

# Specifičnosti epilepsije u osoba starije životne dobi

---

**Petrovčić, Magdalena**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2019**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:208101>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2023-10-01**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Magdalena Petrovčić**

**Specifičnosti epilepsije u osoba starije  
životne dobi**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2019.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u prostorijama Klinike za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Željke Petelin Gadže i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018/2019.

## **POPIS KRATICA**

**ILAE** - Internacionalna liga protiv epilepsije

**HZJZ**- Hrvatski zavod za javno zdravstvo

**SŽS** - središnji živčani sustav

**EEG** - elektroencefalografija

**MR** - magnetna rezonanca

**fMRI** (engl., *functional magnetic resonance imaging*)- funkcijska magnetna rezonanca

**EKG**- elektrokardiografija

**CT** - kompjutorizirana tomografija

**PET** - pozitronska emisijska tomografija

**SPECT** (engl., *single photon emission computed tomography*)- jednofotonska emisijska kompjutorizirana tomografija

**TIA** - tranzitorna ishemijska ataka

**MTLE** (engl., *mesial temporal lobe epilepsy*) - mezijalna temporalna epilepsija

**EPA** (engl., *elementary partial attack*)- jednostavni parcijalni napadaj

**CPA** (engl., *complex partial attack*)- složeni parcijalni napadaj

## SADRŽAJ

<b>1. SAŽETAK</b>	
<b>2. SUMMARY</b>	
<b>3. UVOD</b> .....	1
3.1 Definicija i povijesni razvoj.....	1
3.2 Epidemiologija epilepsije.....	2
3.3 Patofiziologija i etiologija epilepsije .....	3
3.4 Klasifikacija epilepsije.....	7
3.5 Dijagnoza epilepsije.....	8
3.6 Liječenje epilepsije.....	10
<b>4. SPECIFIČNOSTI EPILEPSIJE U STARIJOJ POPULACIJI</b> .....	14
4.1 Etiologija epilepsije u starijoj životnoj dobi.....	14
4.2 Tipovi epileptičkih napadaja i razlike u odnosu na mlađu dobnu skupinu.....	16
4.3 Izazovi ispravnog postavljanja dijagnoze.....	17
4.4 Izazovi liječenja... ..	19
4.5 Opasnosti primjene antiepileptika u starijih.....	22
4.6 Psihosocijalni aspekti dijagnoze.....	23
<b>5. ZAKLJUČAK</b> .....	25
<b>6. ZAHVALE</b> .....	26
<b>7. POPIS LITERATURE</b> .....	27
<b>8. ŽIVOTOPIS</b> .....	31

## **1. SAŽETAK**

**Magdalena Petrovčić**

### **Specifičnosti epilepsije u osoba starije životne dobi**

Epilepsija je skupina kroničnih neuroloških poremećaja obilježenih epileptičkim napadajima. Epileptički napadaji su abnormalna, ekscesivna, sinkrona neuralna izbijanja koja kao posljedicu imaju motorne i/ili senzorne manifestacije.

Jedna od osnovnih karakteristika epilepsije je stereotipnost napadaja, odnosno pojava da se kod jednog oboljelog patološka izbijanja uvijek šire iz iste regije mozga i istim obrascem, zbog čega se ponavlja ista fenomenologija napadaja i EEG nalaz.

Dijagnostika i terapija epilepsija je dugotrajna i kompleksna te ju treba prilagoditi individualnim potrebama pacijenta. Povećanjem očekivanog trajanja života povećava se incidencija epilepsije u osoba starije životne dobi. Nekada se epilepsiju smatralo bolešću dječje dobi, no demografskom tranzicijom i smanjenjem izloženosti rizičnim čimbenicima, posljednjih desetljeća u razvijenim zemljama incidencija je najveća upravo u starijoj životnoj dobi. Brojni komorbiditeti koji su u ovoj skupini više pravilo nego iznimka, istovremena primjena više različitih lijekova, promijenjena farmakodinamika i farmakokinetika lijekova i slaba terapijska suradljivost bolesnika predstavljaju izazove današnjeg dijagnosticiranja i liječenja epilepsije u ovoj dobnoj skupini te zahtijevaju multimodalni i individualizirani pristup.

Ključne riječi: epilepsija, starija životna dob, individualiziranost, specifičnost

## **2. SUMMARY**

**Magdalena Petrovčić**

### **Specificity of epilepsy in elderly**

Epilepsy is a group of chronic neurologic disorders characterized by epileptic seizures. Epileptic seizures are abnormal, excessive, synchronous neural discharges resulting in motor and/or sensory manifestations.

One of the main characteristics of epilepsy is stereotyped manifestation, meaning that the epileptic discharges are always spreading out of the same region of the brain and in the same way, leading to always the same phenomenology of the seizures and EEG findings.

Diagnostic and treatment of epilepsy are long lasting and complex and need to be individualized. By increasing life expectancy, the incidence of epilepsy in elderly is also increasing. In the past, epilepsy was considered to be a childhood disease, but due to the demographic transition and minorization of the exposure to risk factors, in the past few decades the incidence of the epilepsy in developed countries is the highest among elderly. Multiple comorbidities that are rule in this age group more than an exception, administration of multiple different drugs at the same time, changed pharmacodynamics and pharmacokinetics of the drugs and low compliance of the patients represent the challenges of today's diagnostic and treatment of epilepsy in elderly and require multimodal and individualized access to the patient.

Key words: epilepsy, elderly, individuality, specificity

### 3. UVOD

#### 3.1 Definicija i povijesni razvoj

Epilepsija je paroksizmalni poremećaj funkcije središnjeg živčanog sustava izazvan ponavljajućim abnormalnim, ekscesivnim, sinkronim neuronalnim izbijanjem koje se klinički manifestira epileptičkim napadajem (ataka/ *ictus*). (1)

Potrebno je terminološki razlikovati epilepsiju od epileptičkog napadaja. Internacionalna liga protiv epilepsije (ILAE) 2005. godine definirala je epileptički napadaj kao privremenu pojavnost znakova i/ili simptoma uslijed abnormalne ekscesivne ili sinkrone neuronske aktivnosti u mozgu, dok je prema posljednjoj klasifikaciji iz 2014. godine epilepsija definirana kao bilo koje od sljedećih stanja (2):

1. najmanje dva neprovocirana (ili refleksna) napadaja sa razmakom pojavnosti >24 sata
2. jedan neprovocirani (ili refleksni) napadaj i vjerojatnost daljnjih napadaja slična općem riziku ponavljanja (najmanje 60%) nakon dva neprovocirana napadaja, kroz sljedećih 10 godina
3. dijagnoza epileptičnog sindroma

Prvi zapis o epilepsiji datira još iz doba Mezopotamije. Prije otprilike 3000 godina na najstarijem pisanom jeziku- akadijskom, opisane su sekundarno generalizirane konvulzije uzročno pripisane bogu mjeseca. Slučajevi epilepsije opisani su i u drevnim Egipatskim, Kineskim, Indijskim i Babilonskim spisima iz kojih je također vidljivo kako je epilepsija bila smatrana svetom božanskom bolešću. Prvi koji je takvu teoriju odbacio bio je Hipokrat, definiravši u djelu “*O svetoj bolesti*” epilepsiju kao



bolest mozga uzrokovanu pojačanim protokom jednog od četiri tjelesna soka- flegme (sluzi) što posljedično dovodi do poremećene konzistencije mozga te se liječi prehranom i lijekovima, a ne primjenom magije kao što se do tada vjerovalo. Međutim, knjiga nije bila prevedena na latinski jezik te su se prethodna mistična vjerovanja o božanskoj prirodi epilepsije u Europi zadržala sve do 18. stoljeća kada su rastućim interesom za neuropatologiju i prvim koracima u području elektrofiziologije postavljeni temelji za bolje razumijevanje patofiziologije epilepsije. Godine 1912. u Rusiji fotografski su sačuvani prvi zapisi EEG-a i evociranih potencijala, a dvije godine kasnije poljski znanstvenici publicirali su prve fotografije paroksizama abnormalne kortikalne EEG aktivnosti za vrijeme eksperimentalnih fokalnih napadaja. Intenzivnom suradnjom kliničkih neurologa i eksperimentalnih znanstvenika tijekom 20. stoljeća društvo je napredovalo do današnjeg razumijevanja epilepsije. (3)

### **3.2. Epidemiologija epilepsije**

Epilepsija je jedna od najčešćih kroničnih neuroloških bolesti, čemu u prilog govore brojke od 50 milijuna oboljelih u svijetu i njih najmanje 6 milijuna u Europi, a smatra se da će 15 milijuna osoba u određenom razdoblju svoga života oboliti od epilepsije. (4) Prema podacima Instituta za zdravstvena mjerenja i evaluaciju smještenog u Washingtonu, prevalencija epilepsije na svjetskoj razini iznosi 357/100 000 stanovnika, dok je u Republici Hrvatskoj ona 472/100 000 stanovnika. Incidencija epilepsije je naravno znatno niža te prosječno iznosi 32/100 000 stanovnika podjednako i u svijetu i u Republici Hrvatskoj. (5) Najviša je u krajnjim dobnim skupinama, u djece mlađe od 7 godina i odraslih starijih od 65 godina. Nekada se

epilepsiju smatralo pretežito bolešću dječje dobi, no uslijed demografske tranzicije i smanjenja izloženosti rizičnim faktorima poput porođajnih komplikacija ili infekcija (6) posljednjih desetljeća u razvijenom svijetu incidencija je najveća upravo u starijoj životnoj dobi. (7) Prema statističkim podacima HZJZ-a prikazanima u Hrvatskom zdravstveno-statističkom ljetopisu za 2017.godinu, broj novootkrivenih slučajeva epilepsije na razini primarne zdravstvene zaštite u Republici Hrvatskoj u 2017.godini po dobnim skupinama iznosio je 82 za dobnu skupinu 0-6 godina, 2627 za dobnu skupinu 7-19 godina, 14620 za dobnu skupinu 20-64 godina te 5350 za dobnu skupinu pacijenata starijih od 65 godina. (8)

### **3.3. Patofiziologija i etiologija epilepsije**

Patofiziologija epilepsije još uvijek nije u potpunosti razjašnjena. U zdravom mozgu postoji stalna ravnoteža između ekscitacijskih i inhibitornih podražaja. (9) Elektrografski gledano, poznato je da u nastanku specifičnih epileptiformnih grafoelemenata sudjeluju ponajprije korteks svojom pojačanom ekscitabilnošću, intralaminarne jezge talamusa te jezgre uz medijalnu liniju i retikularna formacija moždanog debla. (4) Shvaćanje složenih zbivanja u podlozi bolesti sastoji se od međusobno isprepletenih različitih mehanizama nastanka.

Jedan od mehanizama opisuje teza o elektrolitskom disbalansu kao pokretaču konvulzija. Dvije su faze epileptičkog napadaja: faza inicijacije, odnosno započinjanja napadaja u nekoj ograničenoj regiji korteksa i faza propagacije, tj. širenja abnormalnih izbijanja u susjedne regije mozga. (9) Kako navode Lowenstein i suradnici, studije na animalnim modelima sugeriraju da je inicijacija napadaja karakterizirana dvama događajima: visokofrekventnim izbijanjima akcijskih

potencijala i hipersinkronizacijom. Iznenadna nesvršishodna izbijanja uzrokovana su relativno dugotrajnom depolarizacijom neuronske membrane uslijed utoka izvanstaničnog kalcija. To dovodi do otvaranja membranskih voltažnih natrijskih kanala, utoka natrija u neuron i posljedičnog generiranja repetitivnih akcijskih potencijala. Porast frekvencije neuronskog izbijanja ne predstavlja problem sve dok ne prijeđe takozvani "konvulzivni prag" uslijed regrutiranja sve većeg broja neurona što dovodi do propagacije napadaja. U normalnim uvjetima nastanak i širenje depolarizacije i neuronskog izbijanja bio bi prekinut hiperpolarizacijom i aktivacijom inhibicijskih GABA neurona. Međutim, utok kalcija u stanicu potiče istjecanje kalija iz neurona čime se poništava fiziološka hiperpolarizacija stanične membrane neurona i on postaje podložan prijevremenom podraživanju. Visoka izvanstanična koncentracija kalija također dodatno potencira depolarizaciju membrane susjednih neurona te se stvara začarani krug nesvršishodnih neuronskih izbijanja. (10)

Epileptogeneza je proces kojim određena regija mozga uslijed djelovanja epileptiformnih čimbenika kroz neko vrijeme postaje hiperekscitabilna i sposobna spontano generirati epileptičke napadaje (1), odnosno opisuje transformaciju normalne neuralne mreže u onu patološku- kronično hiperekscitabilnu. Moguć je interval od nekoliko mjeseci ili čak godina od djelovanja inicijalnog uzročnog čimbenika (trauma SŽS-a, infekcije SŽS-a, inzult...) koji će kroz vrijeme biti uzrokom postepenog snižavanja konvulzivnog praga zahvaćene regije do pojave prvog spontanog epileptičkog napadaja. Proučavanjem patologije hipokampusa u pacijenata sa mezijalnom temporalnom epilepsijom došlo se do saznanja da su neke forme epileptogeneze povezane sa strukturalnim promjenama u neuronskim mrežama. Selektivnim gubitkom hipokampalnih neurona u sklopu MTLE smanjuje se inhibicija ekscitacijskih neurona tog područja, a istovremeno kao odgovor na

neuronski gubitak dolazi do reorganizacije ili "klijanja" (engl. *sprouting*) preživjelih neurona na način koji utječe na ekscitabilnost cijele mreže. (9) Velike uloge u tom procesu također imaju i astrociti i glija stanice. (11)

Krvno-moždana barijera od krucijalne je važnosti za neuronsko funkcioniranje jer ona održava moždanu homeostazu. Oštećenje krvno-moždane barijere s posljedičnom povećanom propusnošću za štetne agense može dovesti do hiperekscitabilnosti stimulirane primjerice moždanom infekcijom. (12)

Prema ILAE klasifikaciji, etiologija epilepsije može biti strukturalna, genetska, infektivna, metabolička, imunološka i nepoznatog uzroka. (2) Etiologija epileptičkih napadaja razlikuje se među dobnim skupinama, a njeno razlikovanje od velike je važnosti za liječenje bolesnika.

U neonatalno doba, najčešći uzroci su hipoksično-ishemijska encefalopatija, peripartalna i postpartalna trauma, infekcije središnjeg živčanog sustava te razvojne abnormalnosti SŽS-a. Početkom hranjenja novorođenčeta moguće je ispoljavanje metaboličkih bolesti te posljedično pojava epileptogeneze. Kao jedan od glavnih uzroka ovdje se spominje manjak piridoksina (vitamina B6), koji se uspješno liječi nadomjesnom terapijom.

Najučestaliji napadaji kasnog dojenačkog razdoblja i ranog djetinjstva su febrilne konvulzije definirane kao konvulzije uzrokovane vrućicom koja nije posljedica encefalitisa, meningitisa ili meningoencefalitisa.

U kasnome djetinjstvu prednjače genetske epilepsije (prema staroj klasifikaciji odgovara terminu "idiopatske"), no to je ujedno i razdoblje kada se prezentira većina dobro definiranih epileptičnih sindroma. (9) Nerijetki je uzrok mezijalna skleroza koja predstavlja gubitak hipokampalnih neurona i gliozu hipokampalnog područja i amigdala, a dovodi do nastanka mezijalne temporalne epilepsije. (1) Ne možemo

isključiti ni ranije navedene uzročne čimbenike poput kortikalne disgeneze, infekcija (poglavito virusni encefalitis) ili u veoma rijetkim slučajevima tumora SŽS-a.

Adolescencija i rano odraslo razdoblje obilježeni su tranzicijom sa idiopatskih i genetski povezanih epileptičnih sindroma na sekundarno nastale epilepsije, uglavnom potencirane traumom glave, infekcijama SŽS-a (uključujući one parazitarne poput cisticerkoze), tumorskim procesom SŽS-a te abuzusom droga i alkohola. Zanimljivo je da vjerojatnost pojavnosti epilepsije nakon traume glave korelira sa težinom ozljede i najveća je unutar godinu dana od traume. U slučaju penetrantne ozljede glave, depresijske frakture lubanje, intrakranijskog krvarenja ili prolongirane posttraumatske kome ili amnezije rizik za razvoj epilepsije je 40-50%, dok je kod onih sa zatvorenom traumom glave ograničenom na kontuziju mozga taj rizik znatno niži, 5-25%. (9)

U starijoj odrasloj dobi (>65 godina) čak 40-50% akutnih simptomatskih konvulzija uzrokovano je cerebrovaskularnim incidentom, uključujući TIA-u. Slijede degenerativne bolesti mozga, primarni i metastatski tumori, trauma glave (poglavito praćena subduralnim hematomom uslijed pucanja krhkih mosnih vena) te infekcije SŽS-a. (13) Posljedično brojnim komorbiditetima i čestoj politerapiji u toj životnoj dobi, ovi bolesnici pod povećanim su rizikom od metaboličke encefalopatije (hipoglikemijske, hiperglikemijske, hiponatremijske, uremičke i hepatičke) koja može biti provocirajući čimbenik za nastanak konvulzija. Epileptički napadaji mogu biti i posljedica sindroma ustezanja uzrokovanog barbituratima, benzodiazepinima ili alkoholom, što također ne smijemo zanemariti. (14)

### 3.4 Klasifikacija epilepsije

Prva ILAE klasifikacija epilepsija datira iz 1981.godine i od tada je u nekoliko navrata doživjela promjene i prilagođavanja sa svrhom pokušaja pronalaska klasifikacije optimalne i za kliničku i za istraživačku primjenu. Obzirom na široku paletu vrsta epileptičkih napadaja te raznolikost etiologije, dobne pojavnosti, kliničkih manifestacija i drugog, zadatak klasificiranja epilepsija nije jednostavan.

Posljednja ILAE reklasifikacija je ona iz 2017.godine koja se pod motom Alberta Einsteina "Napravi stvari najjednostavnijima mogućima, ali ne jednostavnijima" ponovno okrenula početnoj klasifikaciji iz 1981.godine. Prema njoj epileptički napadaji dijele se u 3 glavne grupe:

1. žarišni (fokalni) napadaj
2. generalizirani napadaj
3. nepoznato

Žarišni epileptički napadaji dalje se mogu podijeliti ovisno o tome je li osoba u trenutku napadaja bila svjesna sebe i okoline, što odgovara prijašnjem terminu "elementarna/jednostavna parcijalna ataka- EPA" ili svijest nije bila očuvana, što odgovara prijašnjem terminu "kompleksna parcijalna ataka- CPA". Dodatno, žarišni napadaji dijele se u podgrupe ovisno o prisutnim motoričkim ili nemotoričkim (senzoričkim) znakovima i simptomima u trenutku nastupa. Napadaji bi se trebali klasificirati prema dominantnom motornom ili senzornom istupu. Ukoliko su prisutni i motorni i nemotorni znakovi na početku napadaja, uglavnom će prevladavati motorni, iako ne i nužno.

Tip napadaja "žarišni u bilateralni toničko-klonički" odgovara prijašnjem izrazu "parcijalni napadaj sa sekundarnom generalizacijom".

Generalizirani napadaji podijeljeni su na motoričke i nemotoričke (apsans) napadaje. Oni se dalje dijele u podgrupe. Motorički mogu biti toničko-klonički, klonički, tonički, mioklonički, miokloničko-toničko-klonički, miokloničko-atonički te epileptični spazmi. Nemotorički generalizirani napadaji mogu se prezentirati kao tipični, atipični, mioklonički te mioklonija vjeđa.

Preporučeno je epileptički napadaj proglasiti žarišnim ili generaliziranim tek kada postoji  $\geq 80\%$  sigurnost da je zaista riječ o takovom napadaju. U protivnom, napadaj bi trebalo okarakterizirati kao "nepoznati" dok se ne prikupe potrebne dodatne informacije.

Ukoliko uopće nije moguće svrstati napadaj u jednu od prethodno navedenih kategorija, bilo zbog nedostatnosti informacija ili zbog neobične prirode napadaja, on se kategorizira kao "neklasificiran", no takav naziv treba upotrebljavati samo u iznimnim slučajevima. (15)

### **3.5 Dijagnoza epilepsije**

Dijagnostika epilepsija opsežna je i često veoma kompleksna. Uz kliničku evaluaciju vrste epileptičkih napadaja, ključne su i neurofiziološka, neuroradiološka i neurofunkcionalna dijagnostika te prema potrebi angiografija, neuropsihološko i psihijatrijsko testiranje i WADA test (određivanje dominacije moždane hemisfere intraarterijskom aplikacijom sodium amyala). (1)

Prvi korak u procjeni pacijenta je razlučiti radi li se o epileptičkom napadaju ili je riječ o nekom od stanja koja mu mogu biti nalik. Da bi to mogli učiniti, potrebno je uzeti kvalitetnu i detaljnu anamnezu te ukoliko je moguće heteroanamnezu od strane svjedoka događaja koji će često bolje znati opisati događaj od samog oboljelog.

Diferencijalnodijagnostički u obzir dolaze sinkopa, psihogena neepileptička pseudoataka, TIA, tranzitorna globalna amnezija, migrena, poremećaji spavanja, poremećaji pokreta, vertigo te panični napadaj. Ispravno uzetom hetero/anamnezom moguće je sa do 94% uspješnosti razlučiti da li je riječ o epileptičkom napadaju ili o sinkopi. (16) Ono što bi nas moglo uputiti da je ipak riječ o epileptičkom napadaju jesu ugriz jezika na njegovim lateralnim bridovima, prisutnost konvulzivnih elemenata, secessus urina i/ili fecesa, prisutnost prodromalnih simptoma (aura), neobičan položaj tijela, postiktalna smušenost. (17) Ukoliko smo utvrdili da doživljena epizoda doista odgovara epileptičkom napadaju, to još uvijek ne znači da osoba ima epilepsiju. Iduće što je potrebno utvrditi jest postojanje nekog očitog epileptogenog čimbenika (poput ranije navedenih infekcija, trauma, metaboličkih poremećaja, cerebrovaskularnih incidenata, intoksikacija i drugih) u mozgu koji inače ne bi bio sklon epileptogenezi. Takvi napadaji opisuju se kao "prigodni" i čine oko 40% prvih napadaja. (18) Sukladno tome potrebno je učiniti dodatne pretrage poput laboratorijskih testova kojima ćemo odrediti glukozu u krvi, vrijednosti elektrolita, uree i kreatinina, jetrenih enzima, učiniti toksikološku analizu i tako dalje. (19) Kako bi detektirali moguće strukturne promjene koje mogu potencirati epileptogenezu potrebno je napraviti MR mozga, osim u slučaju prezentacije pacijenta nekim od tipičnih epileptičnih sindroma (20). Nalaz magnetne rezonance mozga osobito je važan za otkrivanje onih uzroka epileptičkih napadaja koji se ne mogu detektirati CT-om, poput primjerice mezijalne skleroze.

Odlučujuća u dijagnostici i klasifikaciji epileptičkih napadaja je elektroencefalografija.

(1) Nalaz EEG-a u pacijenata sa epilepsijom karakteriziran je pojavnošću epileptiformne aktivnosti u vidu šiljaka, polišiljaka, valova i šiljak-valova koji mogu biti snimljeni iktalno (za vrijeme napadaja) ili interiktalno (između napadaja). Međutim,



dijagnoza epilepsije postavlja se klinički i važno je napomenuti da ju uredan EEG nalaz ne isključuje. (20) Ponekad, ako se kliničkom i EEG evaluacijom ne može sa sigurnošću postaviti dijagnoza epilepsije, provode se simultano video i EEG-snimanje, snimanje EEG-a nakon deprivacije sna, snimanje EEG-a za vrijeme izlaganja svjetlosnim podražajima i drugo. (1)

U bolesnika u kojeg sumnjamo na epileptički napadaj potenciran upalom SŽS-a, potrebna je analiza likvora. Od funkcionalnih snimki, interiktalno možemo učiniti PET te vidjeti postoje li u mozgu žarišta hipometabolizma. S druge strane, za vrijeme napadaja možemo učiniti SPECT čime ćemo dobiti uvid u područje mozga koje producira napadaj, a koje će u tom slučaju biti hiperperfundirano. Ovisno o vrsti epileptičnog sindroma korisna su genetička testiranja (progresivna mioklona epilepsija), biopsija žlijezda znojnice kod sumnje na Laforinu epilepsiju i biopsija mišića pri sumnji na MERRF sindrom. (1)

### **3.6 Liječenje epilepsije**

Liječenje epilepsija je simptomatsko, s ciljem postizanja dobre kontrole napadaja, odnosno njihovog reduciranja ili potpunog zaustavljanja. (1) Pristup pacijentu sa epileptičkim napadajem je multimodalan, individualiziran i mora uključivati terapiju podležeg stanja koje uzrokuje napadaje, izbjegavanje precipitirajućih čimbenika, supresiju rekurentnih napadaja te nimalo manje važno, uzimanje u obzir psiholoških i socijalnih učinaka bolesti na pacijenta.

Liječenje bi trebalo biti usmjereno prema uzroku napadaja, ukoliko je on poznat. Ukoliko se pacijent javi za vrijeme ili neposredno nakon epileptičke atake, prioritet je stabilizacija vitalnih parametara pacijenta, kardijalna i respiratorna potpora te

supresija samih napadaja ukoliko se oni nastavljaju. U slučaju da se pacijent javio izvan akutne prezentacije bolesti, pažnju usmjeravamo na pitanje postojanja prijašnjih napadaja. U slučaju da je riječ o prvom napadaju, naglasak stavljamo na nekoliko stvari: određivanje radi li se zaista o epileptičkoj ataki ili je riječ o nekom drugom paroksizmalnom događaju; istraživanje precipitirajućih čimbenika i rizičnih faktora; donošenje odluke je li uz liječenje podležće bolesti potrebno uvođenje i antikonvulzivne terapije. (9)

### **3.6.1 Liječenje podležećeg stanja**

Ako je uzročni čimbenik epileptičkog napadaja metabolički poremećaj, liječenje je usmjereno metaboličkoj normalizaciji i spriječavanju ponovnog disbalansa. Medikamentozna terapija antiepilepticima uglavnom nije potrebna, osim ukoliko nismo u mogućnosti normalizirati metabolički poremećaj te u pacijenta postoji opasnost ponovnog javljanja napadaja.

Napadaji uzrokovani strukturalnom lezijom mozga mogu se u potpunosti povući odstranjenjem uzročne lezije. Međutim, u nekim slučajevima usprkos uklanjanju lezije SŽS-a, rizik za žarišna epileptička izbijanja i dalje postoji u okolini odstranjene lezije uslijed primjerice nastanka postoperativne glioze. Stoga većina pacijenata u ovom slučaju prima dugotrajnu antiepileptičku terapiju. (9)

### **3.6.2 Medikamentozna terapija**

Antiepileptici, poznati i kao antikonvulzivi, lijekovi su koje obzirom na mehanizam djelovanja možemo podijeliti na one koji blokiraju ili modificiraju voltažne ionske kanale (natrijske: karbamazepin, okskarbazepin, fenitoin, felbamat, topiramaf, valproat, lamotrigin; kalcijске: valproat, lamotrigin, etosukcimid, gabapentin,

pregabalin), one koji pojačavaju inhibitornu GABA aktivnost/ smanjuju ekscitatornu glutamatnu aktivnost (fenobarbital, topiramat, felbamat, gabapentin, pregabalin, fenitoin, valproat te neki benzodiazepini poput klonazepama, lorazepama i diazepama) te na one koji se vežu za transporter sinaptičkih vezikula 2A te tako imaju učinak na otpuštanje neurotransmitora (levetiracetam). (21)

Cilj primjene antiepileptika je prevenirati napadaje najnižom učinkovitom dozom koja neće imati negativnog utjecaja na svakodnevni život bolesnika, pritom preferirajući monoterapiju nad politerapijom i takav način doziranja koji će bolesniku biti lako razumljiv i pamtljiv. (1) (9)

Monoterapijom se uspijeva postići dobra kontrola epileptičkih ataka kod otprilike 70% bolesnika. Politerapijom, najčešće dvostrukom, no u nekim slučajevima i trostrukom napadaji se dobro kontroliraju u još 15% bolesnika. Od onog broja bolesnika koji ne pokazuju odgovor na medikamentoznu terapiju, njih 5% ima dobar odgovor na kirurško liječenje, a 10% oboljelih refrakturno je na bilo kakav oblik liječenja. (21)

Antiepileptičku terapiju treba započeti u pacijenata sa rekurentnim napadajima nepoznate etiologije te u onih kod kojih je etiologija poznata, ali ne možemo neutralizirati podležeći problem. Pitanje uvođenja antiepileptika pacijentima sa samo jednom epileptičkom atakom još uvijek je predmet nedoumice, no smatra se da bi oni bolesnici kojima je taj napadaj uzrokovan lezijom SŽS-a, bilo traumatskom, infektivnom, tumorskom ili nekom drugom, pri čemu postoje jasni dokazi da je dotična lezija epileptogena, trebali imati uvedenu antiepileptičnu terapiju.

Izbor antikonvulzivne terapije ovisi o vrsti epileptičkog napadaja (neki antiepileptici mogu pogoršati postojeći napadaj), ali i o podnošljivosti lijeka, priležecim komorbiditetima, ostalim lijekovima koje pacijent uzima, trudnoći u žena, starosnoj dobi te samoj suradljivosti pacijenta. (9)

### 3.6.3 Kirurško liječenje

O farmakorezistentnoj epilepsiji govorimo onda kada razlog epilepsije nije neurodegenerativna bolest, a liječenje je neučinkovito usprkos primjeni dva pravilno izabrana i korištena antiepileptika, bilo u obliku monoterapije ili kombinacije lijekova.

(22) U tom slučaju, ukoliko je pacijent prikladan kandidat, liječenje se usmjerava na neurokirurško. (1)

Neurokirurške metode liječenja epilepsije su resektivna neurokirurgija (temporalna i frontalna leziotomija), diskonekcijska kalozotomija, hemisferektomija, multiple subpialne transekcije, *gamma knife* radiokirurgija, topektomija te vagusna stimulacija. (21)

Prije započinjanja neurokirurškog liječenja potrebna je opsežna preoperativna obrada kako bi se identificirao strukturalni i/ili funkcionalni uzrok napadaja. U tu svrhu rabi se video- EEG monitoriranje kako bi se anatomske definiralo epileptičko žarište te da bi se postavila veza između abnormalne elektrofiziološke aktivnosti i manifestacija napadaja. Visokorezolucijska MR mozga rutinski se koristi za otkrivanje strukturnih lezija. Funkcijske snimke poput PET ili SPECT također mogu pomoći u otkrivanju epileptogene regije.

Jednom kada smo utvrdili lokalizaciju epileptičkog žarišta, možemo provesti dodatne testove, poput neuropsiholoških testiranja, kako bi mogli točno predvidjeti moguće funkcionalne posljedice kirurškog odstranjenja epileptogene regije mozga, a nekada često korišteni Wada test posljednjih je godina u potpunosti zamijenjen sa fMRI. (9)

#### **4. SPECIFIČNOSTI EPILEPSIJE U STARIJOJ POPULACIJI**

Epilepsija je nakon demencije i moždanog udara treća najčešća neurološka bolest u starijoj životnoj dobi. (21) Prema podacima Državnog zavoda za statistiku, na osnovi posljednjeg popisa stanovništva iz 2011.godine, Republika Hrvatska svrstana je među najstarije nacije u Europi sa prosječnom starošću stanovništva od 41,7 godina. Udio državljana starijih od 65 godina iznosi 17,7%, a onih visoke životne dobi ( $\geq 80$  godina) 3,9%. Usporedbe radi, 1953.godine taj je postotak iznosio 0,8%. (23)

Godišnja stopa incidencije novodijagnosticirane epilepsije u dobnoj skupini 65-69 godina je 87/100 000 stanovnika, onoj od 70 godina 147/100 000 stanovnika te u onoj od 80 godina 159/100 000 stanovnika.

Uz to što je vrlo učestala, epilepsija je ujedno i nedovoljno prepoznata u ovoj dobnoj skupini, što dodatno produbljuje problematiku. Imajući navedene podatke na umu, ne čudi činjenica da epilepsija u osoba starije životne dobi predstavlja sve veći javnozdravstveni problem te da zahtijeva veliku pozornost. (21)

##### **4.1 Etiologija epilepsije u starijoj životnoj dobi**

Etiologija epilepsije u osoba starijih od 65 godina života razlikuje se od one u mlađih odraslih. U razvijenim zemljama na ljestvici uzroka novonastalih epileptičkih ataka prednjače cerebrovaskularne bolesti (cerebralni inzult, intracerebralna i subarahnoidalna krvarenja, arteriovenske malformacije) sa 32,4%. (21) Hemoragijski moždani udar uzrok je 10,6% novonastalih epileptičkih ataka, dok je ishemijski moždani udar odgovoran za 8,6% novonastalih ataka. (24) Rizik za razvoj epilepsije u prvoj godini nakon moždanog udara povećava se 20 puta. (25) Hipertenzija se

navodi kao nezavisni rizični čimbenik za pojavu novonastalih neprovociranih epileptičkih napadaja. Također je primijećen sinergizam hipertenzije i moždanog udara. Pacijenti sa pozitivnom anamnezom oba stanja imaju četiri puta veći rizik pojave napadaja od onih koji su anamnestički negativni. (24)

Prevalencija epilepsije u oboljelih od neurodegenerativnih bolesti povezanih sa kognitivnim propadanjem, primarno Alzheimerove bolesti, deset je puta veća nego u referentnoj populaciji. Napadaji se mogu javiti u bilo kojoj fazi bolesti, no najčešće se prezentiraju u uznapredovalim fazama. (25) Neurodegenerativne bolesti zaslužne su za 11,5% novonastalih epilepsija u starijoj životnoj dobi. (24) Ukoliko je riječ o bolesnicima sa blažim kognitivnim poremećajima, važno je odabrati antiepileptik niskog rizika za razvoj poremećaja kognitivnih funkcija. Takvi su primjerice valproat, lamotrigin, gabapentin, lakoamid, levetiracetam i okskarbazepin. (21)

Čak 20% slučajeva novonastale epilepsije u starijih od 65 godina pripisuje se traumi glave, najčešće kao posljedica pada. Pod posebno povećanim rizikom su oni pacijenti koji su uslijed traume razvili subduralni hematoma, frakturu lubanje, gubitak svijesti ili amneziju dužu od jednog dana. (25)

Tumori su nešto rjeđi uzroci, odgovorni za 10-15% epileptičkih napadaja. Najčešće je riječ o metastazama, meningeomima ili agresivnim gliomima. (21) Pritom su primarni tumori češći uzrok nego sekundarni te oni niskog gradusa češći nego tumori visokog gradusa. (25)

Metabolički i toksični uzroci te cerebralna hipoksija kao posljedica sinkope kojoj je u podlozi kardiovaskularni poremećaj čine 10% svih uzroka epileptičkih napadaja ove životne dobi. Metaboličke promjene nastaju zbog hipoglikemije, zatajenja jetre ili bubrega, tireotoksikoze te značajnijih elektrolitskih disbalansa. Toksični učinci povezani su sa primjenom imunosupresivne i citostatske terapije, psihofarmaka,

benzodiazepina i pretjeranog uživanja alkohola. Prema navodima, više od 10% starije populacije ima problem sa alkoholizmom. Osim što se epileptički napadaji javljaju kao posljedica abuzusa navedenih tvari, oni mogu nastati i kao posljedica suzdržavanja od istih.

Infekcije SŽS-a čine tek 2,2% uzroka epileptičkih napadaja u starijih. (21)

Pojedine studije pokazuju da bi apneja u spavanju također mogla biti provocirajući čimbenik za nastanak epileptičkih ataka ili za pogoršanje onih postojećih. (24)

Unatoč sofisticiranim dijagnostičkim metodama i svim dosadašnjim znanjima, veliki broj epilepsija u osoba iznad 60 godina starosti nepoznate je etiologije. Ovisno o autorima, postotak se kreće između 25% i 45%. (26)

## **4.2 Tipovi epileptičkih napadaja i razlike u odnosu na mlađu dobnu skupinu**

Kliničke manifestacije epilepsije u starijoj životnoj dobi razlikuju se u odnosu na mlađu dobnu skupinu. Za razliku od primarno generaliziranih ataka u mlađoj životnoj dobi, u starijih *de novo* epileptički napadaji prezentiraju se kao žarišni (prijašnja terminologija: EPA i CPA). (21) Od toga 43-49% čine kompleksne parcijalne atake. (24)

Frekvencija napadaja nešto je niža u starijoj dobnoj skupini nego u mlađoj, sama klinička manifestacija napadaja blaža je u starijih (27), no postiktalno razdoblje je znatno duže. Za razliku od mlađih oboljelih u kojih postiktalno razdoblje traje nekoliko minuta, u starijih ono može trajati od nekoliko sati pa čak do 2 tjedna, a uz to često imitira demenciju te stoga epileptički napadaj prođe nezapaženo, odnosno zamijeni ga se sa nekim drugim stanjem. (24)

Najčešće zastupljeni epileptički sindromi u bolesnika starije životne dobi jesu (21) :

1. strukturni epileptički napadaji u podlozi kojih je preboljeli moždani udar ili neka druga cerebrovaskularna bolest
2. akutni simptomatski epileptički napadaji kojima je uzrok akutni cerebrovaskularni incident te provocirani epileptički napadaji u podlozi kojih su metabolički, toksični ili infektivni čimbenici
3. progresivni strukturni epileptički napadaji uzrokovani tumorom ili nevascularnom demencijom
4. kriptogene epilepsije neidentificiranog uzroka, ali za koje se pretpostavlja da su strukturne- uzrokovane okultnom cerebrovaskularnom patologijom
5. idiopatski generalizirani napadaji kasnog početka.

#### **4.3 Izazovi ispravnog postavljanja dijagnoze**

Epilepsija u starijoj životnoj dobi istovremeno je premalo i pretjerano dijagnosticirana. Kod otprilike 30% pacijenata sa dijagnozom epilepsije ona nije postavljena pri prvim pregledima, a neki od pacijenata (pogotovo oni koji ne budu upućeni na specijalističku neurološku obradu) nikada ni ne budu dijagnosticirani kao epilepsija koja to uistinu je. S druge strane, neki pacijenti upućeni na obradu u neurološke klinike, od kojih su pojedini već i na antikonvulzivnoj terapiji, u podlozi svojih tegoba zapravo imaju neku drugu patologiju, a ne epilepsiju. Neki od razloga pogrešnog pretjeranog postavljanja dijagnoze epilepsije su nepravilna primjena i praćenje antikonvulzivne terapije što posljedično dovodi do pogrešnih zaključaka o prirodi stanja, nedovoljna osviještenost da se mioklonizmi i drugi abnormalni pokreti mogu javiti i u stanjima poput konvulzivne sinkope, pogrešno vjerovanje kako se



inkontinencija urina javlja samo u slučaju epilepsije, nekritičko oslanjanje na pozitivan nalaz interiktalnog EEG-a, nepotpuno i/ili netočno uzeta anamneza, nemogućnost uzimanja heteroanamneze te nevoljnost uključivanja ostalih specijalista u dijagnostički proces od strane aktualnog liječnika. Razlozi propuštanja dijagnosticiranja epileptičkih ataka kada je o njima zaista riječ slični su onima zbog kojih se one pretjerano dijagnosticiraju. Nedovoljno poznavanje stanja koja diferencijalnodijagnostički dolaze u obzir, pretjerano pripisivanje nastalih simptoma tranzitornim ishemijskim atakama, sinkopama i padovima, poglavito ako anamnestički postoji povijest ponavljanja takvih događaja te nedovoljna osviještenost liječnika da se epileptički napadaji u starijih često atipično i "prigušeno" prezentiraju. (25)

Kao i u mlađim dobnim skupinama, u starijih je također od izuzetne važnosti kvalitetno i detaljno uzeta anamneza i po mogućnosti heteroanamneza. Diferencijalnodijagnostički moramo u obzir uzeti brojna stanja. Sinkopa se kao i epileptički napadaj može prezentirati kratkim multifokalnim mioklonizmima, najčešće trajanja kraćeg od 20 sekundi, no za razliku od epilepsije urinarna inkontinencija i ugrizi jezika u sinkopi su rijetki. Tranzitorne ishemijske atake u pravilu su dužeg trajanja od epileptičkih napadaja, a manifestiraju se ispadima funkcije područja vaskularne opskrbe zahvaćene krvne žile. Prolaskom TIA-e uglavnom nema smušenosti. Tranzitorna globalna amnezija prezentira se kao izolirana anterogradna amnezija trajanja 1-9 sati, bez drugih neuroloških ispada. Psihogeni neepileptički napadaji variraju u svojim manifestacijama, no predominantno su motoričke prirode. Da bi sa sigurnošću mogli utvrditi radi li se zaista o pravoj epileptičkoj ataki ili je riječ o psihogenom neepileptičkom napadaju, nužno je video-EEG monitoriranje, pri čemu je kod psihogene atake EEG nalaz uredan. (24) Starenjem se javljaju i poremećaji

spavanja u vidu RBD-a (*REM sleep behaviour disorder*). Riječ je o gubitku fiziološke atonije za vrijeme REM faze spavanja što rezultira pokretima vezanima uz zbivanja u snovima te može oponašati žarišne epileptičke napadaje povezane sa spavanjem koji su uglavnom frontalne i temporalne lokalizacije. Pacijenti se buđenjem većinom živo prisjećaju snova, a opisi snova koreliraju sa viđenim ponašanjem pacijenta od strane promatrača. (28)

Kao i inače, EEG uz neuroradiološku obradu u vidu MR ili CT mozga ima važnu ulogu u postavljanju dijagnoze. (21) Ukoliko je prvi nalaz EEG-a uredan, od pomoći nam može biti ponavljanje snimanja ili kontinuirano video-EEG poligrafsko monitoriranje. Magnetna rezonanca mozga neophodna je u bolesnika sa sumnjom na epileptički napadaj kako bi istražili moguće uzroke napadaja poput cerebrovaskularnog infarkta ili tumora SŽS-a. Dodatnu dijagnostičku obradu poput primjerice lumbarne punkcije radi analize likvora ordiniramo za svakog pacijenta individualno, ovisno o tome što tražimo i kakav nalaz očekujemo. (24)

#### **4.4 Izazovi liječenja**

Načela liječenja epileptičkih napadaja u starijoj dobi u suštini su jednaka kao i u mlađih odraslih osoba. Međutim, postoje neke razlike u vremenu početka liječenja, izboru antiepileptika, izboru prikladne doze lijeka i slično. (21) Farmakodinamika i farmakokinetika lijekova izmijenjena je u starijih osoba. Stariji imaju smanjenu koncentraciju albumina, što za posljedicu ima povećanje slobodnih frakcija antiepileptika. Zbog produljenog vremena poluživota liposolubilnih lijekova moguće je povećanje njihovih plazmatskih koncentracija i postizanje toksičnih doza. Starenjem se smanjuje metabolička funkcija jetre i ekskrecijska funkcija bubrega, što

rezultira produljenim boravkom lijeka u organizmu i njegovom usporenom razgradnjom. (29) Stariji ljudi, poglavito oni u stacionarnim ustanovama, učestalo imaju brojne komorbiditete i posljedično uzimaju veći broj različitih lijekova. Zamijećene su znatno češće interakcije sa koadministriranim lijekovima u odnosu na mlađe bolesnike i one izvan stacionarnih ustanova. (30) Poseban problem je istovremena primjena antiepileptika i lijekova sa prokonvulzivnim učinkom. Gotovo 11% starijih u svojoj akutnoj ili kroničnoj terapiji ima barem 2 do 3 prokonvulzivna lijeka, od kojih su najčešći triciklički antidepresivi, fenotiazini, teofilin etilen diamin te neki antimikrobni lijekovi. Poznate su i interakcije prokonvulzivnih antibiotika i antiepileptika, od kojih su najteže uzrokovane polusintetskim penicilinskim pripravcima, karbapenemima, cefalosporinima, kinolonima te izoniazidom. Neki antibiotici povišuju koncentracije antiepileptika povećavajući time rizik intoksikacije. Poznate su interakcije flukonazola i fenitoina, karbamazepina i ketokonazola, izoniazida i fenitoina, valproata i karbamazepina te karbamazepina i makrolida. (21) Stariji ljudi skloni su samovoljnoj primjeni raznih biljnih preparata, što doprinosi potencijalnim interakcijama sa propisanim lijekovima. Neke biljke poput gingka bilobe i zvjezdastog anisa mogu povećati rizik epileptičkog napadaja zbog svojih intrinzičnih prokonvulzivnih svojstava, a uz to djelovanjem na citokrom-P450 enzimski sustav, kao i na druge, ulaze u interakcije sa metabolizmom ostalih lijekova. (24)

Rizik ponavljanja neprovociranog epileptičkog napadaja u općoj populaciji je oko 40%. No u starijoj životnoj dobi taj rizik je znatno veći, čak do 80%. Stoga je preporuka da se u osoba starijih od 65 godina sa antikonvulzivnom terapijom započne već nakon prvog napadaja. Pritom treba provoditi terapiju onim antiepilepticima koji se u starijoj populaciji dobro podnose, poštujući pravilo započinjanja liječenja niskim dozama antiepileptika i pažljive, polagane titracije.

Također, monoterapija ima prednost pred politerapijom. (24) Posebno na umu treba imati i činjenicu da je nesuradljivost pri uzimanju lijekova u ovoj dobnoj skupini visoka, ponajviše kada je riječ o kroničnoj terapiji. U takvom slučaju, rizik smrtnog ishoda kao posljedica neodgovarajućeg liječenja čak je tri puta viši. (31)

Krajem 20. stoljeća rađene su studije kojima je cilj bio otkriti koji antiepileptici su najadekvatniji za primjenu u osoba iznad 65 godina starosti. Najboljima su se pokazali lamotrigin i gabapentin te su postali standardna terapija epilepsije starijih. (24)

Primjenjivati se također mogu fenitoin, karbamazepin (koji se u početku smatrao terapijom izbora), valproat i moderni antiepileptici (topiramat, okskarbazepin, levetiracetam, lakozamid), no primjeni tih lijekova treba pristupati sa oprezom. U pacijenata sa hipoalbuminemijom potrebno je primjenjivati niže doze fenitoina nego što je uobičajeno. Difenitoin (slobodna frakcija fenitoina) može pogoršati postojeću perifernu neuropatiju. Antiaritmik amiodaron može povisiti koncentraciju fenitoina te dovesti do usporenja atrio-ventrikulskog provođenja i do AV-bloka. S druge strane, fenitoin može sniziti koncentraciju nekih lijekova, poput fursemida i digoksina, a može uzrokovati i deficit folne kiseline. (32) Zbog smanjenog klirensa karbamazepina u starijoj životnoj dobi, također je potrebno primjenjivati niže doze od uobičajenih i ovog antiepileptika. O opasnostima interakcija sa pojedinim antibioticima već je ranije bilo riječi. Karbamazepin može pogoršati AV-blok 3. stupnja, a ukoliko ga se kombinira sa diureticima uzrokuje hiponatremiju. Okskarbazepin kombiniran sa diureticima također uzrokuje hiponatremiju. (33) Oprez je potreban i prilikom primjene lakozamida koji ovisno o dozi može dovesti do produljenja PR intervala. Stoga se prije njegove primjene preporuča učiniti EKG, a kontraindikacija za njegovo uvođenje u terapiju jesu AV blok 2. i 3. stupnja. (34)

Stariji pacijenti čiji su epileptički napadaji refrakterni na medikamentoznu terapiju mogu se uzeti u obzir za neurokirurško liječenje. Prema dosadašnjim studijama, dob ne bi trebala biti ograničavajući čimbenik kada je u pitanju kirurško liječenje epilepsije, no većina studija rađena je na pacijentima oko 50.godine života, a znatno manji broj proučavao je učinke kirurškog liječenja na starijima od 65 godina. (35) Preoperativna obrada odgovara onoj za mlađe odrasle, a uključuje video-EEG snimanje, MR mozga te po potrebi PET i SPECT snimanje mozga ukoliko epileptogena lezija nije vidljiva magnetnom rezonancom. (24)

Cilj liječenja trebao bi biti omogućiti pacijentu normalan način života, uz potpunu kontrolu napadaja, sa minimalnim nuspojavama ili bez njih. Potrebno je osigurati dovoljno vremena kako bi pacijentu objasnili sve vezano uz njegovu bolest i njeno liječenje, a po potrebi i uz podležeće stanje. Esencijalno za dobar ishod je i sudjelovanje pacijentove obitelji i okoline u brizi za bolesnika te njihova psihološka potpora. (25)

#### **4.5 Opasnosti primjene antiepileptika u starijih**

Vrlo česta patologija koju posebno treba imati na umu u žena, ali i muškaraca starije životne dobi je ona koštana. Podaci govore da čak 40% žena i 12% muškaraca starijih od 65 godina boluje od osteoporoze. U žena na terapiji antiepilepticima osteopenija i osteoporoza značajno su učestalije u odnosu na zdravu populaciju. Najviše su zahvaćeni glava femura, rebra i kralješci, no u manjoj mjeri općenito je smanjen denzitet cijelog skeleta. Posljedica toga je povećana incidencija patoloških fraktura, prvenstveno dugih kostiju, kuka, ali i zdjelice. Rizik frakture kuka dva je puta veći u žena na antiepileptičnoj terapiji u odnosu na žene

opće populacije te dobi. Studijama je otkriveno da antiepileptici inducirajućeg djelovanja na citokrom-P450 enzimski sustav poput karbamazepina i fenitoina dovode do smanjenja koncentracije kalcija, fosfata te 25-hidroksikolekalciferola, a povisuju razinu alkalne fosfataze i biljega osteoblastične i osteoklastične aktivnosti. Važnost toga leži u podacima da 20% žena umire godinu dana nakon frakture kuka, a smrtnost onih iznad 75 godina starosti čak je 3,6 puta veća. Zbog toga je u starijih bolesnika, a napose bolesnica sa epilepsijom izuzetno važan pravilan odabir antiepileptika. Lamotrigin se i u ovom slučaju pokazao optimalnim izborom. Neophodno je redovito denzitometrijsko praćenje kao i uvođenje supstitucijske terapije kalcija 1000 mg/dan uz dodatak 500 IU/dan D-vitamina u obliku kapi. Moguće je primjenjivati i bisfosfonate i kalcitonin.

Osim na koštani sustav u bolesnika na antikonvulzivnoj terapiji, posebice pri primjeni valproata, pažnju treba obratiti i na indeks tjelesne mase, uz određivanje lipidograma svaka 3 mjeseca. Osobe sa BMI > 25 pod povećanim su rizikom za razvoj dijabetesa, kardiovaskularnih bolesti i nekih oblika malignoma. (14)

#### **4.6 Psihosocijalni aspekti dijagnoze**

Dijagnoza epilepsije još uvijek je za određeni broj oboljelih stigmatizirajuća. Neki se oboljeli stoga suzdržavaju od komunikacije sa bliskim osobama o svojoj dijagnozi, socijalno se izoliraju i povlače u sebe dodatno si time narušavajući kvalitetu života.

Očekivano trajanje života svjetske populacije povećava se zahvaljujući napretku u područjima medicine, javnog zdravstva, prehrane, edukacije, tehnologija, ekonomije, migracija i tako dalje. Jednaku važnost kao očekivano trajanje života ima i zadovoljavajuća kvaliteta života. Baranowski i suradnici istraživanjem su pokušali

odrediti koji su to prediktori kvalitete života u osoba starije životne dobi oboljelih od epilepsije.

Među najvažnijim prediktivnim čimbenicima kvalitete života je frekvencija epileptičkih napadaja. Iscrpljujuća priroda napadaja u sprezi sa mogućim komplikacijama i produljenim postiktalnim razdobljem smušenosti znatno poremećuje svakodnevno funkcioniranje bolesnika. Također, posljedično tome s vremenom se počne javljati strah od predstojećih napadaja, vodeći daljnjoj limitaciji svakodnevnih aktivnosti i socijalnoj izolaciji.

Postojanje komorbiditeta, koji su u ovoj životnoj dobi česti i brojni, također se pokazalo negativnim prediktivnim čimbenikom snižene kvalitete života oboljelih. Prisutnost komorbiditeta vodi komplikacijama vezanima uz liječenje, povišenoj pojavnosti neželjenih nuspojava, kognitivnom deficitu i ponovno negativnom utjecaju na svakodnevno funkcioniranje bolesnika. (36)

Depresivni simptomi također dovode do smanjenja kvalitete života. Prevalencija depresije u starijih odraslih sa epilepsijom viša je u odnosu na one bez epilepsije. Rezultati istraživanja pokazali su da je 21,9% ispitanika oboljelih od epilepsije pokazivalo simptome velikog depresivnog poremećaja, a visokih 40,6% bilo je distimično, u usporedbi sa 16,7% i 6,7% u kontrolnoj skupini. Poznato je da neki antiepileptici poput karbamazepina i valproata imaju utjecaj na promjene raspoloženja, a čak i oni antiepileptici za koje je poznato da dobro utječu na depresivne simptome, u nekim slučajevima ih mogu potencirati. (37)

Stoga bi liječenje bolesnika sa epilepsijom, neovisno kojoj dobnoj skupini pripadali, trebalo biti jednako usmjereno na postizanje zadovoljavajuće kvalitete života kao i na postizanje dobre kontrole epileptičkih napadaja. (24)

## 5. ZAKLJUČAK

Starenjem globalne populacije, pa tako i hrvatske, polako ali sigurno povećava se broj oboljelih od kroničnih bolesti. Epilepsija kao treća najčešća neurološka kronična bolest počinje predstavljati sve veći javnozdravstveni problem kako zbog rastuće incidencije oboljelih, tako i zbog brojnih komplikacija i otežavajućih čimbenika u ovoj dobnoj skupini. Učestali i brojni komorbiditeti, atipična prezentacija epileptičkih napadaja, izazovi uvođenja antiepileptika u već postojeći široki spektar primjenjivanih lijekova, odbijanje suradljivosti bolesnika u provođenju terapije, postojanje opasnosti poput antiepilepticima izazvane osteoporoze te negativne psihosocijalne konotacije dijagnoze epilepsije nas liječnike obvezuju na multimodalan i individualiziran dijagnostički i terapijski pristup pacijentu, uz potrebu osviještavanja i edukacije bolesnikove bliske okoline, ali i šire javnosti o ovom rastućem problemu.



## **6. ZAHVALE**

Zahvaljujem se svojoj mentorici, prof. dr. sc. Željki Petelin Gadže na strpljenju, pomoći i savjetima tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

A posebno hvala mojoj obitelji, partneru i prijateljima na najvećoj potpori, razumijevanju i pomoći tijekom svih godina studija.

## 7. POPIS LITERATURE

1. Brinar V. Neurologija za medicinare. Zagreb. Medicinska naklada, 2009
2. <https://www.ilae.org/guidelines/definition-and-classification/definition-of-epilepsy-2014> [pristupljeno 5. lipnja 2019.]
3. Goldensohn ES, Porter RJ, Schwartzkroin PA. The American Epilepsy Society: An historic perspective on 50 years of advances in research. *Epilepsia*. 1997;
4. Hajnšek S. Epilepsije: Klasifikacija i klinička slika. *Neurologia Croatica*. 2010.
5. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Results Tool. Seattle, WA: IHME, University of Washington, 2018.
6. Newton CR, Garcia HH. Epilepsy in poor regions of the world. *Lancet*. 2012;
7. Sander JWAS, Hart YM, Shorvon SD, Johnson AL. Medical science. National General Practice Study of Epilepsy: newly diagnosed epileptic seizures in a general population. *Lancet*. 1990;
8. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2017. godinu. Stevanović R, Capak K, ur. [Internet] Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2018 [pristupljeno 5. lipnja 2019.]
9. Hauser SL. Harrison's neurology in clinical medicine. San Francisco: McGraw-Hill Education; 2013
10. Jacobs MP, Fischbach GD, Davis MR, Dichter MA, Dingledine R, Lowenstein DH, et al. Future directions for epilepsy research. *Neurology*. 2001.

11. Devinsky O, Vezzani A, Najjar S, De Lanerolle NC, Rogawski MA. Glia and epilepsy: Excitability and inflammation. *Trends in Neurosciences*. 2013.
12. van Vliet EA, Aronica E, Gorter JA. Blood-brain barrier dysfunction, seizures and epilepsy. *Seminars in Cell and Developmental Biology*. 2015.
13. Mauri Llerda JA, Suller Marti A, de la Peña Mayor P, Martínez Ferri M, Poza Aldea JJ, Gomez Alonso J, et al. The Spanish Society of Neurology's official clinical practice guidelines for epilepsy. Special considerations in epilepsy: Comorbidities, women of childbearing age, and elderly patients. *Neurol (English Ed.)* 2015;
14. Ramsay RE, Rowan AJ, Pryor FM. Special considerations in managing epilepsy in the elderly patient. *Clin Geriatr*. 2001;
15. <https://www.ilae.org/guidelines/definition-and-classification/ilae-classification-of-the-epilepsies-2017> [pristupljeno 6. lipnja 2019.]
16. Sheldon R, Rose S, Ritchie D, Connolly SJ, Koshman M Lou, Lee MA, et al. Historical criteria that distinguish syncope from seizures. *J Am Coll Cardiol*. 2002;
17. Benbadis SR, Wolgamuth BR, Goren H, Brener S, Fouad-Tarazi F. Value of Tongue Biting in the Diagnosis of Seizures. *Arch Intern Med*. 1995;
18. Beleza P. Acute symptomatic seizures: A clinically oriented review. *Neurologist*. 2012.
19. Moore-Sledge CM. Evaluation and management of first seizures in adults. *Am Fam Physician*. 1997;
20. Moshé SL, Perucca E, Ryvlin P, Tomson T. Epilepsy: New advances. *Lancet*. 2015;

21. Hajnšek S, Kovačević I, Petelin Ž. Epilepsia - Terapijske smjernice. Neurologia Croatica. 2010.
22. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia. 2010.
23. Državni zavod za statistiku. Popis stanovništva 2011. Ostroški Lj, ur.[Internet] Zagreb: Državni zavod za statistiku; 2013 [pristupljeno 6. lipnja 2019.]
24. Arain AM, Abou-Khalil BW. Management of new-onset epilepsy in the elderly. Nature Reviews Neurology. 2009.
25. Brodie MJ, Elder AT, Kwan P. Epilepsy in later life. The Lancet Neurology. 2009.
26. Cloyd J, Hauser W, Towne A, Ramsay R, Mattson R, Gilliam F, et al. Epidemiological and medical aspects of epilepsy in the elderly. In: Epilepsy Research. 2006.
27. Stefan H, May TW, Pfäfflin M, Brandt C, Füratsch N, Schmitz B, et al. Epilepsy in the elderly: Comparing clinical characteristics with younger patients. Acta Neurol Scand. 2014;
28. Manni R, Terzaghi M, Zambrelli E. REM sleep behaviour disorder in elderly subjects with epilepsy: Frequency and clinical aspects of the comorbidity. Epilepsy Res. 2007;
29. Leppik IE. Treatment of epilepsy in the elderly. Current Treatment Options in Neurology. 2008.
30. Harms SL, Eberly LE, Garrard JM, Hardie NA, Bland PC, Leppik IE. Prevalence of appropriate and problematic antiepileptic combination therapy in older people in the nursing home. J Am Geriatr Soc. 2005;

31. Faught E, Duh MS, Weiner JR, Guérin A, Cunnington MC. Nonadherence to antiepileptic drugs and increased mortality: Findings from the RANSOM Study. *Neurology*. 2008;
32. Tomson T. Drug selection for the newly diagnosed patients: When is a new generation antiepileptic drug indicated? *Journal of Neurology*. 2004.
33. Takayanagi K, Hisauchi I, Watanabe J, Maekawa Y, Fujito T, Sakail Y, et al. Carbamazepine-induced Sinus Node Dysfunction and Atrioventricular Block in Elderly Women. *Jpn Heart J*. 2011;
34. Harris JA, Murphy JA. Lacosamide and epilepsy. *CNS Neuroscience and Therapeutics*. 2011.
35. O'Dwyer R, Byrne R, Lynn F, Nazari P, Stoub T, Smith MC, et al. Age is but a number when considering epilepsy surgery in older adults. *Epilepsy Behav*. 2019;
36. Baranowski CJ. The quality of life of older adults with epilepsy: A systematic review. *Seizure*. 2018.
37. McLaughlin DP, Pachana NA, McFarland K. Depression in a community-dwelling sample of older adults with late-onset or lifetime epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2008;

## 8. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 7. ožujka 1993. godine u Zagrebu gdje sam završila Osnovnu školu Davorin Trstenjak i Prvu gimnaziju Zagreb. Maturirala sam 2011. godine i iste upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Od 2004. do 2012. godine pohađala sam tečaj engleskog jezika u Školi stranih jezika Sova te 2012. godine stekla Cambridge ESOL Level 2 Certificate in ESOL International, razina C1.

Trenutno sam studentica šeste godine. Aktivni sam sudionik Studentske sekcije za anesteziologiju te demonstrator na kliničkom predmetu pedijatrija na Klinici za pedijatriju, KBC Zagreb, Zavod za pedijatrijsku neurologiju.