

Pregledni prispevek/Review article

POSEBNOSTI ZDRAVLJENJA EPILEPSIJE PRI STAREJŠIH

ISSUES WHEN TREATING EPILEPSY IN THE ELDERLY

Boštjan Čebular¹, Vid Zgonc^{1, 2}

¹ Klinični oddelek za nevrologijo, Nevrološka klinika, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

² Inštitut za klinično nevrofiziologijo, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Izvleček

Izhodišča *Epilepsija se najpogosteje pojavi v življenjskem obdobju po 65. letu starosti. Diagnostika in zdravljenje epilepsije pri starejših (ljudih po 65. letu starosti) postajata s staranjem prebivalstva vse zahtevnejši. Pri starejših je epilepsija takoj za možgansko-žilnimi boleznimi in demenco tretja najpogostejša nevrološka bolezen. Vzrok zanjo so najpogosteje ishemične motnje, možganski tumorji, poškodbe in neurodegenerativne bolezni. Epileptični napadi so večinoma žariščni s sekundarno generalizacijo ali brez in jih z ustreznim protiepileptičnim zdravljenjem lahko dobro nadzorujemo.*

Zaključki *Pregledni članek obravnava posebnosti zdravljenja epilepsije pri starejših. Avtorja dajeta pri zdravljenju prednost »novejšim« protiepileptičnim zdravilom, ki so vsaj tako učinkovita kot »starejša« zdravila, a imajo v primerjavi s slednjimi bistveno manj stranskih učinkov, interakcij in boljše prenosljivost.*

Ključne besede *epilepsija; epileptični napad; starejši; zdravljenje; možgansko-žilne bolezni; protiepileptična zdravila*

Abstract

Background *The incidence of epilepsy reaches its highest peak after the age of 65 years. Diagnosis and management of epilepsy in the elderly (people after 65 years) is becoming all more demanding with age. In the elderly, epilepsy is the third most commonly encountered neurological disorder after cerebrovascular disease and dementia. Ischemia is by far the most frequent etiology, followed by tumors, trauma and neurodegenerative diseases. Most seizures in elderly are partial in onset with or without secondary generalization and can be usually well controlled with appropriate antiepileptic therapy.*

Conclusions *This review article focuses on issues when treating epilepsy in the elderly. The authors give advantages to the »newer« antiepileptic drugs over the »older« ones, since they are at least as effective as the »older« ones but have elementarily less side effects, almost no interactions with other drugs, and seem to be better tolerated.*

Key words *epilepsy; seizures; elderly; treatment; cerebrovascular diseases; antiepileptic drugs*

Avtor za dopisovanje / Corresponding author:

Prim. mag. Boštjan Čebular, dr. med., specialist nevrolog, epileptolog, Klinični oddelek za nevrologijo, Nevrološka klinika, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana, e-mail: bostjan.cebular@kclj.si, tel.: 01 / 522 31 65, 522 31 60, 522 31 63

Uvod

Incidenca epileptičnih napadov ima dva vrha (Sl. 1). Prvega doseže v prvih dveh desetletjih življenja, drugega, višjega, pa pri starejših ljudeh (po 65. letu starosti), kamor sodi četrtna vseh primerov novoodkrite epilepsije. Epidemiološke študije navajajo po 65. letu incidenco napadov prek 100/100.000 prebivalcev,¹⁻³ kar pomeni v Sloveniji vsako leto okrog 2000 na novo odkritih starejših ljudi z epileptičnimi napadi. Po podatkih študije, ki so jo letos (2007) predstavili Garrard in sod.,⁴ prejema okoli 10 % oskrbovancev domov starejših občanov (DSO) v ZDA eno ali več »starejših« protiepileptičnih zdravil (PEZ), kot so fenitoin, primidon, valproat in karbamazepin, ki so na trg prišla pred več kot 30 leti. Povprečno prejema vsak oskrbovanec šest različnih, večinoma internističnih zdravil, in je v tem primeru izbor PEZ zaradi možnosti interakcij in neželenih stranskih učinkov še toliko pomembnejši. Tudi pri nas nedavno objavljena raziskava, ki je zajemala 12 DSO v Sloveniji in vključevala več kot 2000 oskrbovancev, kaže, da skoraj dve tretjini bolnikov sočasno prejema pet ali več različnih zdravil.⁵

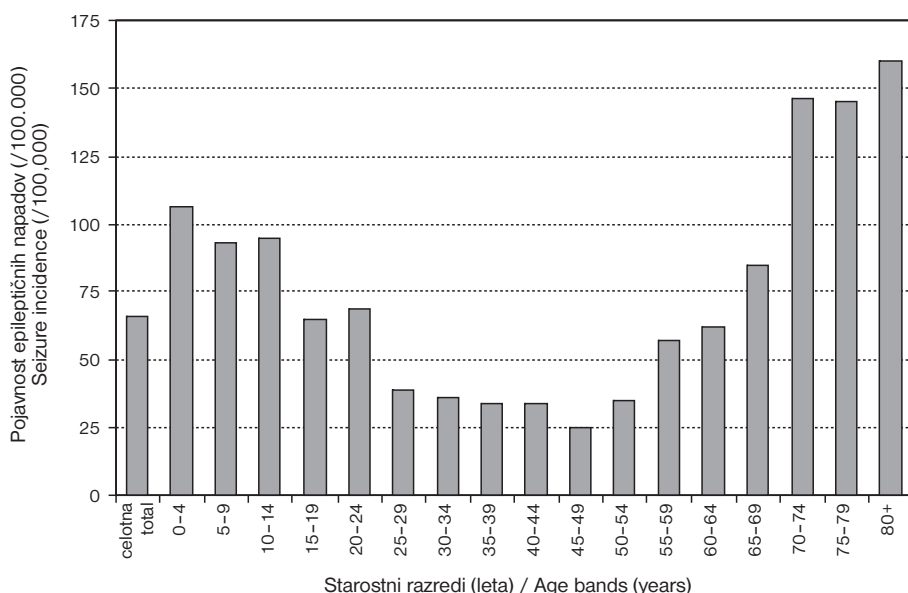
Osnovno vprašanje, ki si ga moramo zastaviti, je, ali je oseba v resnici imela epileptični napad. Pogostejši vzrok nenadne izgube zavesti pri starejših je namreč sinkopa, lahko kardiogena. Mnogo napadov sprožijo znani dejavniki, ki ne zahtevajo zdravljenja s PEZ, ampak odstranitev osnovnega vzroka. To so presnovne motnje (npr. hipoglikemija, hiponatremija), zdravila (teofilin, fenotiazini, tramadol, nekateri antibiotiki, antidepresivi), odtegnitev zdravil (benzodiazepini), zloraba alkohola in drog.⁶

Etiologija epileptičnih napadov

Pri več kot 50 % starejših bolnikov najdemo s slikovnimi preiskavami (CT, MRI) strukturni vzrok za epileptične napade.⁷ Možgansko-žilni dogodki (okoli 85 % predstavlja ishemična možganska kap) so najpogostejši vzrok (30-60 %) novo nastalim epileptičnim napadom v populaciji nad 65 let.^{3,8,9} Okoli 5 % bolnikov po preboleli možganski kapi utrpi vsaj en epileptični napad, skoraj dve tretjini teh bolnikov pa razvije simptomatsko epilepsijo.^{8,9} Epileptični napadi so lahko edini klinični znak možgansko-žilnega dogodka, npr. če je kap v »tihi« prefrontalni možganski skorji. Drugi vzroki epileptičnih napadov pri starejših so možganski tumorji (15 %), ateroskleroza (15 %), poškodbe glave (7 %) s posledično kontuzijo možganov ali s subduralnim hematomom, vnetja centralnega živčevja in nevrodegenerativne bolezni (npr. Alzheimerjeva bolezen).^{3,6,10,11}

Verjetnost simptomatskih ponavljajočih se žariščnih napadov je v teh primerih velika, saj gre za jasno patološko žarišče v možganovini, ki proži napade. Uvedba protiepileptičnega zdravljenja je v teh primerih smiselna že po prvem napadu.

Neredek je primer starejšega bolnika, ki je nenadoma postal zmeden in večkrat prek dneva neodziven. Klinično posumimo na absence, ki jih potrdimo z EEG. Nato izvememo, da je bolnik bodisi kot uspavalo bodisi pomirjevalo dlje časa prejemal benzodiazepine in jih je zaradi tega ali onega razloga nenadoma opustil. V teh primerih je vzrok absencam ali celo absenčnemu statusu nenadna odtegnitev benzodiazepinov. Terapevtsko pomaga že nizek odmerek diazepam ali midazolama, ki ga moramo nato počasi ukiniti.



Sl. 1. Pojavnost epileptičnih napadov. Epileptični napadi so pogosti v dveh življenjskih obdobjih: od rojstva do 25. leta in v starejšem življenjskem obdobju od 65. leta dalje. Prirejeno po Tallis in sod.²

Figure 1. Incidence of epileptic seizures. Epileptic seizures are most frequent in two life periods: from birth until 25th year of life and in elderly over 65 years old. Adapted from Tallis et al.²

Razvrstitev in značilnosti epileptičnih napadov

Ko ponavljajoče se napade spoznamo za epileptične, jih skušamo uvrstiti v eno od treh skupin:¹²

- idiopatski (ne ugotovimo vzroka, bolnik je brez nevroloških izpadov, izvid slikovnih preiskav je normalen);
- simptomatski (po možganski kapi, ob možganskem tumorju, demenci, vnetju);
- kriptogeni (vzrok na začetku še ni povsem jasen, vendar je velika verjetnost simptomatske epilepsije, npr. okultna možgansko-žilna bolezen, ateroskleroza).

Epileptični napadi pri starejših so najpogosteje žariščni kompleksni (43 %),

redkeje enostavni, s sekundarno generalizacijo ali brez.^{11, 13} Klinična slika napadov je pri starejših drugačna kot pri mlajših in jih lahko spregledamo ali zamenjamo z drugo boleznijo.^{10, 11} Pogosto se bolnik nenadoma vedenjsko spremeni, kar najbolj opazijo svojci ali osebe v DSO. Postane zmeden, upočasnjen, pojavijo se motnje spomina in napadi, podobni sinkopam. Zamračenost prevladuje nad drugimi znaki. Žariščne napade lahko zamenjamo za stanja zmedenosti in takega bolnika napotimo k psihiatru z diagnozami, kot so npr. akutna vedenjska motnja, delirij ali demenca. Na Kliniki za epileptologijo v Bonnu v Nemčiji pri kar 20 % bolnikov, ki so zaradi zmedenosti napoteni na EEG, odkrijejo nekonvulzivni epileptični status (podatek epileptološke delavnice, prof. dr. C. E. Elger, junij 2007). Včasih nas pojav absence pri starejšem lahko zavede, misleč, da gre za primarno generalizirano obliko epilepsije, kasneje pa se izkaže, da so trenutki zazrtja, odsotnosti in prekinitve dejavnosti znaki žariščnega kompleksnega napada.¹⁴ Seveda so pogoste tudi obratne zamenjave; epileptični napad lahko zamenjamo s kardiogeno sinkopo, TIA (prehodno ishemično motnjo, angl. transient ischemic attack) ali prehodno globalno izgubo spomina (angl. transient global amnesia = TGA) z nekajurno »spominsko luknjo«, ki je po današnjem prepričanju benigne narave.

Toddova pareza je pogosta po epileptičnih napadih po možganski kapi in jo lahko zamenjamo s TIA ali ponovno možgansko kapjo.

Zdravljenje epilepsije in preprečevanje epileptičnih napadov

Pri starejšem bolniku, ki je prvič utrpel epileptični napad, je verjetnost drugega napada približno 80 %.¹¹ Z optimalno izbiro PEZ lahko pričakujemo, da več kot 80 % teh bolnikov ne bo imelo več napadov, kar je boljše kot v splošni populaciji, kjer je uspešnost okoli 65 %.^{7, 15} Izjema so bolniki z nevrodegenerativnimi boleznimi, pri katerih je uspeh slabši.

Pri odločitvi o pričetku zdravljenja moramo upoštevati pravilno diagnozo, verjetnost ponovnega napada, možnost zapletov ob ponovnih napadih in stranske učinke zdravil. Zdravljenje je v prvi vrsti etiološko, kadar je to le mogoče (npr. nevrokirurška odstranitev možganskega tumorja). Splošno pravilo v epileptologiji, da pričnemo bolnika zdraviti po drugem neizzvanem epileptičnem napadu (torej, ko že govorimo o epilepsiji) pri starejših pogosto ne drži. V primerih, ko po možganski kapi v prizadetem kortikalnem področju pride do sproženja napada in v EEG najdemo jasno epileptogeno žarišče, je smiselna uvedba protiepileptičnega zdravljenja že po prvem napadu.¹⁶ Podobno velja v primeru novoodkritega možganskega tumorja. Pri starejših so namreč posledice napada, kot so poškodbe glave in padci z zlomom kolka, nevarnejše kot sam epileptični napad. To lahko s pravočasnim protiepileptičnim zdravljenjem preprečimo.¹⁷

Pred uvedbo terapije moramo poznati nekatere značilne fiziološke spremembe pri starejših, ki vplivajo

na presnovo PEZ. Spremenijo se želodčna sluznica, delovanje črevesja, jeter in ledvic. To vodi k zmanjšani absorpciji zdravil in zmanjšanemu ledvičnemu in/ali jetrnemu očistku (klirensu) zdravil. Spremenjena občutljivost receptorjev in homeostatskih mehanizmov lahko vodi v večjo občutljivost za nevrotoksične stranske učinke zdravil in medsebojne idiosinkratične reakcije.¹⁸ Zato moramo hitro titriranja in odmerke zdravil glede na morebitno sočasno bolezen ustrezno prilagoditi.

Ugodne farmakokinetične in farmakodinamične lastnosti, ki določajo »idealno« PEZ pri starejših, so: odsotnost stranskih učinkov in toksičnosti, absorpcija v celoti, vodotopnost, odsotnost interakcij z drugimi zdravili, dolg razpolovni čas, hitro izločanje preko ledvic, odsotnost encimske inhibicije/indukcije, minimalna vezava na serumske proteine, odsotnost učinka na kostno gostoto, ugodna cena.^{18, 19}

Pred 20 leti je bil Phemiton (metilfenobarbital) najpogosteje uporabljano protiepileptično zdravilo pri starejših, ki so po možganski kapi razvili simptomatsko epilepsijo. Počasi sta ga nadomeščala Tegretol (karbamazepin) in Difetoin (fenitoin). Pri Tegretolu smo pogosto opazili neželene stranske učinke (predvsem hiponatremijo), Difetoin pa je imel kot slabo lastnost zelo nepredvidljivo nelinearno kinetiko (npr. že minimalen dodatek zdravila je povzročil dvig učinkovine v krvi v toksično območje).

V protiepileptično ambulanto izbrani zdravnik večkrat napoti svojega bolnika, ki je dolga leta (npr. 20 let) prejemal »starejše« zdravilo (npr. Phemiton) z vprašanjem, ali je potrebna zamenjava za modernejše zdravilo ali ob odsotnosti napadov celo ukinitve zdravila. Če bolnik nima pomembnih neželenih učinkov, zdravila ne bomo niti ukinjali niti zamenjevali. Dolgoletna uporaba barbiturata ob dejstvu, da uspešno preprečuje epileptične napade in ne povzroča pomembnejših stranskih učinkov, ne potrebuje menjave, saj bi lahko prav ta privedla do ponovnih napadov. Seveda pa bolniku, ki pride dandanes prvič v epileptološko ambulanto, omenjenega zdravila ne bomo predpisali.

Pogosto splošni zdravnik napoti starejšega bolnika, ki je npr. pred nekaj leti prebolel možgansko kap, v urgentno ambulanto z vprašanjem, ali gre za ponovno možgansko kap, ker je bolnik doma postal nenadoma zmeden, morda za nekaj časa izgubil zavest ali je celo imel krče v udih. V tem primeru je nadvse pomembna heteroanamneza očitvidcev s čim bolj natančnim opisom dogodka. Nevrolog bo z nevrološkim pregledom večinoma z lahkoto izključil ponovno kap, postavil pa si bo vprašanje, ali ni morda prišlo do epileptičnega napada ali celo kardiogene sinkope. Pogosto heteroanamnestični podatki ne zadoščajo, ker svojci niso videli začetka dogodka, bolnika so našli nezavestnega, hropečega ali samo zmedenega. V primeru utemeljenega suma, da je prišlo do epileptičnega napada, je smiselno uvesti protiepileptično zaščito že po prvem napadu. Odločili se bomo za eno novejših zdravil (npr. levetiracetam, lamotrigin, gabapentin), od starejših lahko tudi valproat, ki ga starejši dobro prenašajo, in raje ne za karbamazepin, ki ga starejši ne prenašajo dobro, zanesljivo povzroča doda-

ten kognitivni upad, pa še neželene interakcije bi lahko vplivale na »zmešnjavo« odmerkov in učinkov drugih »internističnih« zdravil.

Po letu 1993 se je pri nas v zdravljenju epilepsije uveljavilo več »novejših« PEZ (npr. gabapentin, pregabalin, lamotrigin, levetiracetam, topiramate), pri čemer v vsakdanji praksi pri starejših bolnikih še vedno najpogosteje zasledimo uporabo »starejših« zdravil, predvsem karbamazepina in fenitoina, čeprav so Brodie in sod. že leta 1999 pokazali, da starejši značilno slabše prenašajo karbamazepin od lamotrigina.²⁰ Tudi v nedavno objavljeni dobro zasnovani študiji so Rowan in sod. pokazali, da starejši izrazito slabše prenašajo karbamazepin v primerjavi z lamotriginom in gabapentinom, saj je po šestih tednih zdravljenja zaradi stranskih učinkov opustilo karbamazepin (600 mg/dan) kar 20 % bolnikov, lamotrigin (150 mg/dan) 4 % bolnikov in gabapentin (1500 mg/dan) 15 % bolnikov. Do 52. tedna je karbamazepin zaradi stranskih učinkov opustilo 31 % bolnikov, lamotrigin 12,1 % bolnikov in gabapentin 21,6 % bolnikov. Zaradi različnih vzrokov je karbamazepin pred 52. tednom študije opustilo kar 64,5 % bolnikov za razliko od lamotrigina (44,2 %) in gabapentina (51 %).¹¹ Gledano širše nas podatki navajajo k razmišljanju, da imamo približno 80 % možnosti, da bo naš bolnik sploh jemal PEZ dlje kot mesec dni, in okoli 50 % možnosti, da bo zdravilo jemal vsaj eno leto zaradi kakršnih koli vzrokov že. Če mu bomo hkrati predpisali še zdravilo z več stranskimi učinki, ki ga bo težje prenašal, so možnosti za uspeh še toliko manjše. Občutno se je zmanjšala uporaba barbituratov zaradi izrazitih neželenih učinkov. V primeru, da starejši bolnik že vrsto let jemlje karbamazepin in ob tem nima pomembnih neželenih učinkov, seveda zdravljenja ne bomo spreminjali. Če pa se pojavijo v starosti neželeni učinki, je smiselno v prvi vrsti ob vedenju, da se metabolizem pri starejših upočasnjuje, odmerek znižati (npr. na 400 mg karbamazepina dnevno). Podobno velja za lamotrigin, pri katerem je običajni učinkovit odmerek za starejše že 150 mg dnevno.

Klinične študije sicer kažejo enako učinkovitost novejših in starejših PEZ, pri čemer pa imajo novejša bistveno manj neželenih učinkov in jih ljudje bolje pre-

našajo in zato manjkrat samovoljno prekinejo zdravljenje.²⁰⁻²⁷

Zdravilo pri starejših uvajamo počasneje kot pri mladih. Izberemo zdravilo, ki ima enostaven način jemanja (1- do 2-krat dnevno) (Razpr. 1), manj neželenih učinkov (Razpr. 2) in čim manj interakcij z drugimi zdravili (Razpr. 3).

Bolniki po operaciji možganskega tumorja pri nas po navadi prejmejo karbamazepin kot zaščitno PEZ. Verjetno bi bila v izogib dodatnega kognitivnega neželenega učinka, ki ga to zdravilo lahko povzroča (v 32,4 % - torej pri vsakem tretjem bolniku¹¹), boljša izbira eno novejših PEZ, ki ga lahko hitro uvedemo (npr. levetiracetam, pregabalin), čeprav dobrih študij na tem področju ni. Odsotnost kognitivne prizadetosti, ki jo karbamazepin zanesljivo povzroča, namreč bistveno olajša pooperativno rehabilitacijo.

Pri starejših ljudeh se v zdravljenju epilepsije vse bolj uveljavljajo naslednja PEZ (prikazan je kratek opis PEZ s poudarkom na lastnostih, pomembnih za zdravljenje starejših; za podrobnejši pregled PEZ je na voljo pregledni prispevek v Zdravniškem vestniku: Sodobno medikamentno zdravljenje epilepsije pri odraslih. Zdrav Vestn 2006; 75: 379-88).²⁸

- *Lamotrigin* ima dober nevropsihološki profil, je »lahko« zdravilo, bolniki ga dobro prenašajo. Je dobro zdravilo za zdravljenje starejših, še zlasti kadar ne jemljejo dodatnih internističnih zdravil. Njegova slabost je sorazmerno počasna titracija. Pozorni moramo biti pri bolnikih z jetrno okvaro. Včasih se izkaže pri starejših kot nepredvidljivo zdravilo zaradi nekaterih interakcij.
- *Gabapentin* je zdravilo brez znanih interakcij, bolniki ga dobro prenašajo, njegova slabost je šibak učinek in ga v glavnem uporabljamo le še za zdravljenje nevropatske bolečine.
- *Pregabalin* je njegov naslednik in ima približno 7-krat močnejši učinek; s tem je seveda povezan tudi njegov sedativni učinek (zaspanost), kar pa lahko izkoristimo pri bolnikih, ki imajo težave z nespečnostjo. Pričakujemo, da bo pri nas v kratkem registriran tudi kot monoterapija za zdravljenje žariščnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez.

Razpr. 1. *Odmerjanje priporočenih protiepileptičnih zdravil (PEZ) pri starejših. Privrejeno po Pohlmann-Eden.⁶*

Table 1. *Dosing guidelines for antiepileptic drugs in elderly. Adapted from Pohlmann-Eden.⁶*

PEZ (lastniško ime)	Začetni odmerek (mg/dan)	Povečanje odmerka (mg/dan)	Interval povečanja (dnevi)	Vzdrževalni odmerek (mg/dan)	Število dnevni odmerkov
AED (Trade name)	Initial dose (mg/day)	Dose increase (mg/day)	Incremental interval (days)	Maintenance range (mg/day)	Doses per day
Levetiracetam / Levetiracetam (Keppra)	250	250	1-3	1000-2000	2
Lamotrigin / Lamotrigine (Lamictal, Lamotrigin, Trigenet)	12,5-25	12,5-25	14	100-200	2
Gabapentin / Gabapentin (Neurontin, Gabapentin Torex)	300	300	1-3	1200-4800	2-3
Pregabalin / Pregabalin (Lyrica)	75	75	7	150-600	2
Valproat / Valproate (Apilepsin, Depakine Chrono)	300	300	3-7	600-1500	1-2
Topiramate / Topiramate (Topamax)	15-25	15-25	7	75-150	2

Razpr. 2. *Prednosti, pomanjkljivosti in neželeni učinki priporočenih protiepileptičnih zdravil (PEZ) za zdravljenje starejših. Prirejeno po Pohlmann-Eden.*⁶

Table 2. *Advantages, disadvantages and adverse effects of antiepileptic drugs for use in elderly. Adapted from Pohlmann-Eden.*⁶

PEZ AED	Prednosti zdravila Advantages	Pomanjkljivosti in stranski učinki zdravila Disadvantages and adverse effects
Levetiracetam	močno zdravilo, brez interakcij, dobra prenosljivost, hitra titracija, učinkovit že pri nizkem odmerku (1000 mg)	motnje spanja, motnje vedenja (predvsem velja za bolnike, ki so imeli motnje vedenja), glavobol
Levetiracetam	strong medication, no interactions, good tolerability, quick titration, efficient already with low dose (1000 mg)	somnolence, behavioural disorders (particularly in patients with previous disorders of similar nature), headache
Lamotrigin	učinkovit, ne povzroča hujše nevropsihološke prizadetosti	počasna titracija, nekatere interakcije, alergija (3–10 %), omotica, glavobol, diplopija, ataksija
Lamotrigine	efficient, does not cause neuropsychological side effects	slow titration, some interactions, allergy (3–10 %), dizziness, headache, diplopia, ataxia
Gabapentin	brez interakcij, hitra titracija, dobra prenosljivost	šibko zdravilo, izločanje večinoma prek ledvic
Gabapentin	no interactions, quick titration, good tolerability	weak medications, eliminated through kidneys
Pregabalin	močno zdravilo, brez interakcij, dobra prenosljivost, hitra titracija	zaspanost, edemi, erektilna disfunkcija, izločanje večinoma prek ledvic
Pregabalin	strong medication, no interactions, good tolerability, quick titration	drowsiness, dizziness, oedema, erectile dysfunction, eliminated through kidneys
Topiramate	močno zdravilo, izločanje prek ledvic in jeter, dobro prenosljiv pri nizkem odmerku (100 mg)	kognitivni upad, nefrolitiaz, glavkom, ataksija, zaspanost, hujšanje, parestezije, nekatere interakcije
Topiramate	strong medication, eliminated through the kidneys and livers, good tolerability with low dosages (100 mg)	cognitive failure, nephrolithiasis, glaucoma, ataxia, dizziness, weight loss, paresthesias, some interactions
Valproate	široka uporaba, ne inducira jetrnih encimov	tremor, hiperamonemija, encefalopatija, hepatotoksičnost (zelo redko), trombocitopenija, povečanje teže, izpadanje las, encimska inhibicija, interakcije s številnimi zdravili
Valproate	wide application, does not induce liver enzymes	tremor, hyperammonaemia, encephalopathy, hepatotoxicity (very rare), thrombocytopenia, weight gain, transient hair loss, enzyme inhibition, interactions with numerous medications

Razpr. 3. *Interakcije protiepileptičnih zdravil (PEZ) z nekaterimi pogosto predpisovanimi zdravili pri starejših.*

+ znana interakcija; ?+ verjetna interakcija; ? neznana interakcija; 0 ni interakcije.

CBZ – karbamazepin; PHT – fenitoin; VPA – valproat; PB – fenobarbiton; PMD – primidon; OXC – okskarbazepin; TPM – topiramate; TGB – tiagabin; LTG – lamotrigin; GBP – gabapentin; PGB – pregabalin; LEV – levetiracetam; VGB – vigabatrin.

Prirejeno po Pohlmann-Eden.⁶

Table 3. *Interactions of AEDs with medications frequently co-administered in the elderly.*

+ known interaction; ?+ possible interaction; ? unknown interaction; 0 no interactions.

CBZ – carbamazepine; PHT – phenytoin; VPA – valproate; PB – phenobarbital; PMD – primidone; OXC – oxcarbazepine; TPM – topiramate; TGB – tiagabine; LTG – lamotrigine; GBP – gabapentin; PGB – pregabalin; LEV – levetiracetam; VGB – vigabatrin.

Adapted from Pohlmann-Eden.⁶

Sočasno zdravljenje Co-medication	CBZ	PHT	VPA	PB	PMD	OXC	TPM	TGB	LTG	GBP	PGB	LEV	VGB
Varfarin Warfarin	+	+	+	+	+	+	+?	?	?	-	-	-	-
Digoksin Digoxin	+	+	+	+	+	+	+?	+	?	-	-	-	-
Nevroleptiki Neuroleptics	+	+	+	+	+	?	?	-	?	-	-	-	-
Antacidi Antacids	+	+	+	+	+	?	?	-	?	?	?	-	-
Antibiotiki Antibiotics	+	+	+	+	+	?	?	?	?	-	-	-	-

Učinkovit je pri zdravljenju centralne in periferne nevropatske bolečine.

- *Levetiracetam* je močno zdravilo, ki ima dobro kombinacijo učinkovitosti, hitre titracije, varnosti in odsotnosti interakcij z zdravili. Glede na to, da je učinkovit že v sorazmerno nizkem odmerku (1000 mg), je lahko PEZ izbira za zdravljenje starejših.^{6, 29} Zanj pa se ne bomo odločili pri bolniku s

psihiatrično ali nevrodegenerativno boleznijo (npr. Alzheimerjeva bolezen), ker bi lahko z dodatnimi motnjami vedenja, ki se lahko pojavijo kot neželen učinek, stanje poslabšali.

- *Topiramate* je učinkovito in močno PEZ s potencialno nevroprotektivno vlogo. Zavedati pa se moramo neželenega učinka na kognitivni upad, predvsem pri dnevni odmerkih, večjih od 100 mg.^{30, 31}

- Pri starejših se njegovi uporabi raje izognemo, se pa pri nas veliko uporablja pri otrocih in adolescentih, kjer ne opažajo kognitivnih stranskih učinkov.
- Valproat je sicer starejše PEZ, a še vedno priporočljiv za zdravljenje starejših z idiopatsko generalizirano epilepsijo ali absencami zaradi hitre titracije in odsotnosti sedacije. Starejši ga zelo dobro prenašajo, odmerjanje je enostavno in ga lahko predpišemo v primeru, ko ne vemo, za kakšne napade gre. Lahko povzroča neželen tremor, trombocitopenijo, hiperamonemijo in pri prehitrem odmerjanju valproatno encefalopatijo. Zavedati se moramo, da se stranski učinki lahko pojavijo tudi šele nekaj mesecev po uvedbi zdravila. Uporabo odsvetujemo pri bolnikih z jetrno okvaro, saj se v več kot 90 % izloča preko jeter.

PEZ, ki inducirajo jetrne encime (karbamazepin, fenitoin, primidon, fenobarbiton), odsvetujemo kot začetno zdravljenje pri starejših zaradi interakcij z drugimi zdravili, negativnega vpliva na kognitivno področje, možnosti hiponatremije, hepatopatije, levkopenije in verjetnosti zgodnejše osteoporoze.

Odmerjanje protiepileptičnih zdravil pri bolnikih z moteno jetrno ali ledvično funkcijo

Ledvična funkcija igra pomembno vlogo pri izločanju PEZ. Glomerulna filtracija in očistek kreatinina se zmanjšujeta po 40. letu za 1 % letno.³² Pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem moramo znižati dnevni odmerek PEZ, da se izognemo možnosti zastrupitve. To velja za gabapentin, topiramato, lamotrigin, levetiracetam, fenobarbiton in primidon. Pozorni moramo biti na nepredvidljivo kinetiko fenitoina.³²⁻³⁴

Z leti se jetrni metabolizem upočasnjuje. Medtem ko se koncentracija jetrnih encimov ne spremeni, pa se v nekaterih primerih lahko spremeni koncentracija mikrosomskega encima citokroma P-450, npr. če bolniki sočasno jemljejo nekatera druga zdravila, v primeru sočasnih drugih boleznih, ob spremenjenih prehranjevalnih navadah.³²⁻³⁶

Pri starejših z jetrno okvaro lahko fenitoin, valproat, karbamazepin, benzodiazepini, fenobarbiton, tiagabin in lamotrigin povzročijo zastrupitev, če prej ne znižamo odmerka PEZ.²⁶

Zaključki

Ishemična možganska kap je najpogostejši vzrok nove nastale epilepsije pri starejših. Za optimalno zdravljenje moramo poznati fiziološke spremembe staranja, etiologijo bolezni, klinično učinkovitost PEZ, neželene učinke, soobolevnost bolnika, sočasno jemanje drugih zdravil in možne interakcije.

Novejša PEZ imajo pri zdravljenju prednost zaradi bistveno boljše prenosljivosti, manj neželenih učinkov in manjše verjetnosti interakcij z drugimi zdravili ter vsaj enake učinkovitosti kot starejša, dobro preizkušena PEZ. Zavedati se moramo, da je zdravljenje s PEZ pri starejših doživljenjsko.

Ne pozabimo na pravila zdravljenja starejših:

- prvi odmerek PEZ naj bo nizek;
- bolniku in svojem moramo razložiti pričakovane nevtoksične stranske učinke (sedacija, zamegljen vid, dizartrijski, tremor, motnje hoje, lahko celo dvojni vid), ki so največkrat benigne prehodne narave - bolnik se mora na novo zdravilo navaditi, zato ob nepoznavanju lahko bolnik zdravilo prezgodaj nekritično samovoljno opusti; v teh primerih ni potrebno zdravila takoj ukiniti, vendar le odmerek znižati;
- odmerek višajmo počasi (lahko se na določenem odmerku »ustavimo« tudi daljši čas);
- izberimo zdravilo z enostavnim režimom jemanja in s čim manj interakcijami z drugimi zdravili.

Literatura

1. Luhdorf K, Jensen LK, Plesner AM. Epilepsy in the elderly: incidence, social function, and disability. *Epilepsia* 1986; 27: 135-41.
2. Tallis R, Hall G, Craig I, Dean A. How common are epileptic seizures in old age? *Age Ageing* 1991; 20: 442-8.
3. Sander JW, Shorvon SD. Epidemiology of the epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 433-43.
4. Garrard J, Harms SL, Eberly LE, Leppik IE. Use of antiepileptic medications in nursing homes. *Int Rev Neurobiol* 2007; 81: 165-82.
5. Zavod za razvoj družinske medicine. Kakovost predpisovanja zdravil pri oskrbovancih v domovih starejših občanov (DSO). *Recept* 2007; 5(1): 63-5.
6. Pohlmann-Eden B. Issues when treating epilepsy in the elderly. *Acta Neurol Scand Suppl* 2005; 181: 40-6.
7. Brodie MJ, Stephen LJ. Outcomes in elderly patients with newly diagnosed and treated epilepsy. *Int Rev Neurobiol* 2007; 81: 253-63.
8. Asconape JJ, Penry JK. Poststroke seizures in the elderly. *Clin Geriatr Med* 1991; 7: 483-92.
9. Rylvlin P, Montavont A, Nighoghossian N. Optimizing therapy of seizures in stroke patients. *Neurology* 2006; 67 Suppl 4: 3-9.
10. Hopkins A, Garman A, Clarke C. The first seizure in adult life. Value of clinical features, electroencephalography, and computerised tomographic scanning in prediction of seizure recurrence. *Lancet* 1988; 1: 721-6.
11. Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, Pryor F, Boardman KD, Uthman BM, et al. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology* 2005; 64: 1868-73.
12. Bergey GK. Initial treatment of epilepsy: special issues in treating the elderly. *Neurology* 2004; 63 Suppl 4: 40-8.
13. Hiyoshi T, Yagi K. Epilepsy in the elderly. *Epilepsia* 2000; 41 Suppl 9: 31-5.
14. Ramsay RE, Rowan AJ, Pryor FM. Special considerations in treating the elderly patient with epilepsy. *Neurology* 2004; 62 Suppl 2: 24-9.
15. Stephen LJ, Kelly K, Mohanraj R, Brodie MJ. Pharmacological outcomes in older people with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006; 8: 434-7.
16. Perucca E, Beghi E, Dulac O, Shorvon S, Tomson T. Assessing risk to benefit ratio in antiepileptic drug therapy. *Epilepsy Res* 2000; 41: 107-39.
17. Stephen LJ, Brodie MJ. Epilepsy in elderly people. *Lancet* 2000; 355: 1441-6.
18. Cloyd JC, Rummel RP. Antiepileptic drug pharmacokinetics and interactions: impact on treatment of epilepsy. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 139-51.
19. Pohlmann-Eden B, Schreiner A. Epileptology of the first-seizure presentation. *Lancet* 1998; 352: 1855-6.
20. Brodie MJ, Overstall PW, Giorgi L. Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group. *Epilepsy Res* 1999; 37: 81-7.

21. Dam M, Ekberg R, Loyning Y, Waltimo O, Jakobsen K. A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed, previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res* 1989; 3: 70–6.
22. Reunanen M, Dam M, Yuen AW. A randomised open multicentre comparative trial of lamotrigine and carbamazepine as monotherapy in patients with newly diagnosed or recurrent epilepsy. *Epilepsy Res* 1996; 23: 149–55.
23. Kalviainen R, Aikia M, Saukkonen AM, Mervaala E, Riekkinen PJ Sr. Vigabatrin vs. carbamazepine monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. A randomized, controlled study. *Arch Neurol* 1995; 52: 989–96.
24. Tanganelli P, Regesta G. Vigabatrin vs. carbamazepine monotherapy in newly diagnosed focal epilepsy: a randomized response conditional cross-over study. *Epilepsy Res* 1996; 25: 257–62.
25. French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, et al. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; 62: 1252–60.
26. Schachter SC, Vazquez B, Fisher RS, Laxer KD, Montouris GD, Combs-Cantrell DT, et al. Oxcarbazepine: double-blind, randomized, placebo-control, monotherapy trial for partial seizures. *Neurology* 1999; 10: 732–7.
27. Brodie MJ, Chadwick DW, Anhut H, Otte A, Messmer SL, Maton S, et al. Gabapentin Study Group 945-212. Gabapentin versus lamotrigine monotherapy: a double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43: 993–1000.
28. Zgonc V, Čebular B. Sodobno medikamentno zdravljenje epilepsije pri odraslih. *Zdrav Vestn* 2006; 75: 379–88.
29. Briggs DE, French JA. Levetiracetam safety profiles and tolerability in epilepsy patients. *Expert Opin Drug Saf* 2004; 3: 415–24.
30. Fritz N, Glogau S, Hoffmann J, Rademacher M, Elger CE, Helmstaedter C. Efficacy and cognitive side effects of tiagabine and topiramate in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005; 6: 373–81.
31. Grošelj J, Guerrini R, Van Oene J, Lahaye M, Schreiner A, Schwalen S. TOP-INT-51 Investigators' Group. Experience with topiramate monotherapy in elderly patients with recent-onset epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2005; 112: 144–50.
32. Kramer G. Epilepsy in the elderly: some clinical and pharmacotherapeutic aspects. *Epilepsia* 2001; 42 Suppl 3: 55–9.
33. Boggs JG. Elderly patients with systemic disease. *Epilepsia* 2001; 42 Suppl 8: 18–23.
34. La Roche SM, Helmers SL. The new antiepileptic drugs: scientific review. *JAMA* 2004; 291: 605–14.
35. Cloyd JC, Lackner TE, Leppik IE. Antiepileptics in the elderly. *Pharmacoepidemiology and pharmacokinetics*. *Arch Fam Med* 1994; 3: 589–98.
36. Waterhouse E, Towne A. Seizures in the elderly: Nuances in presentation and treatment. *Cleve Clin J Med* 2005; 72 Suppl 3: 26–37.

Prispelo 2007-05-07, sprejeto 2007-07-05