности изражене као медијана (опсег међуквартила); \*- статистички значајно

Фридмановим тестом утврђено је да постоји статистички значајна разлика у медијанама скорa на Бековој скали депресивности по визитама.

Табела 53: Медијане скорова на Монреалској скали за процену когниције по визитама.

Визита	Скор на Монреалској скали за процену когниције <sup>a</sup>	Фридманов тест	Р вредност
I	30,0 (28,0-30,0)	15,434	0,000*
II	30,0 (28,0-30,0)		
III	30,0 (27,0-30,0)		
<sup>a</sup> - вредности изражене као медијана (опсег међуквартила); *- статистички значајно			

Фридмановим тестом утврђено је да постоји статистички значајна разлика у медијанама скорова на Монреалској скали за процену когниције по визитама.

### *Контрола напада и анксиозност*

Корелација између медијана скорова на Хамилтоновој скали анксиозности и степена контроле напада по визитама приказана је у Табели 54.

Табела 54: Корелација између степена контроле напада и скорова на Хамилтоновој скали анксиозности.

Визита	Контрола напада <sup>a</sup>	р вредност
I	0,170	0,087
II	0,152	0,124
III	0,047	0,639
<sup>a</sup> - Изражено као Спирманов коефицијент корелације $\rho$		

Утврђено је да не постоји корелација између степена контроле епилептичких напада и медијана скорова на Хамилтоновој скали анксиозности по визитама код фармакорезистентних пацијената. Ни Хи-квадрат тестом није утврђено постојање статистички значајне разлике када се уместо медијане скорова посматра степен анксиозности. Највећи број пацијената има благу до умерену анксиозност, док се најтежи облик анксиозности уочава код пацијената са веома лошом и лошом контролом болести (Табела 55).

Табела 55: Степен анксиозности према Хамилтоновој скали у зависности од степена контроле напада по визитама

Визита	Степен контроле напада	Степен анксиозности према Хамилтоновој скали <sup>а</sup>				Хи-квадрат тест	р вредност
		Блага	Умерена	Тешка	Веома тешка		
I	Веома лоша	29 (72,5)	10 (25,0)	0 (0,0)	1 (2,5)	6,572	0,160
	Лоша	40 (70,2)	8 (14,0)	0 (0,0)	9 (15,8)		
	Ретки напади	5 (83,3)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)		
	Добра	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
	Ремисија	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
II	Веома лоша	31 (83,8)	5 (13,5)	0 (0,0)	1 (2,7)	4,915	0,555
	Лоша	44 (72,1)	8 (13,1)	1 (1,6)	8 (13,1)		
	Ретки напади	4 (80,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)		
	Добра	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
	Ремисија	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
III	Веома лоша	39 (70,9)	9 (16,4)	2 (3,6)	5 (9,1)	5,642	0,464
	Лоша	26 (63,4)	9 (22,0)	0 (0,0)	6 (14,6)		
	Ретки напади	6 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
	Добра	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
	Ремисија	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		

<sup>а</sup> - вредности изражене као број пацијената (процент у оквиру степена контроле); \*- статистички значајно

На основу података из Табеле 56 може се уочити да скор на Хамилтоновој скали анксиозности и облик ЕЕГ налаза нису повезани.

Табела 56: Повезаност скорa на Хамилтоновој скали анксиозности и ЕЕГ налаза

Визита	ЕЕГ налаз <sup>а</sup>	р вредност
I	8,499	0,075
II	6,648	0,084
III	4,576	0,206

<sup>а</sup> - Вредност Хи-квадрат ( $\chi^2$ ) теста

Табела 57: Скорови на Хамилтоновој скали анксиозности према врсти епилепсије по визитама

Визита	Врста епилепсије	Скор на Хамилтоновој скали анксиозности <sup>а</sup>	Ман-Витнијев У тест	Р вредност
I	Фокалне	13,0 (3,0-21,0)	787,000	0,000*
	Генерализоване	3,0 (1,0-7,0)		
II	Фокалне	13,0 (4,0-21,0)	679,000	0,000*
	Генерализоване	3,0 (1,0-7,0)		
III	Фокалне	17,0 (4,0-21,0)	658,000	0,000*
	Генерализоване	3,0 (0,0-9,0)		

<sup>а</sup>- вредности изражене као медијана (опсег међуквртила); \*- статистички значајно

Постоји значајна повезаност између врсте епилепсије (фокална или генерализована) и медијана скор на Хамилтоновој скали анксиозности и то у све три визите. Треба уочити да су највећу вредност скор у просеку постизали пацијенти са фокалном епилепсијом током треће визите. Такође, пацијенти са фокалном епилепсијом постогли су више вредности скорова на Хамилтоновој скали у односу на пацијенте са генерализованом епилепсијом. Када се уместо скор на Хамилтоновој скали посматра степен анксиозности поново се уочава статистички значајна разлика између пацијената са фокалном епилепсијом и пацијената са генерализованом епилепсијом. Број људи са веома тешким обликом анксиозности је приближно исти у све три визите.

Табела 58: Степен анксиозности према Хамилтоновој скали у зависности од врсте епилепсије по визитама

Визита	Врста епилепсије	Степен анксиозности према Хамилтоновој скали <sup>а</sup>				Хи-квадрат тест	р вредност
		Блага	Умерена	Тешка	Веома тешка		
I	Фокалне	32 (58,2)	17 (30,9)	0 (0,0)	6 (10,9)	13,179	0,001*
	Генерализоване	42 (87,5)	2 (4,2)	0 (0,0)	4 (8,3)		
II	Фокалне	35 (63,6)	12 (21,8)	1 (1,8)	7 (12,7)	12,515	0,006*
	Генерализоване	44 (91,7)	1 (2,1)	0 (0,0)	3 (6,3)		
III	Фокалне	28 (51,9)	16 (29,6)	2 (3,7)	8 (14,8)	18,040	0,000*
	Генерализоване	43 (89,6)	2 (4,2)	0 (0,0)	3 (6,3)		

<sup>а</sup>- вредности изражене као број пацијената (процент у оквиру степена контроле); \*- статистички значајно

### *Контрола напада и депресивност*

Корелација између медијана скорa на Бековој скали депресивности и степена контроле напада по визитама приказана је у Табели 59.

Табела 59: Корелација између степена контроле напада и скорa на Бековој скали депресивности.

Визита	Контрола напада <sup>a</sup>	р вредност
I	-0,078	0,435
II	-0,067	0,501
III	-0,008	0,935

<sup>a</sup>- Изражено као Спирманов коефицијент корелације  $\rho$

Утврђено је да не постоји корелација између степена контроле епилептичких напада и медијана скорa на Бековој скали депресивности по визитама код фармакорезистентних пацијената. Ни Хи-квадрат тестом није утврђено постојање статистички значајне разлике када се уместо медијане скорa посматра степен депресивности. Највећи број пацијената има нормалан налаз или благу депресивност, док се најтежи симптоми депресије уочавају код пацијената са веома лошом и лошом контролом болести (Табела 60).



Табела 60: Степен депресивности према Бековој скали у зависности од степена контроле напада по визитама

Визита	Степен контроле напада	Степен депресивности према Бековој скали <sup>а</sup>				Хи-квадрат тест	р вредност
		Нормалан налаз	Блага	Умерена	Тешка		
I	Веома лоша	18 (45,0)	9 (22,5)	2 (5,0)	11 (27,5)	5,043	0,538
	Лоша	34 (59,6)	9 (15,8)	6 (10,5)	8 (14,0)		
	Ретки напади	3 (50,0)	1 (16,7)	1 (16,7)	1 (16,7)		
	Добра	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
	Ремисија	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
II	Веома лоша	20 (54,1)	5 (13,5)	4 (10,8)	8 (21,6)	6,752	0,344
	Лоша	33 (54,1)	13 (21,3)	10 (16,4)	5 (8,2)		
	Ретки напади	4 (80,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)		
	Добра	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
	Ремисија	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
III	Веома лоша	32 (58,2)	6 (10,9)	8 (14,5)	9 (16,4)	5,352	0,500
	Лоша	21 (50,0)	11 (26,2)	6 (14,3)	4 (9,5)		
	Ретки напади	4 (66,7)	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (16,7)		
	Добра	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
	Ремисија	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		

<sup>а</sup> - вредности изражене као број пацијената (процент у оквиру степена контроле); \* - статистички значајно

На основу података из Табеле 61 може се уочити да скор на Бековој скали депресивности и тежина ЕЕГ налаза нису повезани.

Табела 61: Повезаност скова на Бековој скали и ЕЕГ налаза

Визита	ЕЕГ налаз <sup>а</sup>	р вредност
I	1,003	0,909
II	0,596	0,897
III	1,234	0,745

<sup>а</sup> - Вредност Хи-квадрат ( $\chi^2$ ) теста

Табела 62: Скорови на Бековој скали према врсти епилепсије по визитама

Визита	Врста епилепсије	Скор на Бековој скали депресивности <sup>а</sup>	Ман-Витнијев У тест	Р вредност
I	Фокалне	12,0 (4,0-29,0)	794,000	0,000*
	Генерализоване	2,0 (1,0-12,0)		
II	Фокалне	10,0 (4,0-25,0)	799,500	0,001*
	Генерализоване	3,0 (0,0-12,0)		
III	Фокалне	12,0 (5,0-26,0)	721,500	0,000*
	Генерализоване	3,0 (0,0-12,0)		

<sup>а</sup>- вредности изражене као медијана (опсег међуквртила); \*- статистички значајно

Постоји значајна повезаност између врсте епилепсије (фокална или генерализована) и медијана скор на Бековој скали депресивности и то у све три визите. Треба уочити да су највећу вредност скор у просеку постизали пацијенти са фокалном епилепсијом. Такође, пацијенти са фокалном епилепсијом постогли су више вредности скорова на Бековој скали депресивности у односу на пацијенте са генерализованом епилепсијом. Када се уместо скор на Бековој скали посматра степен депресивности не уочава се статистички значајна разлика између пацијената са фокалном епилепсијом и пацијената са генерализованом епилепсијом иако су вредности тестова значајности ниске ( $p=0,072$ ). Број људи са веома тешким обликом депресије је приближно исти у све три визите.

Табела 63: Степен депресивности на Бековој скали према врсти епилепсије по визитама

Визита	Врста епилепсије	Степен депресивности према Бековој скали <sup>а</sup>				Chi-квadrat тест	Р вредност
		Нормалан налаз	Блага	Умерен а	Тешка		
I	Фокалне	23 (41,8)	12 (21,8)	7 (12,7)	13 (23,6)	6,923	0,074
	Генерализоване	32 (66,7)	7 (14,6)	2 (4,2)	7 (14,6)		
II	Фокалне	23 (41,8)	12 (21,8)	7 (12,7)	13 (23,6)	6,923	0,074
	Генерализоване	32 (66,7)	7 (14,6)	2 (4,2)	7 (14,6)		
III	Фокалне	24 (43,6)	11 (20,0)	10 (18,2)	10 (18,2)	7,009	0,072
	Генерализоване	33 (68,8)	7 (14,6)	4 (8,3)	4 (8,3)		

<sup>а</sup>- вредности изражене као број пацијената (процент у оквиру врсте епилепсије); \*- статистички значајно

### Контрола напада и когниција

Корелација између медијана скорa на Монреалској скали за процену когниције и степена контроле напада по визитама приказана је у Табели 64.

Табела 64: Корелација између степена контроле напада и скорa на Монреалској скали за процену когниције по визитама.

Визита	Контрола напада <sup>a</sup>	р вредност
I	0,213	0,030*
II	0,034	0,731
III	0,033	0,744

<sup>a</sup> - Изражено као Спирманов коефицијент корелације  $\rho$ ; \*- статистички значајно

Утврђено је да корелација између степена контроле епилептичких напада и медијана скорa на Монреалској скали за процену когниције постоји само у првој визити ( $p=0,030$ ). Хи-квадрат тестом није утврђено постојање статистички значајне разлике када се уместо медијане скорa посматра степен когнитивног статуса. Највећи број пацијената има уредан налаз налаз, док се деменција уочава код мањег броја пацијената са веома лошом и лошом контролом болести (Табела 65).

Табела 65: Степен депресивности према Монреалској скали за процену когниције у зависности од степена контроле напада по визитама

Визита	Степен контроле напада	Степен когниције према Монреалској скали процене <sup>а</sup>			Хи-квадрат тест	р вредност
		Уредан налаз	Благи когнитивни поремећај	Деменција		
I	Веома лоша	32 (80,0)	6 (15,0)	2 (5,0)	5,419	0,247
	Лоша	53 (93,0)	2 (3,5)	2 (3,5)		
	Ретки напади	6 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)		
	Добра	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
	Ремисија	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
II	Веома лоша	28 (75,7)	9 (24,3)	0 (0,0)	5,505	0,239
	Лоша	52 (85,2)	6 (9,8)	3 (4,9)		
	Ретки напади	4 (80,0)	1 (20,0)	0 (0,0)		
	Добра	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
	Ремисија	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
III	Веома лоша	40 (72,7)	11 (20,0)	4 (7,3)	2,872	0,580
	Лоша	35 (83,3)	5 (11,9)	2 (4,8)		
	Ретки напади	4 (66,7)	2 (33,3)	0 (0,0)		
	Добра	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
	Ремисија	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		

<sup>а</sup> - вредности изражене као број пацијената (процент у оквиру степена контроле); \* - статистички значајно

На основу података из Табеле 66 може се уочити да скор на Монреалској скали за процену когниције и тежина ЕЕГ налаза нису повезани.

Табела 66: Повезаност скова на Монреалској скали за процену когниције и ЕЕГ налаза по визитама

Визита	ЕЕГ налаз <sup>а</sup>	р вредност
I	1,346	0,854
II	0,867	0,833
III	2,081	0,556

<sup>а</sup> - Вредност Хи-квадрат ( $\chi^2$ ) теста

Табела 67: Скорови на Монреалској скали за процену когниције према врсти епилепсије по визитама

Визита	Врста епилепсије	Ман-Витнијев У тест	Р вредност
I	Фокалне	1234,500	0,524
	Генерализоване		
II	Фокалне	1283,500	0,794
	Генерализоване		
III	Фокалне	1302,500	0,901
	Генерализоване		

<sup>a</sup> - вредности изражене као медијана (опсег међуквартила); \*- статистички значајно

Табела 68: Когнитивни статус према врсти епилепсије по визитама

Визита	Врста епилепсије	Степен когниције према Монреалској скали процене <sup>a</sup>			Хи-квадрат тест	р вредност
		Уредан налаз	Благог когнитивни поремећај	Деменција		
I	Фокалне	48 (87,3)	3 (5,5)	4 (7,3)	4,319	0,115
	Генерализоване	43 (89,6)	5 (10,4)	0 (0,0)		
II	Фокалне	45 (81,8)	7 (12,7)	3 (5,5)	3,218	0,200
	Генерализоване	39 (81,3)	9 (18,8)	0 (0,0)		
III	Фокалне	42 (76,4)	9 (16,4)	4 (7,3)	0,510	0,775
	Генерализоване	37 (77,1)	9 (18,8)	2 (4,2)		

<sup>a</sup> - вредности изражене као број пацијената (процент у оквиру степена контроле); \*- статистички значајно

Није утврђено постојање статистички значајне разлике између медијана скорова на Монреалској скали за процену когниције (Табела 67) или когнитивног статуса (Табела 68) у зависности од врсте епилепсије.

### Контрола напада

Табела 69: Степен контроле напада у односу на врсту епилепсије по визитама

Визита	Врста епилепсије	Степен контроле напада <sup>a</sup>			Хи-квадрат тест	р вредност
		Веома лоша	Лоша	Ретки напади		
I	Фокалне	20 (36,4)	32 (58,2)	3 (5,5)	0,386	0,825
	Генерализоване	20 (41,7)	25 (52,1)	3 (6,3)		
II	Фокалне	17 (30,9)	38 (69,1)	0 (0,0)	8,495	0,014*
	Генерализоване	20 (41,7)	23 (47,9)	5 (10,4)		
III	Фокалне	24 (43,6)	30 (54,5)	1 (1,8)	10,846	0,004*
	Генерализоване	31 (64,6)	12 (25,0)	5 (10,4)		

<sup>a</sup> - вредности изражене као број пацијената (процент у оквиру степена контроле); \*- статистички значајно

Степен контроле напада се значајно разликује код пацијената са фокалном и код пацијената са генерализованом епилепсијом и то у другој и у трећој визити, док у првој визити та разлика није статистички значајна.

### ЕЕГ налаз

Табела 70: Облик ЕЕГ налаза у односу на врсту епилепсије по визитама

Визита	Врста епилепсије	Степен контроле напада <sup>а</sup>				Хи-квадрат тест	р вредност
		Уредан налаз	НС	НЕФИ	ЕФИ		
I	Фокалне	19 (34,5)	21 (38,2)	6 (10,9)	9 (16,4)	8,011	0,091
	Генерализоване	14 (29,2)	11 (22,9)	14 (29,2)	9 (18,8)		
II	Фокалне	15 (27,3)	22 (40,0)	14 (25,5)	4 (7,3)	9,786	0,020*
	Генерализоване	14 (29,2)	7 (14,6)	18 (37,5)	9 (18,8)		
III	Фокалне	14 (25,5)	17 (30,9)	14 (25,5)	10 (18,2)	12,591	0,006*
	Генерализоване	14 (29,2)	2 (4,2)	18 (37,5)	14 (29,2)		

<sup>а</sup> - вредности изражене као број пацијената (процент у оквиру степена контроле); \*- статистички значајно; НС – Неспецифичан налаз; НЕФИ – Неепилептиформно измењен налаз; ЕФИ – Епилептиформно измењен налаз

Облик ЕЕГ налаза се значајно разликује код фармакорезистентних пацијената са фокалном и генерализованом епилепсијом и то током друге и треће визите

*Нежељена дејства антиепилептика код фармакорезистентних пацијената*

Појава нежељених дејстава антиепилептика код фармакорезистентних пацијената у зависности од врсте епилепсије приказана је у Табели 71.

Табела 71: Појава нежељених дејстава антиепилептика у зависности од врсте епилепсије.

Нежељена дејства антиепилептика	Присуство	Врста епилепсије <sup>a</sup>		Хи-квадрат тест	p вредност
		Фокална	Генерализована		
Вртоглавица	Нема	54 (98,2)	47 (97,9)	0,009	0,923
	Има	1 (1,8)	1 (2,1)		
Поспаност	Нема	51 (92,7)	46 (95,8)	0,451	0,502
	Има	4 (7,3)	2 (4,2)		
Заборавност	Нема	55 (100)	48 (100)	Није могуће применити	
	Има	0 (0,0)	0 (0,0)		
Нестабилност	Нема	52 (94,5)	48 (100)	2,697	0,101
	Има	3 (5,5)	0 (0,0)		
Гастроинтестиналне тегобе	Нема	55 (100)	46 (95,8)	2,337	0,126
	Има	0 (0,0)	2 (4,2)		
Ерекtilна дисфункција	Нема	53 (96,4)	46 (95,8)	0,019	0,889
	Има	2 (3,6)	2 (4,2)		
Гојазност	Нема	53 (96,4)	44 (91,7)	1,031	0,310
	Има	2 (3,6)	4 (8,3)		
Полицистични јајници	Нема	52 (94,5)	48 (100)	2,697	0,101
	Има	3 (5,5)	0 (0,0)		
Сва нежељена дејства	Нема	41 (74,5)	36 (75,0)	0,003	0,958
	Има	14 (25,5)	12 (25,0)		

<sup>a</sup> - вредности изражене као број (%)

Хи-квадрат тестом није уочено постојање статистички значајне разлике у појави нежељених дејстава антиепилептика и типа епилепсије (фокална или генерализована), али иста погоршавају тј повећавају учесталост анксиозности, депресије и когнитивног статуса код пацијената са епилепсијом. Укупан број пацијената за овај део истраживања био је 103.

Табела 72: Корелација појаве симптома анксиозности, депресије и когнитивног статуса са степеном контроле напада код пацијената са фармакорезистентном епилепсијом по визитама

Визита	Варијабла	Контрола напада <sup>а</sup>	Р вредност
I	Анксиозност	0,170	0,087
	Депресивност	-0,078	0,435
	Когниција	0,213	0,030*
II	Анксиозност	0,152	0,124
	Депресивност	-0,067	0,501
	Когниција	0,034	0,731
III	Анксиозност	0,047	0,639
	Депресивност	-0,008	0,935
	Когниција	0,033	0,744

<sup>а</sup>- Изражено као Спирманов коефицијент корелације  $\rho$ ; \*- статистички значајно

Табела 73: Корелација појаве симптома анксиозности, депресије и когнитивног статуса са степеном контроле напада код пацијената са фармакосензитивном епилепсијом по визитама

Визита	Варијабла	Контрола напада <sup>а</sup>	Р вредност
I	Анксиозност	-0,501	0,000*
	Депресивност	-0,262	0,061
	Когниција	0,136	0,337
II	Анксиозност	-0,318	0,022*
	Депресивност	-0,297	0,032*
	Когниција	0,397	0,004*
III	Анксиозност	-0,328	0,018*
	Депресивност	-0,389	0,004*
	Когниција	0,348	0,011*

<sup>а</sup>- Изражено као Спирманов коефицијент корелације  $\rho$ ; \*- статистички значајно

Чешћи и тежи напади повећавају интензитет менталних поремећаја код пацијената са фармакосензитивном епилепсијом (Табела 73) што није случај са фармакорезистентном епилепсијом (Табела 72).



#### 4.12. Контрола напада и одговор на терапију

Табела 74: Степен контроле напада у зависности од одговора на терапију по визитама

Визита	Степен контроле напада	Одговор на терапију <sup>а</sup>		Хи-квадрат тест	р вредност
		Фармакосензитивни	Фармакорезистентни		
I	Веома лоша	0 (0,0)	40 (38,8)	136,585	0,000*
	Лоша	0 (0,0)	57 (55,3)		
	Ретки напади	13 (25,0)	6 (5,8)		
	Добра	20 (38,5)	0 (0,0)		
	Ремисија	19 (36,5)	0 (0,0)		
II	Веома лоша	0 (0,0)	37 (35,9)	134,061	0,000*
	Лоша	1 (1,9)	61 (59,2)		
	Ретки напади	14 (26,9)	5 (4,9)		
	Добра	19 (36,5)	0 (0,0)		
	Ремисија	18 (34,6)	0 (0,0)		
III	Веома лоша	0 (0,0)	55 (53,4)	126,863	0,000*
	Лоша	2 (3,8)	42 (40,8)		
	Ретки напади	16 (30,8)	6 (5,8)		
	Добра	19 (36,5)	0 (0,0)		
	Ремисија	15 (28,8)	0 (0,0)		

<sup>а</sup> - вредности изражене као број пацијената (процент у оквиру одговора на терапију); \*- статистички значајно

Хи-квадрат тестом утврђено је да постоји статистички значајна разлика у степену контроле напада код пацијената са фармакосензитивном и фармакорезистентном епилепсијом и то у све три визите. Јасно се уочава и то да код фармакорезистентом епилепсијом нема оних са добром контролом напада и ремисијом као и да код фармакосензитивних пацијената нема оних са веома лошом контролом напада.

#### 4.13. Резултати корелација и мултипле регресионе анализе за депресију на визити 5

Утврђена је статистички значајна слаба, негативна корелација између степена депресивности и пола ( $r=-0,2$ ,  $p=0,028$ ) на штету женског пола а позитивна корелација између степена депресивности и одговора на терапију (фармакосензитивни или фармакорезистентни ( $r=0,5$  ;  $p=0,000$ )). Фармакорезистентни пацијенти су имали већи степен депресивности. Такође је утврђена позитивна слаба корелација између степена депресивности и врсте епилепсије, (генерализована/фокална) ( $r=0,2$  ;  $p=0,007$ ) и позитивна, слаба корелација између степена депресивности и налаза на ЕЕГу ( $r=0,2$  ;  $p=0,012$ ). Постоји и позитивна корелација између степена депресивности и Мока скорa ( $r=0,4$  ;  $p=0,001$ ). Већи МоКА скор је водио ка већем степену депресивности.

Мултипла регресиона анализа је показала да су пол и врста епилепсије према терапијском одговору (фармакосензитивна или фармакорезистентна) значајни предиктори BDI скорa ( $F(7/82)=3,130$ ,  $p=0,006$ ,  $R^2=0.226$ ,  $Adjusted\ R=0.154$ ), (Табела 75).

Табела 75. Предиктивне вредности демографских и клиничких параметара на BDI скор

<b>Зависна варијабла</b>	<b>Предиктор</b>	<b>B</b>	<b>SE</b>	<b><math>\beta</math></b>	<b>T</b>	<b>p</b>
<b>BDI скор</b>	Пол	-5,825	2,699	-0,221	-2,158	<b>0,034</b>
	Године живота	0,006	0,108	0,006	0,055	<b>0,956</b>
	Одговор на терапију	11,175	3,825	0,401	3,402	<b>0,001</b>
	Трајање болести	0,180	0,205	0,102	0,879	<b>0,382</b>
	Тип епилепсије	-1,153	1,665	-0,071	-0,693	<b>0,491</b>
	ЕЕГ налаз 18 месец	0,424	1,267	0,037	0,335	<b>0,739</b>
	МоКА скор 18 месец	0,019	0,589	0,004	0,031	<b>0,975</b>

BDI-Бекова скала депресивности, МоКА- Монреал скала когниције, ЕЕГ-електроенцефалографија

\*Мултипла регресиона анализа  $p < 0,05$

#### 4.22. Социодемографски и клинички параметри који утичу на појаву депресивности

На првој визити 37 испитаника (23,9%) има депресивност. На визити после 12 месеци, 40 испитаника (25,8%) има депресивност. На визити после 18 месеци, 45 испитаника (29%) има депресивност. Бинарна логистичка регресија на првој визити је показала да пол и године живота утичу на настанак депресивности ( $\chi^2 (8/152) = 28,475, p = 0.000$ ), (Табела 76).

Табела 76. Утицај демографских и клиничких карактеристика на појаву депресивности

Зависна варијабла	Независна варијабла	Wald	Број степени слободе	Количник вероватноће	95% интервал поверења	P*
BDI скор Визита 1	пол	5,334	1	1,384	1,233-12,911	<b>0,021</b>
	Године живота	4,001	1	-0,052	0,903-0,999	<b>0,045</b>
	Одговор на терапију	0,629	1	-1,130	0,020-5,266	<b>0,428</b>
	Трајање болести	0,768	1	-0,033	0,900-1,041	<b>0,381</b>
	Тип епилепсије	0,110	1	0,115	0,569-2,212	<b>0,740</b>
	Контрола напада 18 месец	2,426	1	0,792	0,815-5,994	<b>0,119</b>
	МоСа скор 18 месец	0,352	1	-0,080	0,710-1,201	<b>0,553</b>
	ЕЕГ налаз 18 месец	0,003	1	0,016	0,568-1,819	<b>0,957</b>
	МоКА скор 18 месец	0,179	1	-0,070	0,676-1,287	<b>0,672</b>

МоСа- Монреал скала когниције, ЕЕГ-електроенцефалографија, BDI-Бекова скала депресивности

\*Бинарна логистичка регресија  $p < 0,05$

Бинарна логистичка регресија на визити 4 након 12 месеци је показала да контрола напада, МоКА скор и HAS скор имају значаја на настанак депресије ( $\chi^2$  (4/152) =27,304,  $p=0.000$ ) али и тип епилепсије према терапијском одговору (сензитивна/резистентна) значајно утиче на настанак депресивности ( $\chi^2$  (3/152) =14,224,  $p=0.003$ ), (Табела 77).

Табела 77. Утицај демографских и клиничких карактеристика на појаву депресивности

Зависна варијабла	Независна варијабла	Wald	Број степени слободе	Количник вероватноће	95% интервал поверења	P*
<b>BDI скор Визита 4</b>	пол	2,283	1	0,564	0,846-3,654	<b>0,131</b>
	Године живота	0,250	1	-0,0062	0,969-1,019	<b>0,617</b>
	Одговор на терапију	9,405	1	-2,055	0,034-0,476	<b>0,002</b>
	Трајање болести	0,763	1	-0,027	0,918-1,034	<b>0,382</b>
	Тип епилепсије	0,168	1	-0,122	0,495-1,585	<b>0,682</b>
	Контрола напада 18 месец	4,697	1	0,481	1,047-2,498	<b>0,030</b>
	ЕЕГ налаз 18 месец	0,000	1	0,004	0,702-1,434	<b>0,984</b>
	МоСА скор 18 месец	3,621	1	0,164	0,995-1,396	<b>0,057</b>
	HAS скор 12 месец	6,358	1	-0,040	0,931-0,991	<b>0,012</b>

HAS-Хамилтонова скала анксиозности, МоСА- Монреал скала когниције, ЕЕГ- електроенцефалографија, BDI-Бекова скала депресивности, \*Бинарна логистичка регресија  $p<0,05$

Бинарна логистичка регресија на визити 5 након 18 месеци је показала да пол и врста епилепсије према терапијском одговору (фармакосензитивност/фармакорезистентност) као и контрола напада и HAS скор ( $\chi^2 (4/152) = 46,071$   $p=0.000$ ) значајно утичу на настанак депресивности (Табела 78).

Табела 78. Утицај демографских и клиничких карактеристика на појаву депресивности

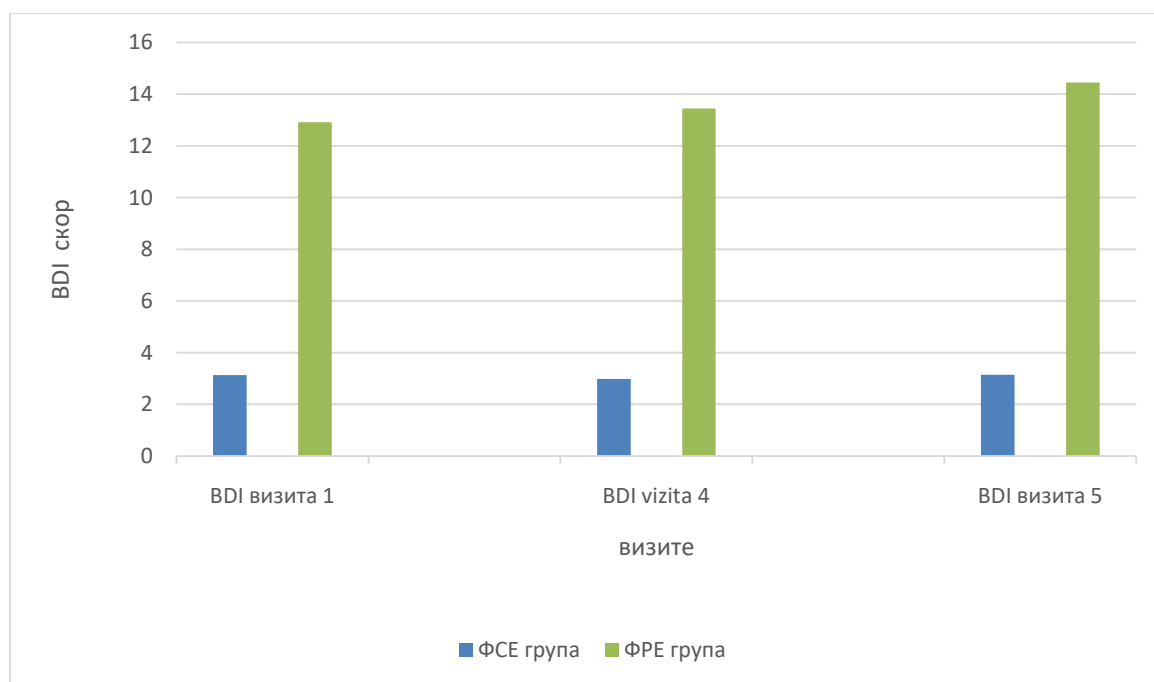
Зависна варијабла	Независна варијабла	Wald	Број степени слободе	Количник вероватноће	95% интервал Поверења	P*
<b>BDI скор Визита 5</b>	пол	5,409	1	0,851	1,143-4,801	<b>0,020</b>
	Године живота	0,033	1	-0,002	0,973-1,023	<b>0,855</b>
	Одговор на терапију	10,503	1	-3,421	0,004-0,259	<b>0,001</b>
	Трајање болести	0,001	1	-0,001	0,942-1,064	<b>0,978</b>
	Тип епилепсије	0,109	1	0,102	0,605-2,024	<b>0,742</b>
	Контрола напада 18 месец	13,114	1	1,153	1,697-5,908	<b>0,000</b>
	HAS скор 18 месец	3,861	1	-0,028	0,946-1,000	<b>0,049</b>
	ЕЕГ налаз 18 месец	0,403	1	-0,121	0,609-1,288	<b>0,526</b>
	МоКА скор 18 месец	1,450	1	0,093	0,943-1,278	<b>0,697</b>

HAS-Хамилтонова скала анксиозности, МоКА- Монреал скала когниције, ЕЕГ-електроенцефалографија  
BDI-Бекова скала депресивности , \*Бинарна логистичка регресија  $p<0,05$

#### 4.23. Разлике у BDI скору између пацијената са фармакосензитивном и фармакорезистентном епилепсијом након 12 и 18 месеци праћења

Фридманов тест је показао значајно виши BDI скор након 12 и 18 месеци од почетка праћења ( $9.63 \pm 12.89$  vs.  $12.94 \pm 14.15$  vs.  $15.66 \pm 13.21$ ; Chi Square (2/155) = 10.694,  $p=0.005$ ). Пацијенти са фармакорезистентном епилепсијом (ФРЕ) имају статистички значајно виши BDI скор него пацијенти са фармакосензитивном (ФСЕ) епилепсијом на првој визити ( $3.13 \pm 3.49$  vs.  $12.91 \pm 14.57$ ,  $p=0.000$ ), после 12 месеци ( $2.98 \pm 3.62$  vs.  $13.45 \pm 14.97$ ,  $p=0.000$ ) и после 18 месеци праћења ( $3.15 \pm 3.67$  vs.  $14.45 \pm 13.21$ ,  $p=0.000$ ), (Фигура 1).

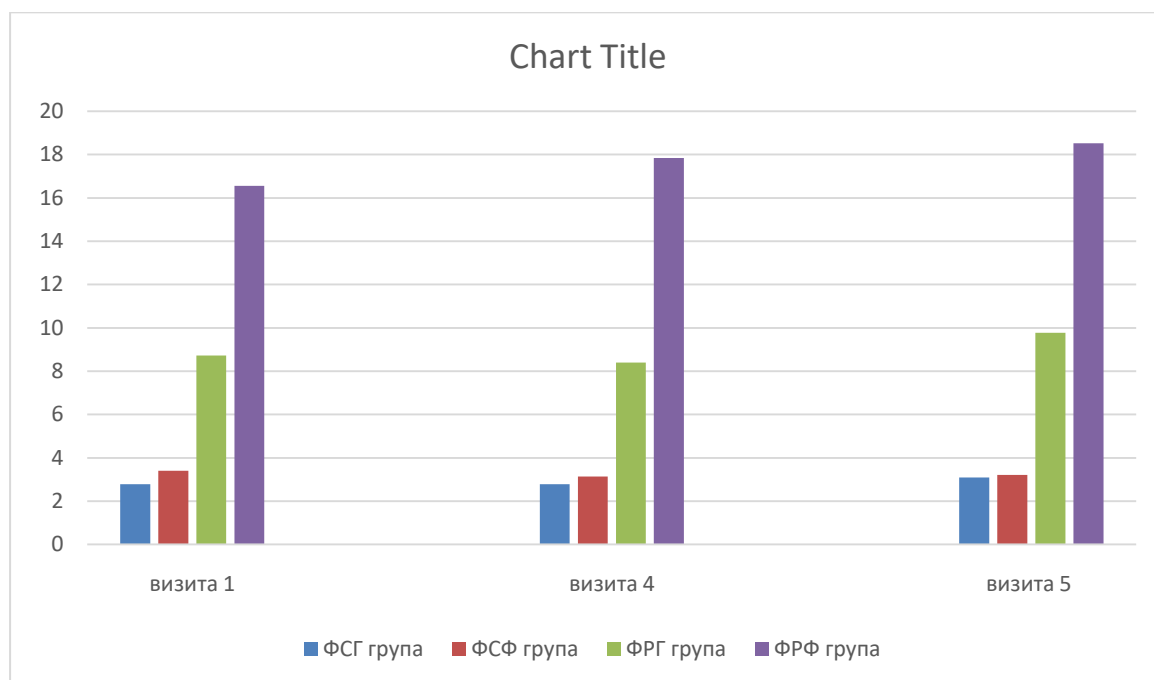
Фигура 1. BDI скор код пацијената са фармакосензитивном и фармакорезистентном епилепсијом



Утврдили смо такође да статистички значајан проценат BDI skora варира код пацијената са фармакосензитивном генерализованим епилепсијом (ФСГ), фармакорезистентном генерализованом епилепсијом (ФРГ), фармакосензитивном фокалном (ФСФ) и фармакорезистентном фокалном епилепсијом (ФРФ). На првој визити пацијенти са фармакорезистентном фокалном епилепсијом имају виши BDI скор него пацијенти са фармакосензитивном фокалном ( $16,56 \pm 15,27$  vs.  $3,41 \pm 3,85$ ,  $p=0,000$ ). На визити после 12 месеци, пацијенти са фармакорезистентном фокалном епилепсијом имају виши BDI скор него пацијенти са фармакосензитивном фокалном ( $17,85 \pm 16,12$  vs.  $3,14 \pm 4,05$ ,  $p=0,000$ ). Ова група има највећи степен депресивности, значајно се разликују и од фармакосензитивне генерализоване епилепсије и од фармакорезистентне генерализоване епилепсије. Не постоји разлика између фармакосензитивне генерализоване и фармакорезистентне генерализоване. На визити после 18 месеци, пацијенти са фармакорезистентном фокалном епилепсијом имају виши BDI скор него пацијенти са фармакосензитивном фокалном ( $18,53 \pm 15,70$  vs.  $3,21 \pm 3,96$ ,  $p=0,000$ ). Ова група има највећи степен депресивности, значајно се разликују и од фармакосензитивне генерализоване епилепсије и од фармакорезистентне генерализоване епилепсије. Не постоји разлика између фармакосензитивне генерализоване и фармакорезистентне генерализоване епилепсије (Фигура 2).



Фигура 2. BDI скор у различитим групама епилепсије



#### 4.24. Резултати корелација и мултипле регресионе анализе за анксиозност на визити 5

За разлику од процене депресивности, утврђена је позитивна корелација између степена анксиозности и одговора на терапију тј. да ли су фармакосензитивна или фармакорезистентна - више утиче на појаву анксиозности ( $r=0,40$  ;  $p=0,000$ ). Постоји позитивна корелација између степена анксиозности и типа епилепсије (генерализована/фокална) ( $r=0,30$  ;  $p=0,001$ ) и позитивна, слаба корелација између степена анксиозности и дужине трајања болести ( $r=0,30$  ;  $p=0,000$ ). Дуже трајање болести је водило ка већој анксиозности. Показана је позитивна корелација између

степену анксиозности и да ли пацијенти имају фармакосензитивну/фармакорезистентну форму епилепсије, тј генерализовану/фокалну, ( $r=0,50$  ;  $p=0,000$ ). Већа контрола напада је доводила до мањег степена анксиозности, (негативна корелација између степена анксиозности и контроле напада ( $r= -0,40$  ;  $p=0,000$ )). Постоји позитивна слаба корелација између степена анксиозности и степена депресивности ( $r= 0,40$  ;  $p=0,000$ ) и слаба негативна корелација између степена анксиозности и степена когнитивног оштећења (МоСА скор) ( $r= -0,20$  ;  $p=0,024$ ).

Мултипла регресиона анализа је показала да су тип епилепсије према терапијском одговору (фармакосензитивна или фармакорезистентна), дужина трајања болести, тип епилепсије према локализацији (фронтална, темпорална итд) као и степен депресивности (BDI скор) значајни предиктори степена анксиозности HAS скорa ( $F(9/82)=4,590$ ,  $p=0,000$ ,  $R^2=0.361$ ,  $Adjusted\ R=0.283$ ), (Табела 79).

Табела 79. Предиктивне вредности демографских и клиничких параметара на HAS скор

Зависна варијабла	Предиктор	B	SE	$\beta$	T	p
HAS скор	пол	0,379	2,668	-0,014	0,142	<b>0,888</b>
	Године живота	-0,160	0,105	-0,163	-1,530	<b>0,130</b>
	Одговор на терапију	13,369	6,644	0,460	2,012	<b>0,048</b>
	Трајање болести	0,607	0,199	0,330	3,048	<b>0,003</b>
	Тип епилепсије	-3,122	1,620	-0,185	-1,927	<b>0,058</b>
	Контрола напада 18 месец	1,034	2,219	0,104	0,466	<b>0,642</b>
	BDI скор 18 месец	0,214	0,112	0,206	1,917	<b>0,059</b>

	ЕЕГ налаз 18 месец	-1,239	1,221	-0,103	-1,014	<b>0,314</b>
	МоСА скор 18 месец	0,222	0,567	0,043	0,391	<b>0,697</b>

HAS-Хамилтонова скала анксиозности, МоСА- Монреал скала когниције, ЕЕГ-електроенцефалографија  
BDI-Бекова скала депресивности, \*Мултипла регресиона анализа  $p < 0,05$

#### 4.25. Социодемографски и клинички параметри који утичу на појаву анксиозности

На првој визити, 29 пацијената (18,2%) има анксиозност. На визити након 12 месеци, 36 пацијената (22,6%) има анксиозност а на визити након 18 месеци, 44 пацијената тј. 27,7% има анксиозност. Резултати бинарне логистичке регресије на првој визити су показали да налаз на ЕЕГ- у утиче на настанак анксиозности ( $\chi^2 (9/151) = 42,870$ ,  $p = 0.000$ ), (Табела 80).

Табела 80. Утицај демографских и клиничких карактеристика на појаву анксиозности

Зависна варијабла	Независна варијабла	Wald	Број степени слободе	Количник вероватноће	95% интервал поверења	P*
<b>HAS скор Визита 1</b>	пол	0,304	1	-0,427	0,143-2,973	<b>0,581</b>
	Године живота	0,369	1	0,022	0,952-1,097	<b>0,543</b>
	Одговор на терапију	0,000	1	-19,025	0,000-0,000	<b>0,998</b>
	Трајање болести	3,294	1	-0,083	0,841-1,007	<b>0,070</b>
	Тип епилепсије	0,989	1	0,470	0,634-4,040	<b>0,320</b>
	Контрола напада 18 месец	1,730	1	0,836	0,664-8,014	<b>0,188</b>

	BDI скор 18 месец	2,7	1	-0,048	0,889-1,009	<b>0,100</b>
	ЕЕГ налаз 18 месец	3,826	1	0,716	0,999-4,192	<b>0,050</b>
	МоСА скор 18 месец	0,179	1	-0,070	0,676-1,287	<b>0,672</b>

HAS-Хамилтонова скала анксиозности, МоСА- Монреал скала когниције, ЕЕГ-електроенцефалографија  
BDI-Бекова скала депресивности , \*Бинарна логистичка регресија  $p < 0,05$

Бинарна логистичка регресија на визити 4 након 12 месеци је показала да врста епилепсије према терапијском одговору (фармакосензитивност/фармакорезистентност), дужина трајања болести, и тип епилепсије значајно утичу на настанак анксиозности ( $\chi^2 (9/151) = 49,286, p = 0.000$ ), (Табела 81).

Табела 81. Утицај демографских и клиничких карактеристика на појаву анксиозности

Зависна варијабла	Независна варијабла	Wald	Број степени слободе	Количник вероватноће	95% интервал поверења	P*
<b>HAS скор Визита 4</b>	пол	4,179	1	-1,738	0,033-0,931	<b>0,041</b>
	Године живота	0,445	1	0,022	0,958-1,090	<b>0,505</b>
	Одговор на терапију	6,738	1	-5,169	0,000-0,282	<b>0,009</b>
	Трајање болести	6,064	1	-0,126	0,798-0,975	<b>0,014</b>
	Тип епилепсије	3,780	1	-1,021	0,992-7,763	<b>0,052</b>
	Контрола напада 18 месец	1,166	1	-0,674	0,150-1,732	<b>0,280</b>
	ЕЕГ налаз 18 месец	0,016	1	00,045	0,522-2,094	<b>0,900</b>
	МоСА скор 18 месец	2,526	1	0,258	0,941-1,781	<b>0,112</b>

	BDI скор 18 месец	2,994	1	-0,052	0,895-1,007	<b>0,084</b>
--	----------------------	-------	---	--------	-------------	--------------

HAS-Хамилтонова скала анксиозности, MoCA- Монреал скала когниције, EEG-електроенцефалографија  
BDI-Бекова скала депресивности , \*Бинарна логистичка регресија  $p < 0,05$

Бинарна логистичка регресија на визити 5 након 18 месеци је показала да врста епилепсије према терапијском одговору (фармакосензитивност/фармакорезистентност) и дужина трајања болести значајно утичу на настанак анксиозности ( $\chi^2 (9/151) = 50,915$   $p = 0.000$ ), (Табела 82).

Табела 82. Утицај демографских и клиничких карактеристика на појаву анксиозности

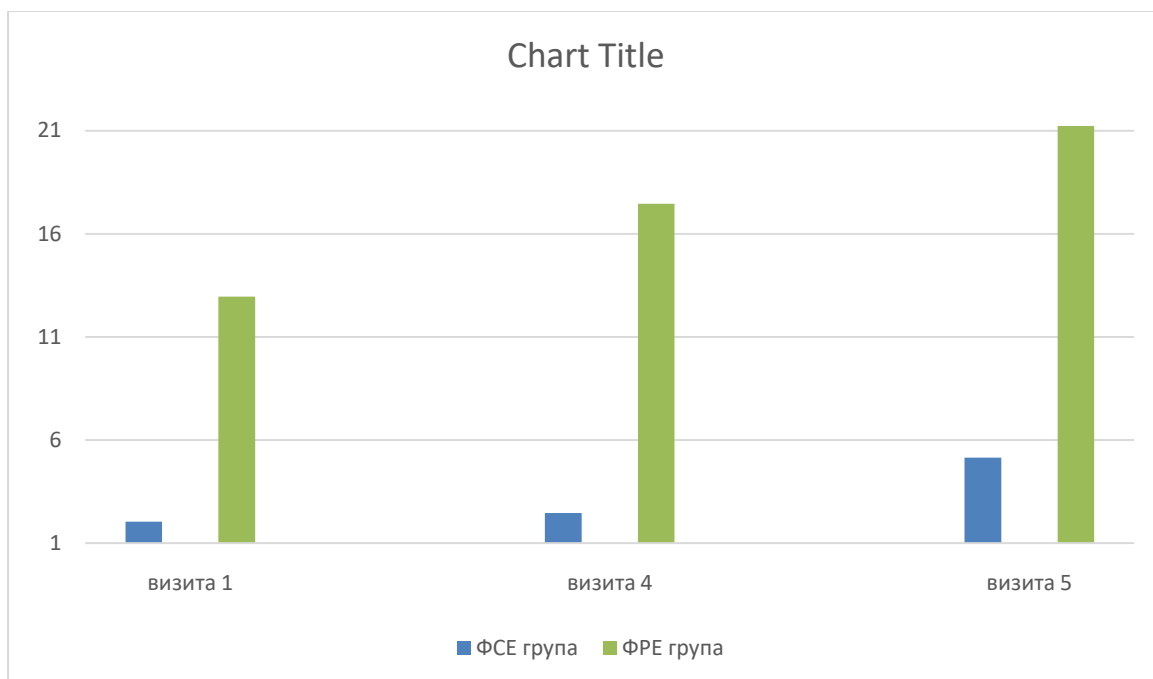
Зависна варијабла	Независна варијабла	Wald	Број степени слободе	Количник вероватноће	95% интервал поверења	P*
<b>HAS скор Визита 5</b>	пол	0,002	1	-0,032	0,239-3,930	<b>0,888</b>
	Године живота	0,199	1	-0,014	0,925-1,050	<b>0,130</b>
	Одговор на терапију	7,250	1	-5,131	0,000-0,248	<b>0,048</b>
	Трајање болести	6,980	1	-0,139	0,785-9,965	<b>0,003</b>
	Тип епилепсије	2,052	1	0,588	0,805-4,028	<b>0,058</b>
	Контрола напада 18 месец	0,308	1	-0,336	0,218-2,341	<b>0,642</b>
	BDI скор 18 месец	0,522	1	-0,019	0,931-1,034	<b>0,059</b>
	EEG налаз 18 месец	0,018	1	-0,045	0,498-1,834	<b>0,314</b>
	MoCA скор 18 месец	0,408	1	0,100	0,813-1,502	<b>0,697</b>

HAS-Хамилтонова скала анксиозности, МоСА- Монреал скала когниције, ЕЕГ-електроенцефалографија  
BDI-Бекова скала депресивности, \*Бинарна логистичка регресија  $p < 0,05$

#### **4.26. Разлике у HAS скору између пацијената са фармакосензитивном и фармакорезистентном епилепсијом након 12 и 18 месеци праћења**

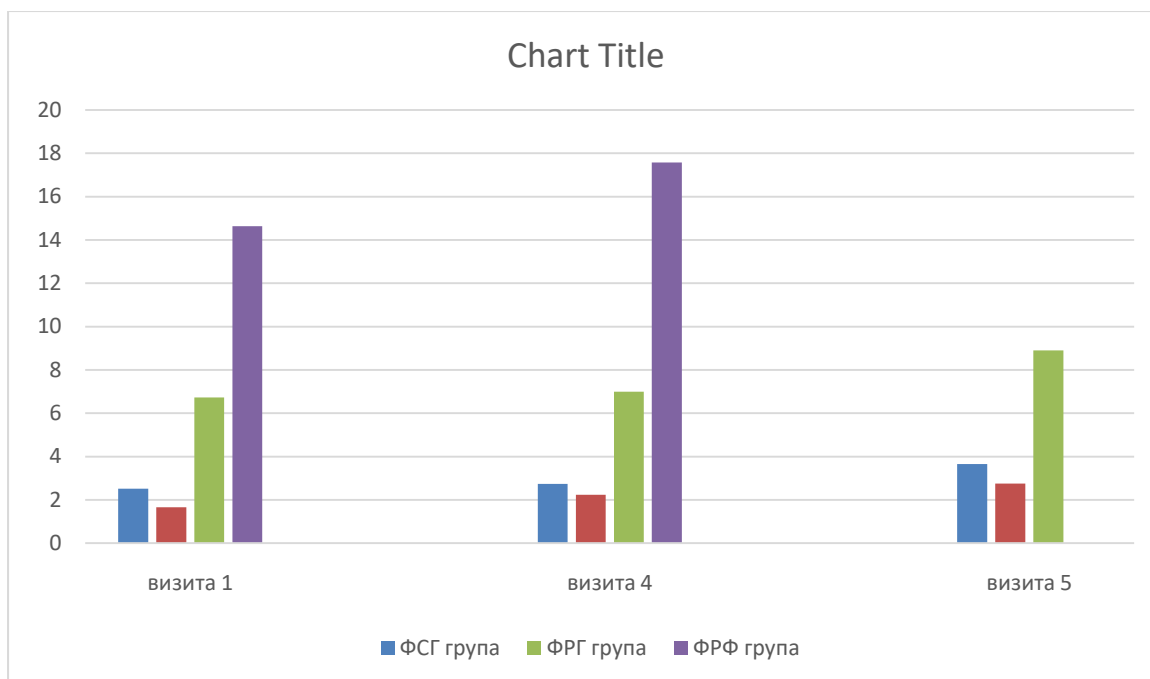
Фридманов тест је показао значајно виши HAS скор након 12 и 18 месеци од почетка праћења ( $17.96 \pm 10.32$  vs.  $19.23 \pm 12.05$  vs.  $21.23 \pm 13.75$ ; Chi Square (2/155) = 75.220,  $p = 0.000$ ). Пацијенти са фармакорезистентном фокалном епилепсијом имају статистички значајно виши HAS скор него пацијенти са фармакосензитивном на првој визити ( $2.04 \pm 3.34$  vs.  $12.95 \pm 11.33$ ,  $p = 0.000$ ), после 12 месеци ( $2.46 \pm 4.24$  vs.  $17.45 \pm 13.23$ ,  $p = 0.000$ ) и после 18 месеци праћења ( $5.15 \pm 5.07$  vs.  $21.23 \pm 13.75$ ,  $p = 0.000$ ), (Фигура 3).

Фигура 3. HAS скор код пацијената са фармакосензитивном и фармакорезистентном епилепсијом



На првој визити пацијенти са фармакорезистентном фокалном епилепсијом имају виши HAS скор него пацијенти са фармакосензитивном фокалном ( $14,64 \pm 11,69$  vs.  $1,66 \pm 3,03$ ,  $p=0,000$ ). На визити после 12 месеци, пацијенти са фармакорезистентном фокалном епилепсијом имају виши HAS скор него пацијенти са фармакосензитивном фокалном ( $17,58 \pm 13,87$  vs.  $2,24 \pm 4,61$ ,  $p=0,000$ ). Ова група има највећи степен анксиозности, значајно се разликују и од фармакосензитивне генерализоване и фармакорезистентне генерализоване. Не постоји разлика између задње 2 врсте епилепсије. На визити после 18 месеци, пацијенти са фармакорезистентном фокалном епилепсијом имају виши HAS скор него пацијенти са фармакосензитивном фокалном ( $20,89 \pm 15,35$  vs.  $2,76 \pm 5,22$ ,  $p=0,000$ ). Ова група има највећи степен анксиозности, значајно се разликују и од фармакосензитивне генерализоване и фармакорезистентне генерализоване. Не постоји разлика између задње 2 врсте епилепсије, (фигура 4).

Фигура 4. HAS скор у различитим групама епилепсије



#### 4.27. Резултати корелација и мултипле регресионе анализе за когницију на визити 5

Утврђена је значајна, али слаба негативна корелација између трајања болести и МоСА скора ( $p = 0,005$ ,  $r = -0,2$ ). Даље, примећена је значајна позитивна корелација између контроле напада и процене МоСА ( $p = 0,000$ ,  $r = 0,50$ ). Утврђена је статистички значајна позитивна корелација између МоСА и ЕЕГ резултата ( $p = 0,000$ ,  $r = 0,40$ ). Није утврђена статистички значајна корелација између МоСА скора и пола ( $p = 0,903$ ) и старости ( $p = 0,266$ ).

Резултати мултипле регресионе анализе су показали да су трајање болести, одговор на терапију ( $F(2/150) = 22.733$ ,  $p = 0.000$ ,  $R^2 = 0.235$ , прилагођено  $P = 0.225$ )



као степен контроле напада и тежина ЕЕГ налаза ( $\Phi (3/154) = 14.370$ ,  $\pi = 0.000$ ,  $P^2 = 0.222$ , прилагођено  $P = 0.207$ ) значајни предиктори за процену МоСА (Табела 83).

Табела 83. Предиктивне вредности демографских и клиничких параметара на МоСА скор

Зависна варијабла	Предиктор	B	SE	$\beta$	T	p
МоКА скор	ЕЕГ налаз	-0,401	0,17	-0,173	-2,311	<b>0,022</b>
	Контрола напада	0,518	0,21	0,270	2,418	<b>0,017</b>
	Одговор на терапију	-2,397	0,4005	0,428	-5,941	<b>0,000</b>
	Трајање болести	-0,073	0,020	0,205	-2,846	<b>0,005</b>

ЕЕГ-електроенцефалографија \*  $p < 0,05$

На почетку, когнитивно оштећење је примећено у 12 пацијената (7,7%), након 12 месеци код 35 пацијената (22,6%) и после 18 месеци код 46 пацијената (29,7%). Анализе бинарне логистичке регресије са подацима на основној линији показале су да је степен контроле нападаја значајно повезан са присуством когнитивног оштећења ( $\chi^2 (3/151) = 13.999$ ,  $\pi = 0.000$ ). Друга анализа која је извршена коришћењем података после 12 месеци од почетка студије, показала је да је одговор на лекове имао значајан утицај на присуство когнитивног оштећења ( $\chi^2 (2/155) = 21.884$ ,  $\pi = 0.007$ ). Трећа бинарна логистичка регресиона анализа са подацима 18 месеци након почетка истраживања показала је да је одговор на лекове имао значајан утицај на присуство когнитивног оштећења ( $\chi^2 (1/155) = 17.079$ ,  $\pi = 0.000$ ) (Табела 84).

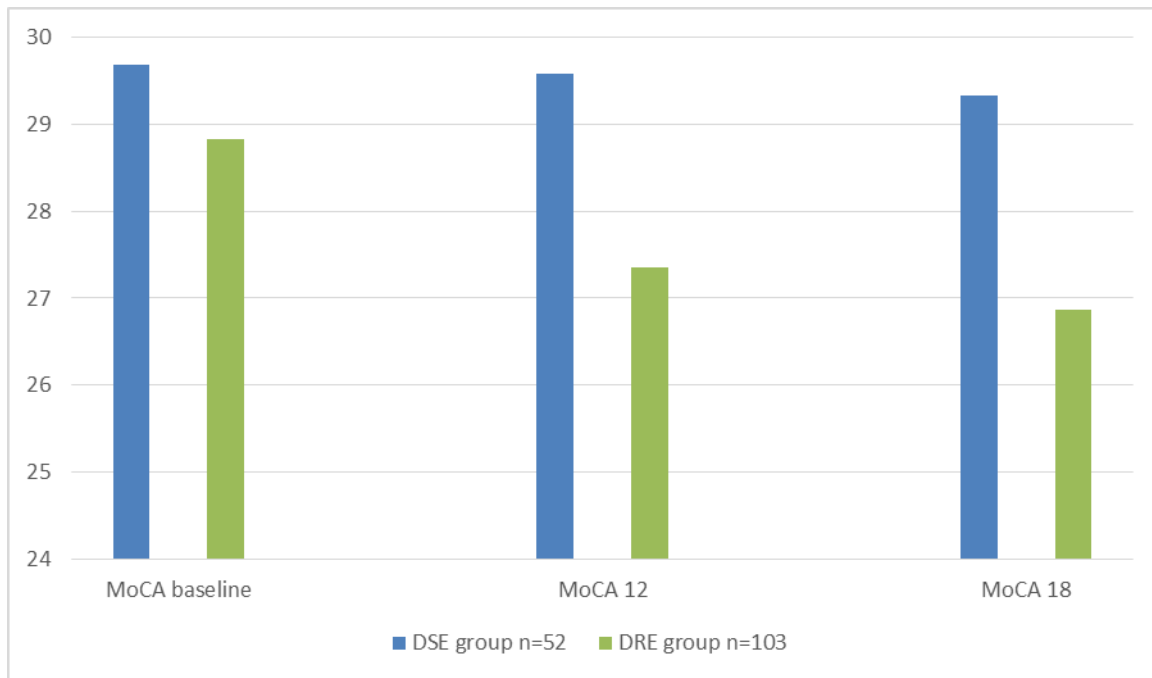
Табела 84. Резултата бинарне логистичке регресионе анализе са когнитивни оштећењем на основној визити након 12 месеци и 18 месеци као зависном варијаблом

<b>Зависна варијабла</b>	<b>Експланаторна варијабла</b>	<b>B</b>	<b>SE</b>	<b>wald</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	Интервал поверења
Когнитивно Оштећење Визита 1	Контрола напада	1,466	0,540	7,200	0,007	<b>4,33</b>	1,48-12,64
Когнитивно Оштећење Визита 4	Одговор на терапију	-2,352	0,760	9,560	0,002	<b>0,09</b>	0,02-0,42
	Трајање болести	-0,060	0,020	4,990	0,025	<b>0,94</b>	0,89-0,99
Когнитивно Оштећење Визита 5	Одговор на терапију	-1,994	0,560	12,040	0,001	<b>0,14</b>	0,04-0,42

КО когнитивно оштећење

#### **4.28. Разлике у МоСА скору између пацијената са фармакосензитивном и фармакорезистентном епилепсијом након 12 и 18 месеци праћења**

Фигура 5. МоСА скоре код пацијената са фармакосензитивном и фармакорезистентном епилепсијом

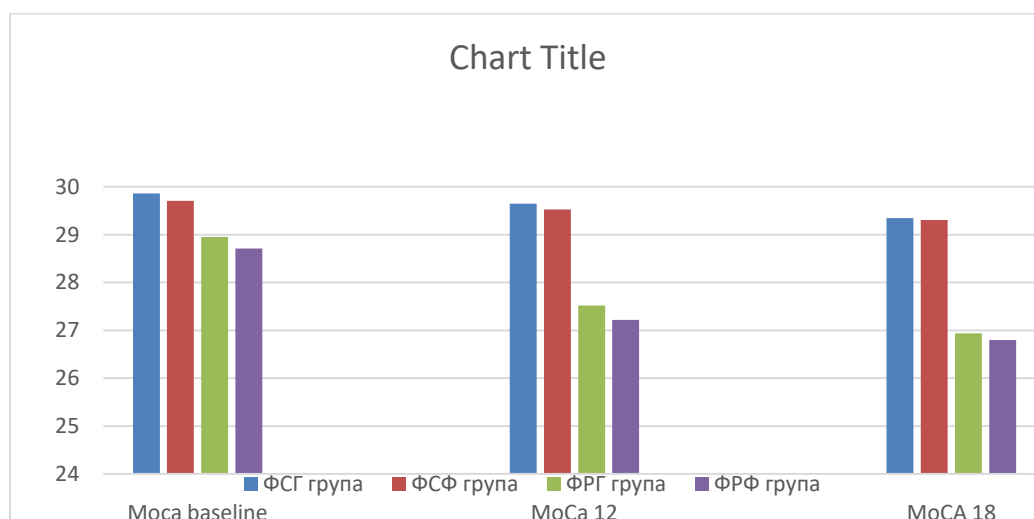


Пронађене су значајно ниже вредности МоСА после 12 и 18 месеци праћења него на основном нивоу ( $29,12 \pm 1,75$  наспрам  $28,10 \pm 2,33$  наспрам  $27,69 \pm 2,65$ ; Хи квадрат тест ( $2/155$ ) = 93,389,  $p = 0,000$ ). Болесници у фармакорезистентној фокалној групи имали су значајно нижу вредност МоСА скорa од пацијената у фармакосензитивној групи на почетку ( $28,83 \pm 2,05$  вс  $29,69 \pm 0,61$ ,  $p = 0,003$ ), после 12 месеци ( $27,36 \pm 2,40$  према  $29,58 \pm 1,22$ ,  $p = 0,000$ ) и после 18 месеци праћења ( $26,86 \pm 2,73$  вс  $29,33 \pm 1,47$ ,  $p = 0,000$ ) (Фигура 5).

И код когниције је утврђено да статистички значајан проценат МоСА скорa варира код пацијената са фармакосензитивном генерализованим епилепсијом, фармакорезистентном генерализованом епилепсијом, фармакосензитивном фокалном и фармакорезистентном фокалном епилепсијом ( $\text{Chi Square } (3/155) = 9,769$ ,  $p = 0,021$ ). На почетку истраживања, само пацијенти са фармакорезистентном фокалном епилепсијом имали су значајно нижи проценат МоСА од пацијената са фармакосензитивном фокалном епилепсијом ( $28,71 \pm 2,48$  вс  $29,86 \pm 0,35$ ,  $p = 0,015$ ). После 12 месеци праћења, болесници са фармакорезистентном генерализованом епилепсијом имали су

значајно нижи МоСА скор од пацијената са фармакосензитивном генерализованом епилепсијом ( $27,52 \pm 2,01$  vs  $29,65 \pm 1,02$ ,  $p = 0,000$ ). Такође, у овом тренутку, пацијенти са фармакорезистентном фокалном епилепсијом имали су значајно нижи проценат МоСА од пацијената са фармакосензитивном фокалном епилепсијом ( $27,22 \pm 2,72$  наспрам  $29,52 \pm 1,37$ ,  $p = 0,000$ ). И након 18 месеци, пацијенти са фармакорезистентном генерализованом епилепсијом имали су значајно нижи проценат МоСА од пацијената са фармакосензитивном генерализованом епилепсијом ( $26,94 \pm 2,43$  наспрам  $29,35 \pm 1,40$ ,  $p = 0,000$ ). Такође, открили смо значајно мањи проценат МоСА код пацијената са фармакорезистентном фокалном него код пацијената са фармакосензитивном фокалном епилепсијом ( $26,80 \pm 2,99$  према  $29,31 \pm 1,56$ ,  $p = 0,000$ ). Пацијенти са фармакорезистентном фокалном епилепсијом имали су најнижи МоСА скор и након 18 месеци у овој групи смо приметили благо когнитивно оштећење. Иста опсервација је откривена у групи фармакорезистентне генерализоване епилепсије (Фигура 6).

Фигура 6. МоСА скор у различитим групама епилепсије



#### 4.21. Сумарни ефекти

Табела 75: Корелација појаве симптома анксиозности, депресије и когнитивног статуса са степеном контроле напада код пацијената са генерализованом епилепсијом по визитама

Визита	Варијабла	Контрола напада <sup>a</sup>	Р вредност
I	Анксиозност	-0,096	0,428
	Депресивност	-0,157	0,190
	Когниција	0,163	0,174
II	Анксиозност	-0,009	0,943
	Депресивност	-0,114	0,342
	Когниција	0,239	0,045*
III	Анксиозност	-0,106	0,377
	Депресивност	-0,136	0,257
	Когниција	0,242	0,042*

<sup>a</sup> Изражено као Спирманов коефицијент корелације ρ; \*- статистички значајно

Веома слаба, позитивна корелација са степеном контроле напада уочава се само у случају скова на Монреалској скали за процену когниције и то током друге и треће визите (p=0,045 и p=0,042). У осталим случајевима не постоји значајна корелација (Табела 75)

Табела 76: Корелација појаве симптома анксиозности, депресије и когнитивног статуса са степеном контроле напада код пацијената са генерализованом епилепсијом по визитама

Визита	Варијабла	Контрола напада <sup>a</sup>	Р вредност
I	Анксиозност	21,980	0,000*
	Депресивност	2,676	0,613
	Когниција	3,395	0,494
II	Анксиозност	5,324	0,256
	Депресивност	4,128	0,389
	Когниција	4,738	0,315
III	Анксиозност	8,957	0,062
	Депресивност	6,397	0,171
	Когниција	5,322	0,256

<sup>a</sup> Изражено као Крускал-Волисов  $\chi^2$  тест; \*- статистички значајно

Табела 77: Корелација појаве симптома анксиозности, депресије и когнитивног статуса са степеном контроле напада код пацијената са парцијалном епилепсијом по визитама

Визита	Варијабла	Контрола напада <sup>a</sup>	р вредност
I	Анксиозност	-0,538	0,000*
	Депресивност	-0,492	0,000*
	Когниција	0,382	0,000*
II	Анксиозност	-0,511	0,000*
	Депресивност	-0,553	0,000*
	Когниција	0,339	0,000*
III	Анксиозност	-0,588	0,000*
	Депресивност	-0,587	0,000*
	Когниција	0,374	0,000*

<sup>a</sup> Изражено као Спирманов коефицијент корелације  $\rho$ ; \*- статистички значајно

Све три визите показују да се побољшањем контроле напада смањују нивои анксиозности и депресивности а повећава се ниво когниције (или обратно, са чешћим и тежим нападима повећавају се нивои анксиозности и депресивности, а смањује се ниво когниције). Дакле, чешћи и тежи напади повећавају интензитет менталних поремећаја.

Табела 78: Корелација појаве симптома анксиозности, депресије и когнитивног статуса са степеном контроле напада код пацијената са парцијалном епилепсијом по визитама

Визита	Варијабла	Контрола напада <sup>a</sup>	р вредност
I	Анксиозност	29,141	0,000*
	Депресивност	22,351	0,000*
	Когниција	12,479	0,014*
II	Анксиозност	28,175	0,000*
	Депресивност	27,210	0,000*
	Когниција	13,151	0,011*
III	Анксиозност	30,602	0,000*
	Депресивност	30,614	0,000*
	Когниција	13,630	0,009*

<sup>a</sup> Изражено као Крускал-Волисов  $\chi^2$  тест; \*- статистички значајно

Код пацијената са фокалном епилепсијом чешћи и тежи напади повећавају интензитет менталних поремећаја, док код пацијената са генерализованом епилепсијом чешћи и тежи напади не утичу на интензитет менталних поремећаја.

## 5. ДИСКУСИЈА

Овим истраживањем обухваћено је укупно 155 пацијената са дијагнозом неке епилепсије. Протоколом истраживања дефинисани су критеријуми за класификацију епилепсија по неколико различитих параметара. На основу ефикасности примењене фармакотерапије, сви пацијенти су разврстани у две групе: групу фармакосензитивних и групу фармакорезистентних епилепсија. У нашем истраживању је учествовао скоро двоструко већи број пацијената код којих нажалост прописана и примењена фармакотерапија није довела до постизања адекватна контроле болести (103 пацијента са фармакорезистентном епилепсиоме и 52 са фармакосензитивном). Друга подела је извршена према критеријумима које је дала ILAE, а по којима се епилептични поремећаји могу класификовати на генерализоване (71 пацијент у нашем истраживању) и парцијалне епилепсије (84 пацијената). Такође, значајна подела епилепсија је извршена и у односу на локализацију жаришта у којем се налазе индуктори епилептиформних пражњења, при чему се на основу овог критеријума епилепсије деле на: темпоралне, фронталне, окципиталне и паријеталне.

Код пацијената укључених у овој студији, поред праћења ефикасности терапије и степена контроле болести, урађена је психолошка и нуропсихолошка процена психијатријских коморбидитета, у првом реду депресивних симптома и анксиозних поремећаја, као и процена когнитивних измена и оштећења. Степен депресивности је процењиван употребом Бекове скале, степен анксиозности употребом Хамилтонове скале, док је за процену когнитивног статуса коришћена Монреал когнитивна скала. Присуство и тежина депресивних симптома је процењивана у три наврата, али у том погледу није било статистички значајне разлике, односно може се рећи да се проценат пацијената са присуством депресивних симптома није значајније мењао са временом.

Али, наши резултати указују да постоји статистички значајна разлика у погледу преваленце и тежине депресивних симптома између групе фармакорезистентних и фармакосензитивних пацијената са епилепсијом. Наиме, у групи фармакосензитивних пацијената на крају истраживања (након треће визите) није било пацијената са тешком депресијом, а свега по један пацијент се на основу Бекове скале могао разврстати у групу са умереном, односно благом депресијом. Такође, уочено је да постоји статистички значајна разлика и у погледу тежине депресивних симптома између групе пацијената са генерализованом и фокалном епилепсијом, будући да су пацијенти са генерализованом епилепсијом имали значајно ниже вредности скорa. Сличан однос уочен је и на примеру анксиозних симптома: пацијенти са генерализованом епилепсијом имају значајно ниже вредности скорa на Хамилтоновој скали у односу на пацијенте са фокалном епилепсијом. Такође, пацијенти са фармакорезистентном епилепсијом имају много чешће и много израженије симптоме анксиозног поремећаја у односу на пацијенте са епилепсијом која реагује на фармакотерапију. Наиме, у групи пацијената са фармакосензитивном епилепсијом није било пацијената са тешком нити врло тешком анксиозношћу, при чему је свега један пацијент имао умерену анксиозност. С друге стране, у групи пацијената са фармакорезистентном епилепсијом, чак 17,6 % пацијената је имало умерену анксиозност, 2% пацијената тешку, а 10,8 % пацијената је имало врло тешку анксиозност на основу критеријума Хамилтонове скале. У погледу когнитивног статуса пацијената такође је евидентно да значајну разлику прави ефикасност примењене фармакотерапије. У групи пацијената са фармакосензитивном епилепсијом ниједан пацијент није имао благи когнитивни поремећај нити присуство симптома развијене деменције. С друге стране, међу фармакорезистентним пацијентима било је чак 17,5 % са благим когнитивним поремећајем, односно 5,8 % пацијената са развијеном деменцијом. Међутим, за



разлику од депресивних и анксиозних симптома, разлика у когнитивном статусу није уочена између пацијената са генерализованим и фокалним епилепсијама. Поред непосредног праћења ефикасности примењене фармакотерапије, у овој студији је ефикасност праћена и посредно, преко степена контроле напада. Уочено је да постоји статистички значајна разлика између степена контроле напада и присуства психијатријских коморбидитета, односно когнитивних измена код пацијената и да је та повезаност изражена кроз негативну корелацију- што је контрола напада успешнија то је и преваленца и интензитет психијатријских коморбидитета и когнитивних измена мањи и обрнуто.

Када је у питању подела епилепсија према локализацији епилептиформних жаришта, уочено је да постоји повезаност између типа епилепсије и присуства анксиозних поремећаја. Наиме, највиши степен анксиозности су показали пацијенти са темпоралном епилепсијом и та разлика је статистички значајна у односу на друге типове епилепсија, док није било статистички значајне разлике између различитих типова епилепсије у погледу скорa на Бековој скали за процену депресивности. Када је у питању когнитивни статус, важно је нагласити да је утврђено да сви пацијенти који имају развијену деменцију заправо припадају групи са темпоралном епилепсијом.

Наши резултати показују да не постоји статистички значајна повезаност између дужине трајања болести и интензитета депресивних симптома, нити је дужина трајања епилепсије повезана са когнитивним статусом пацијента након треће визите. С друге стране, постоји одређена слаба корелација између вредности скорова анксиозности на Хамилтоновој скали и дужине трајања болести- што болест дуже траје, пацијенти показују већи ниво анксиозности и обрнуто.

Епилепсија је болест која се веома често јавља у комбинацији са коморбидитетима различите врсте, при чему се може рећи да се међу најзначајнијим и најучесталијим

коморбидитетима убрајају психијатријски коморбидитети. Резултати одређених студија указују да се анксиозност, депресија и остали видови поремећаја расположења 2-3 пута чешће јављају код пацијената са епилепсијом у односу на општу популацију<sup>149</sup>. Код пацијената са епилепсијом могу се видети различите форме психијатријских коморбидитета, као што су разне форме анксиозних поремећаја, различити облици депресивног понашања, појава суицидалних тенденција, инсомнија и многи други. Због велике учесталости психијатријских коморбидитета код пацијената са епилепсијом, нова дефиниција епилепсије до које су дошли експерти из ПЛАЕ подразумева да епилепсију не чини само симптоматологија која настаје као непосредна последица абнормалног епилептиформног пражњења неурона, већ и да се пропратни психијатријски коморбидитети посматрају као део епилепсије, те да се и њима мора посветити пуна пажња приликом дијагностиковања али и лечења болести<sup>150</sup>. Нарочито чести психијатријски коморбидитети код пацијената са епилепсијом су депресија и анксиозни поремећаји и овој групи коморбидитета је потребно посвети пуну пажњу, због њиховог продуженог ефекта који имају по здравље пацијената, њихове породице али и по целокупан здравствени систем<sup>151</sup>. Наиме, пацијенти са епилепсијом код којих се јаве умерени до тешки облици анксиозности и депресије изложени су много већем степену стигматизације у друштву, што ствара зачарани круг у којем се интензитет анксиозних, односно депресивних симптома додатно повећава<sup>152</sup>. (Sultan KO, 2017). Такође, психијатријски коморбидитети повећавају значајно морталитет код пацијената са епилепсијом и доприносе честој појави суицидалних тенденција. Све то за последицу има смањену социјалну ангажованост самих пацијената, али и њихових породица, док се често јављају и додатни економски трошкови због чешће хоспитализације и скупљег лечења ових пацијената<sup>153,154</sup>. Честа удруженост психијатријских коморбидитета, у првом реду депресије и анксиозних поремећаја, са

епилепсијом недвосмислено указује на могућност заједничких или бар сличних патофизиолошких механизма који доприносе појави ове болести. Раније се појави психијатријских коморбидитета код пацијената са епилепсијом није посвећивала посебна пажња научне заједнице, будући да се сматрало да они настају као последица епилепсије, односно као вид реакције пацијената на симптоме саме болести, на стигматизацију у друштву, смањену могућност запослења и друга ограничења која са собом носи појава ове болести. Међутим, спроведен је и велики број студија у којима је доказана несумњива бидирекционална повезаност епилепсије са психијатријским коморбидитетима, у првом реду са депресивним и анксиозним поремећајима <sup>155</sup>. Тако је показано да депресија може провоцирати појаву епилептичких напада кроз редукцију сна пацијената, а да та учесталија појава епилептичких напада може довести до повећања нивоа депресивности код пацијената, што доводи до настанка зачараног круга. Други, посреднији начин на који депресија утиче на учесталију појаву епилептичких напада огледа се на чињеницу да је примећено да је комплијанса пацијената са епилепсијом који имају развијену умерену до тешку депресију значајно мања, чиме се смањује контрола епилептичких напада <sup>156</sup>. Сазнања о заједничким патофизиолошким механизмима епилепсије и депресије и анксиозних поремећаја сваким даном су све богатија. За сада се може рећи да је реч о мултиплим патогенетским механизмима који подразумевају комбинацију поремећаја неуробиолошких путева, у првом реду поремећај равнотеже неуротрансмитера, структуралне абнормалности у мозгу, али и психосоцијалних поремећаја који настају као последица стигме и неадекватне социјалне подршке. Коначно, важан заједнички фактор ризика су јатрогене компликације, које у првом реду настају као последица неадекватне фармакотерапије <sup>150</sup>. Познато је да је квалитет живота пацијената са

епилепсијом значајно мањи у односу на општу популацију, а евентуална појава психијатријских коморбидитета додатно смањује квалитет живота ових пацијената<sup>157</sup>.

Може се рећи да депресија представља најчешћи облик поремећаја расположења који се јавља код пацијената са епилепсијом<sup>158,159,160</sup>. Епилепсија представља значајан фактор ризика који се доводи у везу са депресијом, што је и показала велика ретроспективна кохортна студија које је спроведена у Шкотској на 1500000 људи. Ова студија је показала да су депресивни симптоми присутни код 9,5 % представника опште популације, односно код 16,3 % пацијената са епилепсијом<sup>161</sup>. Подаци до којих су дошли резултати других студија су још алармантнији, будући да је у студији Chandrasekharana<sup>162</sup> из 2017 године показано да чак 60 % пацијената са епилепсијом у некој фази болести пати од симптома депресије. Сигурно је да депресија и епилепсија имају заједничку патофизиолошку основу<sup>163</sup>, која је комплексна и једним делом може бити објашњена поремећајем на нивоу неуротрансмитера<sup>164</sup>, односно поремећаја функционисања можданих мрежа на нивоу синапси<sup>155</sup>. Ипак, нарочито су интересантни резултати новије студије Ramanujam B<sup>165</sup> који су епилепсију и депресију повезали преко концентрације фолата у организму. Наиме, познато је да концентрација фолата снижена код пацијената који пате од депресије. С друге стране, такође је познато да готово сви антиепилептици као једно од најзначајнијих нежељених дејстава доводе до смањења концентрације фолата, те се због тога пацијентима са епилепсијом често саветује суплементирање дериватима фолне киселине. Резултати до којих смо дошли у овој студији се углавном подударају са резултатима других истраживача. Наиме, у нашој студији смо показали да се депресивни симптоми много чешће јављају код пацијената са фармакорезистентном епилепсијом у односу на пацијенте чија болест добро реагује на прописану фармакотерапију. Идентичне резултате добили су и аутори у студијама<sup>168, 166</sup>. Такође, у нашој студији смо показали да пацијенти са

фармакорезистентним и тежим облицима епилепсије имају много више вредности скорa на Бековој скали за процену депресије, што је такође показано и у студији Josephsona<sup>149</sup>, где се каже да озбиљнији облици депресије прате озбиљније облике епилепсије и обрнуто. Ипак, у нашој студији смо показали да пацијенти са генерализованим епилепсијама имају нише вредности скорa у односу на пацијенте са парцијалним епилепсијама, што се разликује у односу на резултате студије Owolabi<sup>167</sup> SD из 2016 године у којој је показано да се депресија чешће јавља код пацијената са генерализованим епилепсијама. Слично, аутори студије Chandrasekharana<sup>162</sup> су дошли до закључка да се депресија чешће јавља код секундарно генерализованих епилепсија. У сваком случају, познато је да депресија повећава ризик од појаве непровоцираних пароксизама, погоршава комплијансу пацијената са епилепсијом, потенцира нежељена дејства антиепилептика, те да укратко погоршава контролу епилепсије<sup>168,169</sup>. Ипак, због бидирекционалне повезаности депресије и епилепсије јасно је да постоји директна повезаност између степена контроле напада и интензитета и преваленце депресије: депресија је чешћа код пацијената са слабијом контролом епилептичких напада и обрнуто<sup>166</sup>. Идентични резултати су добијени и у нашем истраживању, чиме се може додатно указати на значај контроле епилептичних напада, будући да се у случају неконтролисане епилепсије повећава интензитет депресије, што за директну последицу може имати повећање инциденце суицида код пацијената са епилепсијом<sup>170,171,172</sup>. Ипак, постоји још једно неслагање резултата нашег истраживања у односу на резултате других истраживача, будући да су аутори у другој студији<sup>166</sup> дошли до закључка да је интензитет депресивних симптома већи у случајевима дужег трајања епилепсије, док ми у нашем истраживању нисмо пронашли статистички значајну повезаност између интензитета депресивних симптома и дужине трајања епилепсије. Ова разлика се може објаснити чињеницом да су пацијенти у студији Owolabiја праћени значајно дуже у

односу на време праћења пацијената у нашем истраживању, те да се уочена разлика јавља након већих временских интервала.

Поред депресије, пацијенти са епилепсијом често пате и од различитих форми анксиозног поремећаја<sup>173</sup>. Резултати великог броја аутора истичу да су анксиозни поремећаји ипак нешто ређи у односу на депресивне симптоме код пацијената са епилепсијом. У студији Kampfa<sup>174</sup> из 2016 године је показано да су депресивни симптоми присутни код 38,5 % са епилепсијом, док је анксиозност била присутна код 20 % пацијената са епилепсијом. Ипак, има и студија у којима је показана и велика преваленца анксиозних поремећаја код пацијената са епилепсијом. Тако је у студији Phama<sup>175</sup> чак 40 % пацијената са епилепсијом имало неки облик анксиозног поремећаја, док су у студији Ridsdela<sup>176</sup> анксиозни поремећаји били два пута чешћи у односу на депресивну симптоматологију код пацијената са епилепсијом. Можда је најреалнија процена односа преваленце депресије и анксиозности дата у резултатима студије<sup>177</sup> из 2016 године, где је показано да анксиозност чешће среће код деце и адолесцената са епилепсијом, док се депресивни симптоми по правилу нешто касније развијају. Такође је уочена правилност да се код пацијената са епилепсијом најчешће јављају видови паничног поремећаја<sup>178</sup>. Такође, Ици<sup>179</sup> је показао да се код пацијената са епилепсијом могу јавити облици интерикталног и постикталног агресивног понашања. Резултати нашег истраживања који се односе на преваленцу анксиозних поремећаја су у складу са резултатима других аутора. У нашој студији ми смо показали да се анксиозност чешће јавља код пацијената са фармакорезистентним епилепсијама код којих није постигнута адекватна контрола болести. Идентични резултати наводе се и у студији Фама<sup>175</sup>, па можемо закључити да пацијенти са озбиљнијим облицима епилепсије по правилу имају теже облике анксиозних поремећаја.

Када је у питању когнитивни статус пацијената, јасно је да се код пацијената са епилепсијом често могу уочити измене у когнитивном статусу мањег или већег степена<sup>180</sup>, што је и показано у резултатима наше студије. Тако је у студији Janga<sup>181</sup> показано да деца са епилепсијом имају значајна ограничења у когнитивном функционисању, смањену меморију, поремећаје говора и друге сличне поремећаје. Поремећаји когнитивне функције су повезани са тежином клиничке слике епилепсије и дужином њеног трајања: што болест дуже траје, то су и измене у когнитивном статусу веће и обрнуто<sup>182</sup>. Резултати нашег истраживања на посредан начин се могу довести у вези са закључцима других аутора, будући да смо ми у нашем истраживању уочили да пацијенти са фармакорезистентном епилепсијом и слабијом контролом саме болести имају значајно мање когнитивне способности у односу на пацијенте са фармакосензитивном епилепсијом код којих је контрола болести на много бољем нивоу. Поред директног негативног утицаја који на когнитивни статус имају сами епилептички напади, у студији Tedrusa<sup>183</sup> је изнет још један занимљив податак који говори да депресија, као психијатријски коморбидитет, такође има негативан утицај на когницију пацијената са епилепсијом.

Један од најзначајнијих фактора који се доводи у вези са појавом психијатријских коморбидитета код пацијената са епилепсијом односи се на тип епилепсије у погледу локализације епилептиформних жаришта. Наиме, уочено је да пацијенти са темпоралном епилепсијом по правилу имају много већи ризик од појаве анксиозности, депресије и когнитивних измена у односу на пацијенте са фронталном, окципиталном или паријеталном епилепсијом<sup>184</sup>. Када говоримо о могућем заједничком патофизиолошком механизму који доприноси појави анксиозности и депресије код пацијената са епилепсијом, чини се да ова теорија најјаче упориште има управо на примеру темпоралне епилепсије. Наиме, код темпоралне епилепсије је познато да

амигдала учествује у генерисању и ширењу епилептиформне активности; исто тако, познато је да амигдала има значајну улогу у формирању симптома анксиозности и депресије<sup>185</sup>. Kavanaugh<sup>186</sup> је 2017 године доказао да се депресија најчешће јавља код пацијената са темпоралном епилепсијом и да постоје одређене назнаке које говоре у прилог заједничком патофизиолошком механизму, при чему се сматра да се у основи тог патофизиолошког механизма налази пормећај беле мождане масе. Резултати нашег истраживања у одређеној мери се поклапају са сазнањима других аутора. Ми смо доказали да постоји статистички значајна повезаност између типа епилепсије и појаве анксиозних поремећаја и да се анксиозни поремећаји најчешће јављају код пацијената са темпоралном епилепсијом. С друге стране, у нашем истраживању није пронађена повезаност између типа епилепсије и појаве депресије, односно когнитивних измена. Ипак, резултати једне студије<sup>187</sup> из 2017 године указују да се сви психијатријски коморбидитети али и измене у когнитивном статусу најчешће доводе у везу са темпоралном епилепсијом. Ипак, може се рећи да се део наших резултата који се односи на когнитивни статус пацијената уклапа са резултатима поменутог истраживања, будући да смо приметили да се сви пацијенти код којих је примећена појава деменције заправо могу сврстати у групу пацијената са темпоралном епилепсијом. Такође, још један сегмент нашег истраживања везан за пацијенте са темпоралном епилепсијом је у сагласности са резултатима других аутора, будући да смо приметили да су најлошији контролу болести имали управо пацијенти са темпоралном епилепсијом. То се и може очекивати, ако се зна да чак 30 % пацијената са темпоралном епилепсијом има велики проблем резистенције на фармакотерапију<sup>187</sup>, односно уколико се зна да чак 1/3 пацијената са темпоралном епилепсијом показује слабу комплијансу према препорученој фармакотерапији<sup>188</sup>.



Када су у питању фактори ризика који доприносе појави психијатријских коморбидитета код пацијената са епилепсијом, подаци су доста контроверзни. Тако се Lasey<sup>189</sup> 2016 године наводи да тип епилепсије није значајније повезан са појавом депресије код пацијената са епилепсијом. С друге стране, у студији из 2015. године Reilly<sup>190</sup> је показано да се анксиозност и депресија чешће јављају код деце са генерализованим епилепсијама, што је супротно од резултата нашег истраживања, с обзиром да смо открили да пацијенти са парцијалним епилепсијама имају више вредности скорова на Хамилтоновој и Бековој скали. Што се основних демографских параметара тиче, у студијама Gausa<sup>191</sup> и Elghazouania<sup>192</sup> је је показано да се психијатријски коморбидитети, нарочито депресија много чешће јављају код женских пацијената са епилепсијом, док је у студији Wiglusza<sup>184</sup> показано да се депресија чешће јавља код пацијената старије животне доби код којих су епилептични напади јавили касније у животу. Интересантно је да је незапосленост као фактор ризика за појаву психијатријских коморбидитета код пацијената са епилепсијом откривен у великом броју студија<sup>193,194,195</sup>. Поред незапослености, важан фактор ризика који доприноси појави депресије и анксиозности код пацијената са епилепсијом је и неадекватно лечење узроковано недовољном комплијансом коју пацијенти показују према прописаној антиепилептичкој терапији<sup>196,197,198</sup>. Међу децом и адолесцентима психијатријски коморбидитети су били чешћи у случајевима учесталих епилептичких напада на јавним местима. Са аспекта резултата нашег истраживања нарочито су важни закључци студије Вујисићеве<sup>199</sup> из 2014 године која је спроведена у Црној Гори. Аутори ове студије наводе да је депресија била присутна код 32,8 % пацијената са епилепсијом укључених у студију, док је анксиозност нешто ређа- 21,4 %. Такође, пацијенти са фокалним епилепсијама су били више депресивни, док су пацијенти са генерализованим епилепсијама били више анксиозни. Њихови резултати, слично као и

наши, указују да слабија контрола епилептичких напада доприноси чешћој појави депресије и анксиозности. Слабија контрола епилептичких напада се углавном јавља из два разлога: један је слабија комплијанса пацијената према прописаној фармакотерапији, а други је резистенција саме болести на прописану терапију. Може се рећи да 20 % пацијената са епилепсијом има проблем резистенције на препоручену терапију<sup>200</sup>. Као последица те резистенције, веома често се јављају психијатријски коморбидитети, у првом реду депресија и анксиозност<sup>201,202,203,204</sup>. У студији Alsaadija<sup>197</sup> се наводи да 2/3 пацијената са епилепсијом који имају депресију или анксиозност имају проблем резистенције на прописану терапију. Наши резултати се у потпуности поклапају са сазнањима других аутора, будући да смо показали да пацијенти са фармакорезистентном епилепсијом много чешће имају проблем са психијатријским коморбидитетима у односу на фармакосензитивне пацијенте и да су ти психијатријски коморбидитети код њих много озбиљнији.

Када је у питању лечење психијатријских коморбидитета код пацијената са епилепсијом, треба рећи да постоје одређена сазнања да постојећа фармакотерапије не дају адекватне резултате<sup>205</sup>. Ипак, с друге стране, интересантно је да лекови који се користе за третман депресивних и анксиозних симптома, као што си пре свега селективни инхибитори поновног преузимања серотонина, показују и завидан антиконвулзивни ефекат код пацијената са епилепсијом<sup>206,207</sup>. Нарочито се корисним показао циталопрам<sup>208</sup>, док се с друге стране, кломипрамин, бупропион и мапротилин не смеју користити за третман психијатријских коморбидитета код пацијената са епилепсијом.

Након осамнаест месеци истраживање к показало да су пол и врста епилепсије према терапијском одговору (фармакосензитивна или фармакорезистентна) значајни предиктори BDI скорa. Пол и године живота утичу на настанак депресивности, као и

контрола напада, МоКА скор и HAS скор. Када је у питању степен анксиозности, показано је да су тип епилепсије према терапијском одговору (фармакосензитивна или фармакорезистентна), дужина трајања болести, тип епилепсије према локализацији (фронтална, темпорална итд) као и степен депресивности (BDI скор) значајни предиктори степена анксиозности HAS скорa. Врста епилепсије према терапијском одговору (фармакосензитивност/фармакорезистентност), дужина трајања болести, и тип епилепсије значајно утичу на настанак анксиозности.

Током времена праћења повећава се број пацијената са анксиозношћу и депресијом. Постоји значајна разлика у средњим вредностима степена депресивности тј BDI скорa и степена анксиозности тј HAS скорa након 12 и 18 месеци (оба су значајно виша након 12 и 18 месеци у односу на прво мерење на визити1). Пацијенти са фармакорезистентном фокалном епилепсијом имају највећи степен депресивности и анксиозности што је показано и у другим студијама<sup>197</sup>. Пацијенти са фармакорезистентном фокалном епилепсијом имају статистички значајно виши и BDI и HAS скор у односу на пацијенте са фармакосензитивном фокалном епилепсијом на свим визитама (прва, дванаеста и осамнаеста). Такође имају статистички значајно виши степен депресивности тј BDI скор и степен анксиозности тј HAS скор у односу на пацијенте са фармакосензитивном генерализованом и фармакорезистентном генерализованом епилепсијом. Ни на једној визити није уочена значајна разлика у скоровима за депресију и анксиозност између пацијената са фармакосензитивном генерализованом и фармакорезистентном генерализованом епилепсијом. Пол и фармакорезистентна епилепсија су значајни предиктори депресивности. Фармакорезистентна епилепсија, дужина трајања болести, локализацији епилепсије (фронтална, темпорална итд) као и степен депресивности (BDI скор) значајни предиктори анксиозности.

Када је у питању процена когниције у продуженом испитивању, након 12 и 18 месеци, ми смо приметили да пацијенти са фармакорезистентном епилепсијом имају већу учесталост и јаче когнитивно оштећење од пацијената са фармакосензитивном. Пацијенти са фармакорезистентном фокалном епилепсијом имали су значајно нижи проценат МоСА од пацијената са фармакосензитивном фокалном епилепсијом. После 18 месеци у овој групи болесника откривено је благо когнитивно оштећење. После годину дана праћења, когнитивно оштећење је било много веће код пацијената са фармакорезистентном генерализованом епилепсијом него код пацијената са фармакосензитивном генерализованом епилепсијом. Трајање болести је негативно у корелацији са когнитивним статусом, док је уочена значајна позитивна корелација између контроле напада, ЕЕГ налаза и МоСА скорa. Трајање болести, контрола напада и одговор на лекове, као ЕЕГ налази су значајни предиктори за процену МоСА. Такође, одговор на лекове и учесталост напада имали су значајан утицај на присуство когнитивног оштећења.

Когнитивно оштећење код пацијената са епилепсијом може имати вишеструке узроке. Важни фактори који појединачно или у комбинацији могу утицати на когнитивни статус су карактеристике демографског пацијента, тип епилепсије, учесталост нападаја и одговор на терапију<sup>89</sup>. Претходне студије су показале да су когнитивне абнормалности најчешће и тешке коморбидности код особа са епилепсијом резистентном на лекове<sup>148</sup>. Данас је још увек нејасно да ли напади сами по себи могу узроковати губитак менталних способности током времена. Животињски модели епилепсије допринијели су сазнању да напади изазивају ћелијске и метаболичке промене повезане с губитком неурона у хипокампусу, неонеурогенези и синаптичкој реорганизацији и доводе до поремећаја у понашању и когнитивних поремећаја који се погоршавају као функција кумулативног броја напада<sup>209,210,211</sup>.

Узимајући у обзир ове чињенице, наша хипотеза је била да пацијенти са неконтролисаним нападима имају јасно доказано веће когнитивно оштећење од пацијената са добро контролисаном епилепсијом. Наши резултати сугеришу да су пацијенти са фармакорезистентном епилепсијом имали ниже вредности МоСА у поређењу са пацијентима са фармакосензитивном. Установили смо смањење вредности МоСА код фармакорезистентних пацијената током времена, посебно у групи за фокалне епилепсије. После 18 месеци у овој групи болесника откривено је благо когнитивно оштећење. Наши резултати су у складу са резултатима претходних студија. Холмес је проценио способност спознаје код 35 пацијената са високим учесталим нападима са неуропсихолошком батеријом и истакла да неуропсихолошке варијабле показују значајне губитке, посебно мере визуелне меморије, пажње и решавања проблема <sup>89</sup>. Хелмстаедтер и др. измерио је меморију током просечног периода од 57 месеци код пацијената са епилепсијом темпоралног режња и известио да је педесет процената пацијената показало значајан пад вербалне и фигуралне функције памћења <sup>89</sup>.

Такође, приметили смо да пацијенти са фармакорезистентном фокалном епилепсијом имају највећу учесталост и степен когнитивног оштећења. У нашем случају, према налазима ЕЕГ-а, скоро 60% пацијената са фармакорезистентном фокалном епилепсијом имало је темпоралну, а око 30% је имало епилепсију фронталног режња. Епилепсија темпоралног режња је најчешћи облик фокалне епилепсије, док је хипокампадна склероза најчешћи патолошки налаз. Хипокампус игра кључну улогу у когницији и обради меморије<sup>212</sup>. Структурне промене у хипокампусу обухватају селективни и екстензивни губитак неурона из хипокампуса у ЦА1 и ЦА3 регионима док су ћелије ЦА2 региона поштеђене <sup>212,213,214</sup>. Претходне студије су показале да губитак памћења корелира са губитком неурона у темпоралном режњу, док дефицит

вербалног памћења корелира са губитком пирамидалних ћелија у епилепсији темпоралног режња<sup>214,216</sup>. Епилепсија фронталног режња (ФЛЕ) је друга најчешћа фокална епилепсија<sup>217</sup>. ФЛЕ се повезује са когнитивним променама, посебно у областима које се односе на функционисање фронталног режња као програмирање и координацију мотора и инхибицију одговора, инхибицију и когнитивну флексибилност, социјалну когницију и фонетску флуентност<sup>218,219,220</sup>. Cahn-Weiner et al. у њиховој студији је показано да пацијенти са ТЛЕ и ФЛЕ показују оштећења у свакодневној меморији<sup>221</sup>

У овом истраживању испитали смо могућу везу између демографских и клиничких карактеристика и когнитивног погоршања. Трајање болести негативно корелира са МоСА скором, има значајан утицај на присуство когнитивног оштећења и детектује се као значајан предиктор за процену МоСА. Уобичајени налаз ретроспективних студија код пацијената са хроничном епилепсијом је да дуже трајање епилепсије погоршава спознају<sup>222,223</sup>. Сеиденберг показао је да је трајање епилепсије повезано са когнитивним падом епилепсије од 3 до 4 године код деце и одраслих<sup>224</sup>. Дуготрајна епилепсија узрокује губитак неурона, метаболичке дисфункције, морфолошке промене које се могу детектовати са МРИ и довести до погоршања когнитивних функција. У протеклих неколико година различите студије су дале супротне резултате у вези са контролом напада и когнитивним функционисањем. Неки аутори нису показали значајну везу између когнитивног пада и учесталости нападаја код одраслих особа са епилепсијом<sup>225,226</sup>. С друге стране, недавне студије су показале да су пацијенти са већом учесталошћу напада лошији на когнитивним тестовима<sup>227,228</sup>. Наши налази указују да је контрола напада позитивно повезана са МоСА скором, учесталост напада је значајно утицала на присуство когнитивног оштећења и детектована је као значајан предиктор за процену МоСА. Такође, наши резултати су показали да ЕЕГ

абнормалност позитивно корелира са МоСА оценом и представља значајан предиктор за степен когнитивног опадања. Холмс је показао да ЕЕГ абнормалности, посебно интериктални, могу бити биомаркери когнитивних коморбидитета у епилепсији отпорној на лекове<sup>229</sup>. Неке студије указују на то да ЕЕГ узорак може бити предиктор конверзије благог когнитивног оштећења у деменцију<sup>230,231,232</sup>.

## 6. ЗАКЉУЧЦИ

1. Код пацијената са генерализованом епилепсијом чешћи и тежи напади не утичу на интезитет менталних поремећаја
2. Код пацијената са фокалном епилепсијом чешћи и тежи напади повећавају интезитет менталних поремећаја
3. Процент пацијената са присуством депресивних симптома није значајније мењао са временом током праћења на 3 визите (8 месеци)
4. Пацијенти са генерализованом епилепсијом имали су значајно ниже вредности скорa на скали депресивности
5. Пацијенти са генерализованом епилепсијом имају значајно ниже вредности скорa на Хамилтоновој скали у односу на пацијенте са фокалном епилепсијом.
6. Међутим, за разлику од депресивних и анксиозних симптома, разлика у когнитивном статусу није уочена између пацијената са генерализованим и фокалним епилепсијама.
7. Побољшањем контроле напада смањују се нивои анксиозности и депресивности а повећава се ниво когниције, дакле чешћи и тежи напади повећавају интезитет менталних поремећаја.

8. У групи фармакосензитивних пацијената на крају истраживања није било пацијената са тешком депресијом, а свега по један пацијент се на основу Бекове скале могао разврстати у групу са умереном, односно благом депресијом.
9. Пацијенти са фармакорезистентном епилепсијом имају много чешће и много израженије симптоме анксиозног поремећаја у односу на пацијенте са епилепсијом која реагује на фармакотерапију
10. У групи пацијената са фармакосензитивном епилепсијом ниједан пацијент није имао благи когнитивни поремећај нити присуство симптома развијене деменције након 8 месеци. С друге стране, међу фармакорезистентним пацијентима било је чак 17,5 % са благим когнитивним поремећајем, односно 5,8 % пацијената са развијеном деменцијом.
11. Пацијенти са фармакорезистентном фокалном епилепсијом имају највећи степен депресивности и анксиозности, у односу на пацијенте са фармакосензитивном фокалном епилепсијом на свим визитама (прва, дванаеста и осамнаеста).
12. Пацијенти са фармакорезистентном фокалном епилепсијом имају већи степен депресивности и анксиозности, односу на пацијенте са фармакосензитивном генерализованом и фармакорезистентном генерализованом епилепсијом.
13. Нежељена дејства антиепилептика повећавају учесталост анксиозности, депресије и когнитивног статуса код пацијената са епилепсијом, али независно од тога да ли је епилепсија фокална или генерализована.
14. Након 18 месеци праћења, постоји јасан когнитивни пад код пацијената са фармакорезистентном епилепсијом
15. Пол и фармакорезистентна епилепсија су значајни предиктори депресивности.



**16.** Фармакорезистентна епилепсија, дужина трајања болести, локализацији епилепсије (фронтална, темпорална итд) као и степен депресивности (BDI скор) значајни предиктори анксиозности.

**17.** Дуже трајање болести, лошија контрола напада тј лош одговор на терапију и патолошки налаз на ЕЕГ-у су предиктори већег когнитивног оштећења

## **7. ЛИТЕРАТУРА**

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55 (4): 475-482.
2. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J Jr. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46(4): 470-472.
3. Haji A\* 1, Karimi Q The Role of Worry, Uncertainty and Social Stigma in Predicting Self-Efficacy and Quality of Life in Patients with Epilepsy. *Journal of Health and Care* 2015; 17 (3):187 – 197.

4. Anita Fletcher , Helen Sims-Williams , Angela Wabulya, Warren Boling. Stigma and quality of life at long-term follow-up after surgery for epilepsy in Uganda. *Epilepsy & Behavior* 2015; 52, Part A: 128–131
5. Altaf Saadi' , Bryan Patenaude' , Damber Kumar Nirola' , Sonam Deki , Lhab Tshering , Sarah Clark' , Lance Shaull' , Tali Sorets' , Guenther Fink' , Farrah Mateen. Quality of life in epilepsy in Bhutan *Seizure* 2016; 39: 44–48
6. Abramovici S , Bagić A. Epidemiology of epilepsy. *Handb Clin Neurol.* 2016; 138:159-71.
7. Kirsten M. Fiest, Khara M. Sauro, Samuel Wiebe, Scott B. Patten, Churl-Su Kwon, Jonathan Dykeman, Tamara Pringsheim, Diane L. Lorenzetti, Nathalie Jetté. Prevalence and incidence of epilepsy. A systematic review and meta analysis of international studies. *Neurology* 2017. 88 (3)
8. M Brodie, S Schachter, P Kwan Health Press. *Fast Facts Epilepsy 2012 (5th Edition)*. Health Press 2012.
9. Annegers JF. The epidemiology of epilepsy. In: *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice*. 2nd ed. Ed. Wyllie E. Williams & Wilkins, Baltimore, 1996; 165-172
10. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester. Minnesota 1993; 34: 453–68.
11. Sander JWA, Hart YM, Johnson AL, Shorvon SD. National general practice study of epilepsy: newly diagnosed epileptic seizures in a general population. *Lancet* 1990; 336: 1267–71.
12. Commission of Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 489-501.

13. Commission on the Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. A revised proposal for the classification of epilepsy and epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1989;30:268–78.
14. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010; 51(4):676–85
15. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58(4): 512-521.
16. Evaluacija kvaliteta života kod bolesnika sa epilepsijom i bolesnika sa psihogenim neepileptičkim napadima , Fadil E. Škrijelj Fakultet Medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, Srbija. 2013.
17. Panayiotopoulos CP. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. Second Edition. London: Springer Healthcare Ltd; 2010; 135–147.
18. Anne T. Berg and Ingrid E. Scheffer New concepts in classification of the epilepsies: Entering the 21st century *Epilepsia* 2011; 52(6):1058–1062.
19. Vladimir Lj. Bašćarević. Significance of prognostic factors in the assessment of early postoperative outcome after surgical treatment of temporal pharmaco-resistant epilepsies. Doctoral Dissertation Belgrade, 2014.
20. Shorvon SD. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52(6):1052–7
21. Rabrenović M, Tresnjić S, Rabrenović V, Cikiriz N, Masić S, Matunović R. Neurotoxic effects of oxygen in hyperbaric environment. *Vojnosanit Pregl* 2015; 72(9): 827-30

22. Jonathan O’Muircheartaigh, Mark P. Richardson. Epilepsy and the frontal lobes. *Cortex* 2012; 48 144-145
23. Noachtar S, Rémi J. The role of EEG in epilepsy: a critical review. *Epilepsy Behav.* 2009 May;15(1):22-33.
24. Sunhee Kim and James M. Mountz. SPECT Imaging of Epilepsy: An Overview and Comparison with F-18 FDG PET Hindawi Publishing Corporation International Journal of Molecular Imaging Volume 2011; Article ID 813028, pages 9
25. X. Setoain, M. Carreño, J. Pavía, B. Martí-Fuster, F. Campos, F. Lomeña. PET and SPECT in epilepsy. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (English Edition)*. 2014; 33 (3): 165-174
26. Gaitatzis A, Sisodiya SM, Sander JW. The somatic comorbidity of epilepsy: a weighty but often unrecognized burden. *Epilepsia* 2012; 53: 1282–93.
27. Adelow C, Andersson T, Ahlbom A, Tomson T. Hospitalization for psychiatric disorders before and after onset of unprovoked seizures/epilepsy. *Neurology* 2012; 78: 396–401
28. Hesdorffer DC, Ishihara L, Mynepalli L, Webb DJ, Weil J, Hauser WA. Epilepsy, suicidality, and psychiatric disorders: a bidirectional association. *Ann Neurol* 2012; 72: 184–91.
29. Smith G, Ferguson PL, Saundres LL, Wagner JL, Wannamaker BB, Anbesaw W. Psychosocial factors associated with stigma in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2009. 16: 484-90.
30. Morgan CLI, Ahmed Z, Kerr MP. Social deprivation and prevalence of epilepsy and associated health usage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 13-17.
31. Kramer G. Broadening the Perspective: treating the Whole Patient. *Epilepsia* 2003; 44(5): 16-22.

32. Slavica Vujisić<sup>1,2</sup>, Sanja Vodopić<sup>1,3</sup>, Ljiljana Radulović<sup>1,2</sup> and Lidija Injac-Stevović.  
Psychiatric comorbidities among patients with epilepsy in montenegro . *Acta Clin Croat*  
2014; 53:411-416
33. KANNER AM, PALAC S. Neuropsychiatric complications of epilepsy. *Curr Neurol  
Neurosci Rep* 2002;2:365-72
34. Katon W, Lin EH, Kroenke K. The association of depression and anxiety with medical  
symptom burden in patients with chronic medical illness. *Gen Hosp Psychiatry* 2007;  
29(2):147-55.
35. Guilherme Nogueira M. de Oliveira, Arthur Kummer, João Vinícius Salgado, Eduardo  
Jardel Portela, Sílvio Roberto Sousa-Pereira, Anthony S. David, Andres M. Kanner,  
Antonio Lucio Teixeira. Brazilian version of the Neurological Disorders Depression  
Inventory for Epilepsy (NDDI-E), *Epilepsy & Behavior* 2010; 19: 328–331
36. Greenlee BA, Ferrell RB, Kauffman CI, Mc Allister TW. Complex partial seizures and  
depression. *Curr Psychiatry Rep* 2003; 5: 410–6.
37. Fenwick P. Epilepsy and psychiatric disorder. In: Hopkins A. (ed) *Epilepsy*. London:  
Chapman Hall; 1987. p. 510–52.
38. Kanner AM. Do psychiatric comorbidities have a negative impact on the course and  
treatment of seizure disorders? *Curr Opin Neurol* 2013; 26: 208–13
39. Fazel S, Wolf A, Langstrom N, Newton CR, Lichtenstein P. Premature mortality in  
epilepsy and the role of psychiatric comorbidity: a total population study. *Lancet* 2013;  
382: 1646–54
40. Rai D, Kerr MP, McManus S, Jordanova V, Lewis G, Brugha TS. Epilepsy and  
psychiatric comorbidity: a nationally representative population-based study. *Epilepsia*  
2012; 53: 1095–103

41. Barry John J., Alan B. Ettinger, Peggy Friel, Frank G. Gilliam, Cynthia L. Harden, Bruce Hermann, Andres M. Kanner, Rochelle Caplan, Sigita Plioplys, Jay Salpekar, David Dunn, Joan Austin, Jana Jones. Consensus statement: The evaluation and treatment of people with epilepsy and affective disorders. *Epilepsy & Behavior* 2008; 13: S1–S29
42. Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2004;110:207–20.
43. Sheline YI, Wang PW, Gado MH, Csernansky JG, Vannier MW. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 3908–13
44. Seidenberg M, Kelly KG, Parrish J, et al. Ipsilateral and contralateral MRI volumetric abnormalities in chronic unilateral temporal lobe epilepsy and their clinical correlates. *Epilepsia* 2005;46(3):420–30.
45. Schildkraut JJ (1965): The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* 122:509–522.
46. Kanner AM. Depression in Epilepsy: Prevalence, Clinical Semiology, Pathogenic Mechanisms and Treatment 2003; 54: 388–398
47. Fromm GH, Amores CY, Thies W. Imipramine in epilepsy. *Arch Neurol* 1972; 27:198–204.
48. Fromm GH, Rosen JA, Amores CY. Clinical and experimental investigation of the effect of imipramine on epilepsy. *Epilepsia* 1971; 12:282.
49. Fromm GH, Wessel HB, Glass JD, Alvin JD, VanHorn G. Imipramine in absence and myoclonic-astatic seizures. *Neurology* 1978; 28:953–957.

50. Ojemann LM, Friel PN, Trejo WJ, Dudley DL. Effect of doxepin on seizure frequency in depressed epileptic patients. *Neurology* 1983; 33: 646–648.
51. Favale E, Rubino V, Mainardi P, Lunardi G, Albano C (1995): The anticonvulsant effect of fluoxetine in humans. *Neurology* 45:1926–1927.
52. Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, Cascino G. Major depression is a risk factor for seizures in older adults. *Ann Neurol.* 2000; 47: 246–249.
53. Hesdorffer DC, Hauser WA, Olafsson E, Ludvigsson P, Kjartansson O. Depression and suicidal attempt as risk factor for incidental unprovoked seizures. *Ann Neurol.* 2006; 59: 35–41
54. Barry John J., Alan B. Ettinger, Peggy Friel, Frank G. Gilliam, Cynthia L. Harden, Bruce Hermann, Andres M. Kanner, Rochelle Caplan, Sigita Plioplys, Jay Salpekar, David Dunn, Joan Austin, Jana Jones. Consensus statement: The evaluation and treatment of people with epilepsy and affective disorders. *Epilepsy & Behavior* 2008; 13: S1–S29
55. Christensen Jakob, Mogens Vestergaard, Preben Bo Mortensen, Per Sidenius, Esben Agerbo Epilepsy and risk of suicide: a population-based case–control study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 693–98
56. Bazil CW. Comprehensive care of the epilepsy patient—control, comorbidity, and cost. *Epilepsia* 2004;45(Suppl 6):3–12.
57. Gilliam FG, Barry JJ, Hermann BP, Meador KJ, Vahle V, Kanner AM. Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicentre study. *Lancet Neurol* 2006;5: 399–405.
58. Friedman DE, Kung DH, Laowattana S, Kass JS, Hrachovy RA, Levin HS. Identifying depression in epilepsy in a busy clinical setting is enhanced with systematic screening. *Seizure* 2009;18: 429–33.

59. Dias Robert, Lisa M. Bateman, Sarah T. Farias, Chin-Shang Li, Tzu-Chun Lin, Julie Jorgensen, Masud Seyal. Depression in epilepsy is associated with lack of seizure control. *Epilepsy & Behavior* 2010; 19: 445–447
60. 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.
61. Kwon OY, Park SP. Frequency of affective symptoms and their psychosocial impact in Korean people with epilepsy: a survey at two tertiary care hospitals. *Epilepsy Behav.* 2013; 26 (1): 51-6
62. Perini GI, Tosin C, Carraro C, Bernasconi G, Canevini MP, Canger R, et al. Interictal mood and personality disorders in temporal lobe epilepsy and juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996;61:601–605.
63. Manchanda R, Schaefer B, McLachlan RS, Blume WT, Wiebe S, Girvin JP, et al. Psychiatric disorders in candidates for surgery for epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996;61:82–89.
64. Brandt C, Schoendienst M, Trentowska M, May TW, Pohlmann-Eden B, Tuschen-Caffier B, et al. Prevalence of anxiety disorders in patients with refractory focal epilepsy--a prospective clinic based survey. *Epilepsy Behav.* 2010;17:259–263.
65. Currie S, Heathfield KW, Henson RA, Scott DF. Clinical course and prognosis of temporal lobe epilepsy. A survey of 666 patients. *Brain.* 1971;94:173–190.
66. Devinsky O, Barr WB, Vickrey BG, Berg AT, Bazil CW, Pacia SV, et al. Changes in depression and anxiety after resective surgery for epilepsy. *Neurology.* 2005;65:1744–1749.
67. Stahl SM. Brainstorms: symptoms and circuits, part 2: anxiety disorders. *J Clin Psychiatry.* 2003;64:1408–1409.



68. Mula M, Monaco F. Antiepileptic drugs and psychopathology of epilepsy: an update. *Epileptic Disord.* 2009;11:1–9.
69. Kanner AM, Ettinger AB. Anxiety disorders. In: Engel J Jr, Pedley TA, editors. *Epilepsy: a Comprehensive Textbook*. 2nd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2008. pp. 2139–2154.
70. Chugh Y, Saha N, Sankaranarayanan A, Sharma PL. Effect of peripheral administration of cinnarizine and verapamil on the abstinence syndrome in diazepam-dependent rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1992;106:127–130.
71. Kanner AM, Soto A, Gross-Kanner H. Prevalence and clinical characteristics of postictal psychiatric symptoms in partial epilepsy. *Neurology.* 2004;62:708–713.
72. Torta R, Keller R. Behavioral, psychotic, and anxiety disorders in epilepsy: etiology, clinical features, and therapeutic implications. *Epilepsia.* 1999;40(Suppl 10):S2–S20.
73. Devinsky O. A 48-year-old man with temporal lobe epilepsy and psychiatric illness. *JAMA.* 2003;290:381–392
74. Devinsky O, Vazquez B. Behavioral changes associated with epilepsy. *Neurol Clin.* 1993;11:127–149.
75. Kanner AM. Psychiatric issues in epilepsy: the complex relation of mood, anxiety disorders, and epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2009;15:83–87
76. Macrodimitris S, Wershler J, Hatfield M, Hamilton K, Backs-Dermott B, Mothersill K, et al. Group cognitive-behavioral therapy for patients with epilepsy and comorbid depression and anxiety. *Epilepsy Behav.* 2011;20:83–88.
77. Wilkinson G, Balestrieri M, Ruggeri M, Bellantuono C. Meta-analysis of double-blind placebo-controlled trials of antidepressants and benzodiazepines for patients with panic disorders. *Psychol Med.* 1991;21:991–998.

78. van Balkom AJ, Bakker A, Spinhoven P, Blaauw BM, Smeenk S, Ruesink B. A meta-analysis of the treatment of panic disorder with or without agoraphobia: a comparison of psychopharmacological, cognitive-behavioral, and combination treatments. *J Nerv Ment Dis.* 1997;185:510–516.
79. Bandelow B, Wedekind D, Leon T. Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder: a novel pharmacologic intervention. *Expert Rev Neurother.* 2007;7:769–781.
80. Hamid H, Ettinger AB, Mula M. Anxiety symptoms in epilepsy: salient issues for future research. *Epilepsy Behavior* 2011;22:63–8.
81. Rosa-Alcázar AI, Sánchez-Meca J, Gómez-Conesa A, Marín-Martínez F. Psychological treatment of obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev.* 2008;28:1310–1325.
82. Christensen J, Vestergaard M, Mortensen PB, Sidenius P, Agerbo E. Epilepsy and risk of suicide: a population-based case-control study. *Lancet Neurol.* 2007;6:693–698.
83. Leaffer EB, Jacoby A, Benn E, Hauser WA, Shih T, Dayan P, et al. Associates of stigma in an incident epilepsy population from northern Manhattan, New York City. *Epilepsy Behav.* 2011;21:60–64.
84. Park SP. Depression in patients with newly diagnosed epilepsy predicts lamotrigine-induced rash: a short-term observational study. *Epilepsy Behav.* 2013;28:88–90.
85. Jacoby A, Snape D, Baker GA. Determinants of quality of life in people with epilepsy. *Neurol Clin.* 2009;27:843–863.
86. 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;45:544–550.
87. Hermann B, Seidenberg M. Epilepsy and Cognition. *Epilepsy Currents.* 2007;7(1):1-6.

88. Pai MC, Tsai JJ. Is cognitive reserve applicable to epilepsy? The effect of educational level on the cognitive decline after onset of epilepsy. *Epilepsia*. 2005;46 Suppl 1:7-10.
89. Elger CE, Helmstaedter C, Kurthen M. Chronic epilepsy and cognition. *Lancet Neurol*. 2004;3(11):663-72.
90. Vingerhoets G. Cognitive effects of seizures. *European Journal of Epilepsy*. 2006;15(4):221-226
91. . Haut, S.R., Veliskova, J., and Moshé, S.L. Susceptibility of immature and adult brains to seizure effects. *Lancet (Neurol)*. 2004; 3: 608–617
92. Guzeva VI, Belash VO, Guzeva VV, Guzeva OV, Ibarra Eleonora Anastazi O. Characteristics of cognitive functions in children with epilepsy. *Neurosci Behav Physiol*. 2009;39(9):885-9.
93. Selwa LM, Berent S, Giordani B, Henry TR, Buchtel HA, Ross DA. Serial cognitive testing in temporal lobe epilepsy: longitudinal changes with medical and surgical therapies. *Epilepsia* 1994;35:743—9.
94. Holmes MD, Dodrill CB, Wilkus RJ, Ojemann LM, Ojemann GA. Is partial epilepsy progressive? Ten-year follow-up of EEG and neuropsychological changes in adults with partial seizures. *Epilepsia* 1998; 39:1189—93.
95. Clouston TS. Experiments to determine the precise effect of bromide of potassium in epilepsy. *J Ment Sci* 1868:305–21.
96. Martin J. Brodie. Antiepileptic drug therapy the story so far. *Seizure* 19 2010; 650–655
97. Kwan P, Brodie MJ. Emerging drugs for epilepsy. *Expert Opin Emerging Drugs* 2007;12:407–22.
98. Sills GJ, Brodie MJ. Preclinical drug development in epilepsy. In: Schwartzkroin P, editor. *Encyclopaedia of basic research in epilepsy*. London, UK: Elsevier; 2009. p. 97–103.

99. Sills GJ, Brodie MJ. Preclinical drug development in epilepsy. In: Schwartzkroin P, editor. *Encyclopaedia of basic research in epilepsy*. London, UK: Elsevier; 2009. p. 97–103.
100. Stephen LJ, Brodie MJ. Selection of antiepileptic drugs in adults. *Neurol Clin* 2009; 27:967–92.
101. Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ (2011) Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med* 365(10): 919-926.
102. Beleza P (2009) Refractory epilepsy: a clinically oriented review. *Eur Neurol* 62(2): 65-71.
103. Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, Ben-Menachem E, Meencke HJ, et al. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2007;68:402–8.
104. Kwan P, Brodie MJ. Clinical trials of antiepileptic medications in newly diagnosed patients with epilepsy. *Neurology* 2003;60(Suppl 4):S2–12.
105. Marson AG, Al-Kharusi A, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 1000–1015.
106. Marson AG, Al-Kharusi A, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:1016–26.
107. Nice Guideline 137. *The epilepsies: The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care*. National Institute of Clinical

- Excellence, London, January 2012 (revised December 2013)  
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13635/57779/57779.pdf> (accessed Feb 4, 2014).
108. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342: 314–19.
  109. Brodie MJ. Response to antiepileptic drug therapy: winners and losers. *Epilepsia* 2006; 46(Suppl. 10):31–2.
  110. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, et al, and the Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. *N Engl J Med* 1998; **339**: 792–98.
  111. Trinka E. What is the evidence to use new intravenous AEDs in status epilepticus? *Epilepsia* 2011; **52** (suppl 8): 35–38.
  112. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51:1069–77.
  113. Beghi E, Gatti G, Tonini C, et al, and the BASE Study Group. Adjunctive therapy versus alternative monotherapy in patients with partial epilepsy failing on a single drug: a multicentre, randomised, pragmatic controlled trial. *Epilepsy Res* 2003; **57**: 1–13.
  114. Canevini MP, De Sarro G, Galimberti CA, et al, and the SOPHIE Study Group. Relationship between adverse effects of antiepileptic drugs, number of coprescribed drugs, and drug load in a large cohort of consecutive patients with drug-refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010; **51**: 797–804.
  115. Brodie MJ, Covanis A, Gil-Nagel A, et al. Antiepileptic drug therapy: does mechanism of action matter? *Epilepsy Behav* 2011; **21**: 331–41.
  116. Suh DC, Woodall BS, Shin SK, Hermes-De Santis ER. Clinical and economic impact of adverse drug reactions in hospitalized patients. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 1373–

- 79.
117. Perucca P, Carter J, Vahle V, Gilliam FG. Adverse antiepileptic drug effects: toward a clinically and neurobiologically relevant taxonomy. *Neurology* 2009; 72: 1223–29.
  118. Gilliam F, Carter J, Vahle V. Tolerability of antiseizure medications: implications for health outcomes. *Neurology* 2004; 63 (suppl 4): S9–12.
  119. US Food and Drug Administration. Joint meeting of the Peripheral and Central Nervous Drugs Advisory Committee and the Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee: briefing material. July 10, 2008. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4372b1-00-index.html>
  120. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Engl J Med* 1985; 313: 145–51.
  121. World Health Organization. International drug monitoring: the role of national centres. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1972; 498: 1–25.
  122. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000; 356: 1255–59.
  123. Martins HH, Alonso NB, Vidal-Dourado M, et al. Are adverse effects of antiepileptic drugs different in symptomatic partial and idiopathic generalized epilepsies? The Portuguese-Brazilia validation of the Liverpool Adverse Events Profile. *Epilepsy Behav* 2011; 22: 511–17.
  124. Perucca P, Jacoby A, Marson AG, et al. Adverse antiepileptic drug effects in new-onset seizures: a case-control study. *Neurology* 2011; 76: 273–79.
  125. 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.

126. Piero Perucca, Frank G Gilliam Adverse effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2012; 11: 792–802
127. Canevini MP, De Sarro G, Galimberti CA, et al. Relationship between adverse effects of antiepileptic drugs, number of coprescribed drugs, and drug load in a large cohort of consecutive patients with drug-refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010; 51: 797–804.
128. Carreno M, Gil-Nagel A, Sanchez JC, et al. Strategies to detect adverse effects of antiepileptic drugs in clinical practice. *Epilepsy Behav* 2008; 13: 178–83.
129. Perucca E, Meador KJ. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Acta Neurol Scand Suppl* 2005; 181: 30–35.
130. Kennedy GM, Lhatoo SD. CNS adverse events associated with antiepileptic drugs. *CNS Drugs* 2008; 22: 739–60.
131. Sirven JI, Fife TD, Wingerchuk DM, Drazkowski JF. Second-generation antiepileptic drugs' impact on balance: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2007; **82**: 40–47.
132. Fattore C, Perucca E. Novel medications for epilepsy. *Drugs* 2011; **71**: 2151–78.
133. Loring DW, Marino S, Meador KJ. Neuropsychological and behavioral effects of antiepilepsy drugs. *Neuropsychol Rev* 2007; **17**: 413–25.
134. Zaccara G, Franciotta D, Perucca E. Idiosyncratic adverse reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2007; **48**: 1223–44
135. Kaufman DW, Kelly JP, Anderson T, Harmon DC, Shapiro S. Evaluation of case reports of aplastic anemia among patients treated with felbamate. *Epilepsia* 1997; **38**: 1265–69.
136. Gerstner T, Busing D, Bell N, et al. Valproic acid-induced pancreatitis: 16 new cases and a review of the literature. *J Gastroenterol* 2007; **42**: 39–48.

137. Jallon P, Picard F. Bodyweight gain and anticonvulsants: a comparative review. *Drug Saf* 2001; **24**: 969–78.
138. Biton V. Effect of antiepileptic drugs on bodyweight: overview and clinical implications for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs* 2003; **17**: 781–91.
139. Mintzer S. Metabolic consequences of antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol* 2010; **23**: 164–69.
140. Souverein PC, Webb DJ, Weil JG, Van Staa TP, Egberts AC. Use of antiepileptic drugs and risk of fractures: case-control study among patients with epilepsy. *Neurology* 2006; **66**: 1318–24.
141. Pack AM. Treatment of epilepsy to optimize bone health. *Curr Treat Options Neurol* 2011; **13**: 346–54. Wild JM, Ahn HS, Baulac M, et al. Vigabatrin and epilepsy: lessons learned. *Epilepsia* 2007; **48**: 1318–27.
142. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al, for the EURAP study group. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of datae from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 2011; **10**: 609–17.
143. Hernandez-Diaz S, Smith CR, Shen A, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology* 2012; **78**: 1692–99.
144. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2003; **2**: 347–56.
145. Beck AT, Beamsdorfer A: Assessment of Depression: The Depression Inventory. In: Pichot P. (ed). *Psychological Measurements in psychopharmacology*. Basel: Karger; 1974. p. 151–169.
146. Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri WF. Comparison of Beck Depression Inventories-IA and -II in Psychiatric outpatients. *J Pers Assess* 1996; 67(3): 588– 97.



147. Hamilton M. A Diagnosis and Rating of Anxiety. *Br J Psychiatry*, special Publication. 1969; 3: 76–9.
148. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H (2005) The montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 53(4): 695–699
149. Josephson CB, Jetté N. Psychiatric comorbidities in epilepsy. *Int Rev Psychiatry*. 2017;29(5):409-424.
150. Kanner AM. Psychiatric comorbidities in epilepsy: Should they be considered in the classification of epileptic disorders? *Epilepsy Behav*. 2016 Nov;64(PtB):306-308.
151. Fiest KM, Patten SB, Jetté N. Screening for Depression and Anxiety in Epilepsy. *Neurol Clin*. 2016 May;34(2):351-61,
152. Sultan KO, Mahmood BS, Najim Z, Al-Habboo DJ, Najim H. Psychiatric Manifestation of Patients with Epilepsy in Mosul, Iraq. *Psychiatr Danub*. 2017;29(Suppl 3):645-648.
153. Dharmadhikari AS, Sinha VK. Psychiatric Comorbidity in Children with Epilepsy: A Cross-sectional 5 Years Rural Prevalence Study. *J Neurosci Rural Pract*. 2017;8(2):179-184.
154. Ebong IM, Lopez MR, Kanner AM, Wallace DM. The relationship between mood disorder and insomnia depends on race in US veterans with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2017;70(Pt A):80-86.
155. Meyer B, Weiss M, Holtkamp M, Arnold S, Brückner K, Schröder J, Scheibe F, Nestoriuc Y. Protocol for the ENCODE trial: evaluating a novel online depression intervention for persons with epilepsy. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1):55.
156. Gnanavel S. Epilepsy and Depression: A Bidirectional Relationship. *J Neurosci Rural Pract*. 2017; 8 (Suppl 1):S5-S6.

157. Tedrus GMAS, Sterca GS, Pereira RB. Physical activity, stigma, and quality of life in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2017. pii:S1525-5050(17)30513-9.
158. Scévola L, Sarudiansky M, Lanzillotti A, Oddo S, Kochen S, D'Alessio L. To what extent does depression influence quality of life of people with pharmacoresistant epilepsy in Argentina? *Epilepsy Behav.* 2017;69:133-138.
159. Mazarati AM, Lewis ML, Pittman QJ. Neurobehavioral comorbidities of epilepsy: Role of inflammation. *Epilepsia.* 2017;58 Suppl 3:48-56.
160. Fisher PL, Noble AJ. Anxiety and depression in people with epilepsy: The contribution of metacognitive beliefs. *Seizure.* 2017;50:153-159.
161. Weatherburn CJ, Heath CA, Mercer SW, Guthrie B. Physical and mental health comorbidities of epilepsy: Population-based cross-sectional analysis of 1.5 million people in Scotland. *Seizure.* 2017;45:125-131.
162. Chandrasekharan SC, Menon V, Wadwekar V, Nair PP. High Frequency of Depressive Symptoms among Adults with Epilepsy: Results from a Hospital-based Study. *J Neurosci*
163. Błaszczyk B, Czuczwar SJ. Epilepsy coexisting with depression. *Pharmacol Rep.* 2016;68(5):1084-92.
164. Rayner G. The Contribution of Cognitive Networks to Depression in Epilepsy. *Epilepsy Curr.* 2017;17(2):78-83.
165. Ramanujam B, Bajaj BK, Kaur K, Anand KS, Buxi G. Is Depression Related to Low Folate Levels in People with Epilepsy? An Observational Study and Meta-analysis. *J Neurosci Rural Pract.* 2017;8(3):381-388.
166. Kanner AM. Can Neurochemical Changes of Mood Disorders Explain the Increase Risk of Epilepsy or its Worse Seizure Control? *Neurochem Res.* 2017;42(7):2071-2076

167. Owolabi SD, Owolabi LF, Udofia O, Sale S. Depression in patients with epilepsy in Northwestern Nigeria: Prevalence and clinical correlates. *Ann Afr Med.* 2016;15(4):179-184.
168. Rider FK, Danilenko OA, Grishkina MN, Kustov GV, Akzhigitov RG, Lebedeva AV, Guekht AB. [Depression and epilepsy: comorbidities, pathogenesis, principles of therapy]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2016;116(9. Vyp. 2):19-24.
169. Ettinger AB, Good MB, Manjunath R, Edward Faught R, Bancroft T. The relationship of depression to antiepileptic drug adherence and quality of life in epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2014;36:138-43
170. Tsigebrhan R, Hanlon C, Medhin G, Fekadu A. Help seeking and suicidality among people with epilepsy in a rural low income country setting: cross-sectional survey. *International Journal of Mental Health Systems.* 2017;11:44.
171. Mula M. Depression in epilepsy. *Curr Opin Neurol.* 2017;30(2):180-186.
172. Wigg CM, Filgueiras A, Gomes Mda M. The relationship between sleep quality, depression, and anxiety in patients with epilepsy and suicidal ideation. *Arq Neuropsiquiatr.* 2014;72(5):344-8.
173. Munger Clary HM. Anxiety and epilepsy: what neurologists and epileptologists should know. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014;14(5):445.
174. Kampf C, Walter U, Rösche J. The impact of anxiety, seizure severity, executive dysfunction, subjectively perceived psychological deficits, and depression on social function in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2016;57(Pt A):5-8.
175. Pham T, Sauro KM, Patten SB, Wiebe S, Fiest KM, Bulloch AGM, Jetté N. The prevalence of anxiety and associated factors in persons with epilepsy. *Epilepsia.* 2017;58(8):e107-e110.

176. Ridsdale L, Wojewodka G, Robinson E, Landau S, Noble A, Taylor S, Richardson M, Baker G, Goldstein LH; SMILE Team. Characteristics associated with quality of life among people with drug-resistant epilepsy. *J Neurol*. 2017;264(6):1174-1184.
177. Dunn DW, Besag F, Caplan R, Aldenkamp A, Gobbi G, Sillanpää M. Psychiatric and Behavioural Disorders in Children with Epilepsy (ILAE Task Force Report): Anxiety, depression and childhood epilepsy. *Epileptic Disord*. 2016. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27184435.
178. Carrozzino D, Marchetti D, Laino D, Minna M, Verrocchio MC, Fulcheri M, Verrotti A, Bech P. Anxiety in adolescent epilepsy. A clinimetric analysis. *Nord J Psychiatry*. 2016;70(6):424-9.
179. Izcı F, Fındıklı E, Camkurt MA, Tuncel D, Şahin M. Impact of aggression, depression, and anxiety levels on quality of life in epilepsy patients. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:2595-2603.
180. Liik M, Vahter L, Gross-Paju K, Haldre S. Cognitive profile and depressive symptoms in patients with epilepsy. *Medicina (Kaunas)*. 2013;49(6):254-61.
181. Yang XY, Long LL, Xiao B. [Effects of temporal lobe epilepsy and idiopathic epilepsy on cognitive function and emotion in children]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2016;18(7):577-81.
182. Adams J, Alipio-Jocson V, Inoyama K, Bartlett V, Sandhu S, Oso J, Barry JJ, Loring DW, Meador KJ. Methylphenidate, cognition, and epilepsy: A 1-month open-label trial. *Epilepsia*. 2017. doi: 10.1111/epi.13917.
183. Tedrus GMAS, Fonseca LC, Augusto MN, Trindade FS. Major depressive episode, cognition, and epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2016;64(Pt A):219-223.

184. Galioto R, Tremont G, Blum AS, LaFrance WC Jr, Crook CL, Davis JD. Depressive Symptoms Contribute to Executive Deficits in Temporal Lobe Epilepsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2017;29(2):135-141.
185. Yilmazer-Hanke D, O'Loughlin E, McDermott K. Contribution of amygdala pathology to comorbid emotional disturbances in temporal lobe epilepsy. *J Neurosci Res*. 2016;94(6):486-503.
186. Kavanaugh B, Correia S, Jones J, Blum A, Curt LaFrance W Jr, Davis JD. White matter integrity correlates with depressive symptomatology in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2017. pii: S1525-5050(16)30701-6.
187. Vrinda M, Sasidharan A, Aparna S, Srikumar BN, Kutty BM, Shankaranarayana Rao BS. Enriched environment attenuates behavioral seizures and depression in chronic temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2017;58(7):1148-1158.
188. Wang S, Chen C, Jin B, Yang L, Ding Y, Guo Y, Chen Y, Wang S, Ding M. The association of psychosocial variables with adherence to antiepileptic drugs in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2017;77:39-43.
189. Lacey CJ, Salzberg MR, D'Souza WJ. What factors contribute to the risk of depression in epilepsy?--Tasmanian Epilepsy Register Mood Study (TERMS). *Epilepsia*. 2016;57(3):516-22.
190. Reilly C, Atkinson P, Chin RF, Das KB, Gillberg C, Aylett SE, Burch V, Scott RC, Neville BG. Symptoms of anxiety and depression in school-aged children with active epilepsy: A population-based study. *Epilepsy Behav*. 2015;52(Pt A):174-9.
191. Gaus V, Kiep H, Holtkamp M, Burkert S, Kendel F. Gender differences in depression, but not in anxiety in people with epilepsy. *Seizure*. 2015;32:37-42.

192. Elghazouani F, Aarab C, Faiz F, Midaoui A, Barrimi M, Elrhazi K, Berraho A, Belahssen MF, Rammouz I, Aalouane R. [Psychiatric disorders and associated factors in patients with epilepsy in Fez, Morocco]. *Encephale*. 2015;41(6):493-8.
193. Wiglusz MS, Landowski J, Michalak L, Cubala WJ. Reevaluating the prevalence and diagnostic subtypes of depressive disorders in epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2015;53:15-9.
194. Gandy M, Sharpe L, Perry KN, Miller L, Thayer Z, Boserio J, Mohamed A. Anxiety in epilepsy: a neglected disorder. *J Psychosom Res*. 2015;78(2):149-55.
195. Kui C, Yingfu P, Chenling X, Wenqing W, Xiuhua L, Di S. What are the predictors of major depression in adult patients with epilepsy? *Epileptic Disord*. 2014;16(1):74-9.
196. Bifftu BB, Dachew BA, Tiruneh BT, Birhan Tebeje N. Depression among people with epilepsy in Northwest Ethiopia: a cross-sectional institution based study. *BMC Res Notes*. 2015;8:585.
197. Alsaadi T, El Hammasi K, Shahrour TM, Shakra M, Turkawi L, Almaskari B, Diab L, Raof M. Prevalence of depression and anxiety among patients with epilepsy attending the epilepsy clinic at Sheikh Khalifa Medical City, UAE: A cross-sectional study. *Epilepsy Behav*. 2015;52 (Pt A):194-9
198. Guo Y, Ding XY, Lu RY, Shen CH, Ding Y, Wang S, Tang YL, Ding MP. Depression and anxiety are associated with reduced antiepileptic drug adherence in Chinese patients. *Epilepsy Behav*. 2015;50:91-5.
199. Vujisić S, Vodopić S, Radulović L, Injac-Stevović L. Psychiatric comorbidities among patients with epilepsy in Montenegro. *Acta Clin Croat*. 2014;53(4):411-6.
200. Pickrell WO, Smith PE. Treatment of resistant epilepsy. *Clin Med (Lond)*. 2014;14 Suppl 6:s1-6.
201. Scott AJ, Sharpe L, Hunt C, Gandy M. Anxiety and depressive disorders in people with epilepsy: A meta-analysis. *Epilepsia*. 2017;58(6):973-982.

202. Garcia ME, Garcia-Morales I, Gil-Nagel A. Prevalence of depressive symptoms and their impact on quality of life in patients with drug-resistant focal epilepsy (IMDYVA study). *Epilepsy Res.* 2015;110:157-65.
203. Laxer KD, Trinkka E, Hirsch LJ, Cendes F, Langfitt J, Delanty N, Resnick T, Benbadis SR. The consequences of refractory epilepsy and its treatment. *Epilepsy Behav.* 2014;37:59-70.
204. Hamilton KT, Anderson CT, Dahodwala N, Lawler K, Hesdorffer D, French J, Pollard JR. Utilization of care among drug resistant epilepsy patients with symptoms of anxiety and depression. *Seizure.* 2014;23(3):196-200.
205. Maguire MJ, Weston J, Singh J, Marson AG. Antidepressants for people with epilepsy and depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(12):CD010682.
206. Ribot R, Ouyang B, Kanner AM. The impact of antidepressants on seizure frequency and depressive and anxiety disorders of patients with epilepsy: Is it worth investigating? *Epilepsy Behav.* 2017;70(Pt A):5-9.
207. Borgmann M, Holtkamp M, Adli M, Behr J. [Depression and epilepsy : Two clinical pictures with common causes?]. *Nervenarzt.* 2016;87(7):724-30.
208. Payandemehr B, Ghasemi M, Dehpour AR. Citalopram as a good candidate for treatment of depression in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2015;44:96-7.
209. Sutula TP<sup>1</sup>, Hagen J, Pitkänen A (2003) Do epileptic seizures damage the brain? *Curr Opin Neurol* 16(2): 189-195.
210. Najm IM, Wang I, Shedid D, Luders HO, Ng TC, Comair YG (1998) MRS metabolic markers of seizures and seizure-induced neuronal damage. *Epilepsia* 39: 244—250.
211. Lukoyanov NV, Sa MJ, Madeira MD, Paula-Barbosa MM (2004) Selective loss of hilar neurons and impairment of initial learning in rats after repeated administration of electroconvulsive shock seizures. *Exp Brain Res* 154: 192—200.

212. Sweatt JD (2004) Hippocampal function in cognition. *Psychopharmacology (Berl)* 174: 99–110.
213. Sendrowski K, Sobaniec W (2013) Hippocampus, hippocampal sclerosis and epilepsy. *Pharmacol Rep* 65:555–65.
214. Schiffer D, Cordera S, Tereni A (1994) Neuropathological findings in surgical specimens of temporal lobe epilepsy. *Crit Rev Neurosurg* 4:339–350
215. Thom M (2009) Hippocampal sclerosis: Progress since Sommer. *Brain Pathol* 19: 565–572.
216. Robert Kotloski, Michael Lynch, Suzanne Lauersdorf, Thomas Sutula (2002) Repeated brief seizures induce progressive hippocampal neuron loss and memory deficits. *Progress in Brain Research* 135: 95–110
217. Sass K. J, Sass M, Westerveld M, Lencz R, Novelly A, Kim J.H and Spencer D.D (1992) Specificity in the correlation of verbal memory and hippocampal neuron loss: dissociation of memory, language, and verbal intellectual ability. *Journal of Clinical & Experimental Neuropsychology* 14 (5): 662–672.
218. Patrikelis P, Angelakis E, Gatzonis S (2009) Neurocognitive and behavioral functioning in frontal lobe epilepsy: a review. *Epilepsy Behav*, 14(1). Elsevier Inc 19–26.
219. Helmstaedter C, Kemper B, Elger CE (1996). Neuropsychological aspects of frontal lobe epilepsy. *Neuropsychologia* 34 (5): 399–406.
220. McDonald CR, Delis DC, Norman MA, Wetter SR, Tecoma ES, Iragui VJ (2005) Response inhibition and set shifting in patients with frontal lobe epilepsy or temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 7(3): 438–446.



221. Drane DL, Lee GP, Cech H, Huthwaite JS, Ojemann GA, Ojemann JG (2006) Structured cueing on a semantic fluency task differentiates patients with temporal versus frontal lobe seizure onset. *Epilepsy Behav* 9(2): 339–344.
222. Cahn-Weiner D, Wittenberg D, McDonald C (2009) Everyday cognition in temporal lobe and frontal lobe epilepsy. *Epileptic Disord* 11 (3): 222-227
223. Jokeit, H. and Ebner, A (2002) Effects of chronic epilepsy on intellectual functions. *Prog Brain Res* 135: 455-463.
224. Dodrill CB (2004) Neuropsychological effects of seizures. *Epilepsy Behav* 5(1): S21–S24. PMID: 14725843
225. Seidenberg M, Pulsipher DT, Hermann B. Cognitive progression in epilepsy (2007) *Neuropsychol Rev* 17(4): 445–454.
226. Piazzini A, Canevini MP, Turner K, Chifari R, Canger R (2006) Elderly people and epilepsy:cognitive function. *Epilepsia* 47: 82–84.
227. Arinzechi EO, Ogunrin OA, Nwosu CM, Nwamu PO, Enwereji KO, Asomugha LA, Dimkpa U (2018) Seizure frequency and risk of cognitive impairment in people living with epilepsy in a sub-urban community in South Eastern Nigeria. *J Clin Neurosci* S0967-5868 (18)30129-2.
228. Centeno M, Thompson PJ, Koepp MJ, Helmstaedter C, Duncan JS (2010) Memory in frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 91(2–3):123–132.
229. Voltzenlogel V, Vignal JP, Hirsch E, Manning L (2014) The influence of seizure frequency on anterograde and remote memory in mesial temporal lobe epilepsy. *Seizure* 23(9): 792–798.
230. Holmes GL (2013) EEG abnormalities as a biomarker for cognitive comorbidities in pharmaco-resistant epilepsy. *Epilepsia* 54 (2): 60-62.

231. Huang C, Wahlund L, Dierks T, Julin P, Winblad B, Jelic V (2000) Discrimination of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment by equivalent EEG sources a cross-sectional and longitudinal study. *Clin Neurophys* 111(11): 1961–1967.
232. Kwak YT (2006) Quantitative EEG findings in different stages of Alzheimer's disease. *J Clin Neurophys* 23(5): 456–461.
233. Flicker C, Ferris S.H & Reisberg B. (1991). Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology* 41(7): 1006–100

## **8. ПРИЛОЗИ**

### **8.1. СОЦИОДЕМОГРАФСКИ УПИТНИК**

Датум визите: \_\_\_\_\_

ДЕМОГРАФСКИ ПОДАЦИ



---

---

---

7. Да ли болујете од значајних болести:

---

8. Да ли сте козумирали алкохол пре или током погоршања болести (већи број напада)?

---

9. Да ли сте били изложени високој телесној температури пре или током погоршања болести (већи број напада)?

---

10. Да ли сте били изложени високој телесној температури пре или током погоршања болести (већи број напада)?

---

11. Да ли сте били изложени високој телесној температури пре или током погоршања болести (већи број напада)?

---

12. Да ли сте и које нове лекове узимали прошле контроле/визите?

---

## **8.2. ДНЕВНИК НАПАДА**

Датум визите: \_\_\_\_\_

1. Име (шифра) пацијента

---

2. Датум рођења

---

3. Број погоршања у последњих годину дана:

---

4. Погоршања од последње контроле:

---

5. Лекови које прима и дозе:

---

---

---

---

---

---

6. Корекција антиепилпетичне терапије

---

---

---

---

---

7. Да ли болујете од значајних болести:

---

8. Да ли сте козумирали алкохол пре или током погоршања болести (већи број напада)?

---

9. Да ли сте били изложени високој телесној температури пре или током погоршања болести (већи број напада)?

---

10 Да ли сте били изложени високој телесној температури пре или током погоршања болести (већи број напада)?

---

11 Да ли сте били изложени високој телесној температури пре или током погоршања болести (већи број напада)?

---

12. Да ли сте и које нове лекове узимали прошле контроле/визите?

---

### **8.3.БЕКОВА СКАЛА ДЕПРЕСИВНОСТИ (Beck Depression Inventory-BDI)**

Име и презиме \_\_\_\_\_ год. рођења \_\_\_\_\_ датум \_\_\_\_\_

У овом упитнику дате су групе различитих питања. Пажљиво прочитајте сваку. Затим изаберите једно стање из сваке групе које најбоље описује како сте се осећали у протекле две недеље, укључујући и данас. Заокружите број поред стања које сте изабрали. Уколико Вам у некој групи подједнако одговара неколико стања, заокружите свако од њих, али претходно обавезно прочитајте свако стање из сваке групе пре него што се одлучите.

1. 0 Нисам тужан  
1 Тужан сам  
2 Тужан сам све време и не могу да се отресем тога  
3 Толико сам тужан или несрећан да то не могу да поднесем
  
2. 0 Нисам посебно обесхрабрен у односу на будућност  
1 Обесхрабрен сам у односу на будућност  
2 Осећам да немам чему да се надам  
3 Осећам да ми је будућност безнадежна и да ствари не могу да се поправе
  
3. 0 Не осећам се промашено  
1 Осећам да сам промашио више него просечан човек  
2 Кад размишљам о свом животу, све што видим је мноштво промашаја  
3 Осећам да сам потпуно промашен човек
  
4. 0 Осећам задовољство у свему као и раније  
1 Не уживам више у стварима као раније  
2 Више немам правога задовољства ни у чему  
3 Осећам незадовољство и досаду у свему
  
5. 0 Не осећам неку посебну кривицу  
1 Осећам кривицу доста често  
2 Углавном се осећам кривим  
3 Осећам кривицу стално
  
6. 0 Не осећам да сам кажњен  
1 Осећам да ћу можда бити кажњен  
2 Очекујем да будем кажњен  
3 Осећам да сам кажњен
  
7. 0 Не осећам да сам разочаран самим собом  
1 Разочаран сам самим собом  
2 Згађен сам над собом  
3 Мрзим самог себе
  
8. 0 Не осећам се горим од других

- 1 Критичан сам у односу на своје слабости и грешке
  - 2 Стално кривим себе због својих грешака
  - 3 Кривим себе због свега лошег што се догоди
9. 0 Не размишљај да се убијем
- 1 Размишљај о самоубиству, али то не бих учинио
  - 2 Волео бих да се убијем
  - 3 Убио бих се да имам прилике да то учиним
10. 0 Не плачем чешће него обично
- 1 Плачем више него раније
  - 2 Стално плачем
  - 3 Раније сам могао да плачем, али сада више не могу иако осећам потребу
11. 0 Не осећам да сам раздражљивији него обично
- 1 Раздражљив сам и узнемирам се лакше него пре
  - 2 Непрекидно сам раздражен
  - 3 Више ме уопште не иритирају ствари које би ме раније иритирале
12. 0 Нисам изгубио интересовање за друге људе
- 1 Мање се интересујем за друге људе него раније
  - 2 Углавном сам изгубио интересовање за друге људе
  - 3 Потпуно сам изгубио интересовање за друге људе
13. 0 У стању сам да доносим одлуке као и раније
- 1 Одлажем доношење одлука чешће него раније
  - 2 Имам већих потешкоћа у доношењу одлука него раније
  - 3 Уопште нисам у стању да доносим одлуке
14. 0 Не осећам да изгледам лошије него раније
- 1 Забринут(а) сам да изгледам старо и непривлачно
  - 2 Осећам сталне промене у свом спољашњем изгледу које ме чине непривлачно(о)м
  - 3 Верујем да сам ружан/ружна
15. 0 Могу да радим добро као и раније
- 1 Морам да уложим посебан напор да бих нешто започео
  - 2 Морам да улажем веома много напора да бих било шта урадио
  - 3 Уопште нисам у стању да радим



16. 0 Спавам добро као и обично  
 1 Не спавам више тако добро  
 2 Будим се сат-два раније него обично и тешко ми је да поново заспим  
 3 Будим се неколико сати раније него обично и више нисам у стању да заспим
17. 0 Не замарам се више него обично  
 1 Лакше се замарам него раније  
 2 Замара ме готово све што радим  
 3 Сувише сам уморан да бих било шта радио
18. 0 Апетит ми није слабији него обично  
 1 Апетит ми више није тако добар као пре  
 2 Имам врло слаб апетит  
 3 Уопште више немам апетит
19. 0 У последње време нисам изгубио много на тежини  
 1 Изгубио сам више од 2.5 кг  
 2 Изгубио сам више од 5 кг  
 3 Изгубио сам више од 7.5 кг
20. 0 Не бринем о свом здрављу више него обично  
 1 Забрињавају ме телесни симптоми као што су разни болови, лоше варење, затвор  
 2 Веома ме брине моје физичко стање, тако да ми је тешко да мислим о другим стварима  
 3 Toliko me brine moje fizičko stanje da ni o čemu drugom ne razmišljam
21. 0 Нисам приметио да се у последње време мање интересујем за секс  
 1 Мање сам заинтересован за секс него пре  
 2 Много мање се интересујем за секс  
 3 Потпуно сам изгубио интересовање за секс

УКУПАН СКОР: \_\_\_\_\_

#### 8.4. БЕКОВА СКАЛА ДЕПРЕСИВНОСТИ (BDI-II)

(Beck Depression Inventory — **BDI-II** )

Име (име оца) и презиме \_\_\_\_\_

Оцените како сте се осећали у претходне 2 недеље, укључујући и данас.

мало средње озбиљно

Оцена: 1 2 3 4 5\_\_

1. Тужно \_\_\_\_\_

2. Безнадежно \_\_\_\_\_

3. Неуспешно \_\_\_\_\_

4. Незадовољно \_\_\_\_\_

5. Осећај кривице \_\_\_\_\_
6. Осећај казне \_\_\_\_\_
7. Безвољно \_\_\_\_\_
8. Самооптужујуће \_\_\_\_\_
9. Мисли о самоубиству \_\_\_\_\_ 10.
- Плакање \_\_\_\_\_
11. Узрујано \_\_\_\_\_
12. Незаинтересовано \_\_\_\_\_
13. Неодлучно \_\_\_\_\_
14. Безвредно \_\_\_\_\_ 144 М
- Мало средње озбиљно 1 2 3 4 5
15. Губитак енергије \_\_\_\_\_
16. Несаницу \_\_\_\_\_
17. Раздражљиво \_\_\_\_\_
18. Смањење апетита \_\_\_\_\_
19. Смањење концентрације \_\_\_\_\_
20. Уморно \_\_\_\_\_
21. Незаинтересовано за секс \_\_\_\_\_
- Укупан скор поена = \_\_\_\_\_**
- Скоровање: 10–15 блага депресија,  
16–30 умерена депресија,  
> 30 озбиљна депресија.

### 8.5. ХАМИЛТОНОВА СКАЛА ЗА ПРОЦЕНУ АНКСИОЗНОСТИ (Hamilton Anxiety Rating Scale—НАМА)

Име и презиме \_\_\_\_\_ год. рођења \_\_\_\_\_ датум \_\_\_\_\_

Назив Не постоји Слабо Умерено Озбиљно Изражено 0 1 2 3 4

1. АНКСИОЗНО РАСПОЛОЖЕЊЕ (забринутост, предвиђање најгорег, злослутност, раздражљивост)

2. НАПЕТОСТ (осећање напетости, заморљивости, пацијент се тргне кад му се обратите, плачљивост, дрхтање, немир, неспособност да се опустити)

3. СТРАХОВИ (од мрака, од самоће, од животиња, од саобраћаја, од гужве)

---

4. НЕСАНИЦА (тешкоћа да заспи, испрекидан сан, сан који не окрепљује и осећај умора после буђења, снови, кошмар, ноћни страхови)

---

5. ИНТЕЛЕКТУАЛНЕ (КОГНИТИВНЕ) ТЕШКОЋЕ (тешкоће у концентрацији, слабо памћење)

---

6. ДЕПРЕСИВНО РАСПОЛОЖЕЊЕ (губитак интересовања, недостатак задовољства у слободним активностима, потиштеност, рано буђење, инверзија сна)

---

Назив Не постоји Слабо Умерено Озбиљно Изражено

0 1 2 3 4 \_\_\_\_\_

7. СОМАТСКИ (МИШИЋНИ) СИМПТОМИ (болони и грчеви, укоченост, миоклонички трзаји, шкрпутање зубима, несигуран глас, повећање мишићног тонуса)

8. СОМАТСКИ (СЕНЗОРНИ) СИМПТОМИ (тинитус, замагљен вид, таласи врућине или хладноће, малаксалост, жигање)

9. КАРДИОВАСКУЛАРНИ СИМПТОМИ (тахикардија, палпитације, пулсације крвних судова, бол у грудима, несвестица, прескакање срца)

10. РЕСПИРАТОРНИ СИМПТОМИ (притисак или стезање у грудима, осећај гушења, уздисање, диспнеа)

11. ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНИ СИМПТОМИ (тешкоће при гутању, флатуленција, бол у абдомену, горушица, осећај пуноће у трбуху, мука, повраћање, борборигми, губитак у тежини, констипација)

12. ГЕНИТОУРИНАРНИ СИМПТОМИ (често мокрење, неспособност одлагања мокрења, аменореја, менорагија, развој фригидности, превремене ејакулације, губитак либида, импотенција)

13. НЕУРОВЕГЕТАТИВНИ СИМПТОМИ (сувоћа уста, црвењење, бледило, појачано знојење, вртоглавица, главобоље од напетости, жежење)

14. ПОНАШАЊЕ ПАЦИЈЕНТА ТОКОМ ИНТЕРВЈУА (нестрпљивост, немир или шеткање горе-доле, дрхтање руку, намрштеност, напрегнут израз, уздисање или убрзано дисање, бледило, гутање, подригивање, појачани тетивни рефлекси, дилатиране зенице, егзофталмус)

**УКУПАН СКОР = \_\_\_\_\_**