

- Reddihough, D.S. Should children with cerebral palsy and normal imaging undergo testing for inherited metabolic disorders? *Dev Med Child Neurol*, 2011, 53, 226–32.
20. Miller, D.T., Adam, M.P., Aradhya, S., Biesecker, L.G., Brothman, A.R., Carter, N.P., et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet*, 2010, 14, 86, 5, 749–64.
 21. Monbalieu, E., de Cock, P., Ortibus, E., Heyman, L., Klingels, K., Feys, H. Clinical patterns of dystonia and choreoathetosis in participants with dyskinetic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*, 2016, 58, 138–44.
 22. Przepak, A., Sanger, T.D. Birth-related syndromes of athetosis and kernicterus. *Handb Clin Neurol*, 2011, 100, 387–395.
 23. Rabbani, B., Tekin, M., Mahdiah, N. The promise of whole-exome sequencing in medical genetics. *J Hum Genet*, 2014, 59, 1, 5–15.
 24. Rosenbaum, P., Paneth, N., Leviton, A., et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol. Suppl*, 2007, 109, 8–14.
 25. Sellier, E., Platt, M.J., Andersen, G.L., et al. Surveillance of cerebral palsy network. Decreasing prevalence in cerebral palsy: a multi-site European population-based study, 1980 to 2003. *Dev Med Child Neurol*, 2016, 58, 58–92.
 26. Shevell, I., Dagenais, L., Hall, N., et al. Comorbidities in cerebral palsy and their relationship to neurologic subtype and GMFCS level. *Neurology*, 2009, 72, 2090–6.
 27. Stanley, F. J., Blair, E., Alberman, E. Cerebral Palsies: Epidemiology and Causal Pathways. *Clinics in Developmental Medicine* No 151, London, Mac Keith Press, 2000.
 28. Towsley, K., Shevell, M.I., Dagenais, L., Consortium, R. Population-based study of neuroimaging findings in children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol*, 2011, 15, 1, 29–35.
 29. Whitehouse, W.P. Metabolic testing in children with cerebral palsy: yield could be up to 20% *Dev Med Child Neurol*, 2011, 53, 12, 1160.

ПРИНЦИПИ НА ЛЕЧЕНИЕ НА ЕПИЛЕПСИЯТА ПРИ ПАЦИЕНТИ В НАПРЕДНАЛА ВЪЗРАСТ

Д. Бецинска¹, П. Колев¹, Р. Кузманова^{1,2}

¹ МБАЛНП „Свети Наум“ ЕАД, гр. София

² Медицински Университет - София

PRINCIPLES IN TREATMENT OF EPILEPSY IN ELDERLY

D. Betsinska¹, P. Kolev¹, R. Kuzmanova^{1,2}

¹ University Multiprofile Hospital for Active Treatment in Neurology and Psychiatry “St. Naum” - Sofia

² Medical University - Sofia

ABSTRACT

Treating epilepsy in elderly carries higher risk than in younger patients. The choice of antiepileptic treatment requires consideration of factors unique to the elderly including lower dosing, pharmacokinetic changes, treatment response, co-morbidities and interactions with other medications. Differences in pharmacokinetics include changes in gastrointestinal and renal systems, decreased plasma protein binding, decreased hepatic function, decreased renal drug clearance, and prolonged elimination half-life. Adding to this complexity is unpredictable variances between individuals due to pharmacogenomic factors in metabolism, transporters, and receptors. Most of the elderly have comorbidities and that increases the probability of drug-drug interactions. Elderly patients have lowest tolerability to antiepileptic drugs, which requires treatment with lowest doses.

KEY WORDS: AED, drug-drug interactions, epilepsy, elderly, pharmacokinetic changes

РЕЗЮМЕ

Лечението на епилепсия при възрастни крие по-големи рискове, отколкото при по-млади пациенти. При избор на антиепилептичен медикамент трябва да се имат предвид специфичните характеристики на тази група пациенти: възможно по-ниска доза, фармакокинетичните особености на конкретния медикамент, коморбидност и взаимодействието с други лекарства, поносимост, ефикасност. При избора на медикамент трябва да се отчитат променената функция на гастро-интестиналния тракт, бъбречната функция, намаления капацитет на чернодробните ензими, по-слабото свързване със серумните протеини и по-дългия полуживот на антиконвулсантите. Много от възрастните пациенти имат и придружаващи заболявания, което налага прием на различни медикаменти. Това повишава риска от взаимодействие между лекарствата и появата на странични действия. Смята се, че възрастните пациенти имат по-слаба поносимост към антиепилептичните медикаменти, което налага използването на по-ниски дози.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: антиепилептични медикаменти, епилепсия, странични ефекти, коморбидност, фармакокинетичните особености

Въведение: Наличието на повече коморбидни заболявания при пациентите с епилепсия (Е) в напреднала възраст често е свързано със затруднения в поставянето на точната диагноза. Антиепилептичното лечение (АЕЛ) е

свързано с фактори, характерни за пациентите в напреднала възраст: по-ниска доза на антиепилептичните медикаменти (АЕМ), фармакокинетичните промени, отговора към АЕЛ (антиепилептично лечение), взаимодействието с медикаменти, индицирани за коморбидни състояния. Целта на АЕЛ при пациенти с Е в напреднала възраст е пълен контрол на епилептичните пристъпи (ЕП), в идеалния случай без нежелани лекарствени реакции, поддържането на нормален начин на живот, така че индивидуалният функционален капацитет да бъде възстановен до нормалния му потенциал.

Цел на настоящия литературен обзор е да се подчертаят клиничните особености на АЕЛ при пациенти в напреднала възраст, промените във фармакокинетиката и фармакодинамиката на медикаментите, нежеланите лекарствени ефекти (НЛЕ) на АЕМ, взаимодействието с медикаментите, приемани за коморбидните заболявания, и дозировката.

Лечението на Е при пациенти в напреднала възраст се започва след прецизно диагностично уточняване, в съгласие с общите принципи на АЕЛ, при наличие на два или повече непровокирани пристъпа. Възможно е започване на лечението и при един пристъп, ако е налице структурна мозъчна увреда и има риск за живота и здравето на пациента (4). Това е поради по-високия рекурентен риск, обикновено свързан с фокална мозъчна патология (9). Важно е да се определи етиологията на Е, точното диагностициране на епилептичното заболяване, класифицирането на епилептичния синдром и вида пристъпи (5). През 2016 г. ILAE предлага разширена схема в терминологията и концепциите за ЕП и синдроми, обусловени от развитието на невроизобразяващите технологии, фундаменталните изследвания за механизмите на епилептогенезата и молекулярната генетика (8, 16).

АЕЛ при пациентите в напреднала възраст се започва с монотерапия с най-ниска ефективна доза. Предимствата на монотерапията са: по-добра поносимост, по-малко лекарствени взаимодействия, по-лесно клинично мониториране, при някои пациенти – дори по-добра ефикасност. Преминването от първоначалната към втора монотерапия може да се наложи поради недобър контрол на ЕП или от възникване на НЛЕ при титрирането на АЕМ (18, 19). Политерапията е приемлива при неповлияване с 1 АЕМ и при пациенти с фармакорезистентна Е, но с възможно най-ниско лекарствено натоварване (drug load), т.е. възможно най-малък брой и дози на АЕМ (7). Повечето автори препоръчват включването към монотерапията на АЕМ с различен или допълващ механизъм на действие (МД), концепция, която е позната като рационална политерапия (23). Не се препоръчва комбинирането на Carbamazepine (CBZ) и Phenytoin (PHT) с Lamotrigine (LTG), Oxcarbazepine (OxCBZ), Topiramate (TPM) поради възможност от поява на невротоксични странични реакции. Препоръчва се комбинирането им с Levetiracetam (LEV) (3). Синергичен ефект има при комбинация на LTG и OxCBZ с Gabapentine (GBP), Pregabalin (PGB), Topiramate (TPM) и Levetiracetam. Много добър синергичен ефект се постига от комбинирането на Valproate (VPA) с Levetiracetam (LEV). Въпреки клиничната ефикасност е необходимо повишено внимание при комбинирането на VPA с LTG (риск от обриви) и TPM (риск от поява на нев-

ротоксични странични реакции) (3).

Титрирането и намаляването на АЕМ при пациенти в напреднала възраст също е различно; принципът е да се започва с по-ниска начална доза и покачването да е по-бавно (23). Прицелната доза на медикаментите с изцяло или предимно бъбречно елиминиране, напр. GBP, PGB, TPM, Zonisamide (ZNZ), LTG, LEV, зависи от бъбречния статус. Поради възрастовото намаление на бъбречните функции АЕМ с изцяло или предимно бъбречно елиминиране трябва да се назначават с повишено внимание и в по-ниски дози, за да се избегне натрупване на медикамента и развитие на токсични ефекти. Повечето възрастни пациенти отчитат добър ефект от АЕМ. Според Tanaka et al. 77,8% от пациентите в напреднала възраст с новооткрита Е реагират добре на монотерапия (36). Brodie посочва, че близо 80% от тях реагират добре на лечението и навлизат в безпристъпен период още през първите няколко месеца, но поради естеството на заболяването продължават АЕЛ до края на живота си (11). За разлика от младите индивиди, при по-възрастните рядко се касае за фармакорезистентна Е, което дава възможност за бърз и благоприятен ефект от лечението и повечето пациенти достигат бързо ремисия. Според Acharya 62% от пациентите на възраст над 65 години достигат до двегодишен период без пристъпи. В същото време при по-младите пациенти този процент е едва 40%. За съжаление в същото проучване се посочва, че 64% от възрастните пациенти е трябвало да преустановят лечението поради изява на НЛЕ, в сравнение с 33% от по-младите (5). Подобни на Acharya резултати съобщава и Mattson (27).

Преди 1990 г. е имало значително по-малък избор на антиконвулсанти, някои от тях със субоптимални фармакокинетични качества и поносимост. Тези медикаменти, наричани “традиционни”, “класически” или “първа генерация” АЕМ са с доказана ефикасност и се използват и днес широко в клиничната практика: бензодиазепини, Carbamazepine (CBZ), Clonazepam, Ethosuximide (ESM), Phenobarbital (PB), Phenytoin (PHT), Valproate (VPA). През осемдесетте и деведесетте години години на миналия век са разработени и одобрени нови антиконвулсанти за лечение на Е, обичайно наричани “втора генерация” АЕМ: Gabapentine (GBP), Lamotrigine (LTG), Levetiracetam (LEV), Oxcarbazepine (OxCBZ), Pregabalin (PGB), Tiagabine (TGB), Topiramate (TPM), Retigabine (RTG), Eslicarbazepine acetate (ESL), Lacosamide (LCM) (21). Някои от тях се използват само в определени клинични случаи поради потенциалната им токсичност или частична ефикасност и не са регистрирани в България (Clobazam, Nitrazepam, Rufinamide, Sulthiam, Zonisamide (ZNZ), Vigabatrin (VGB), ACTH) (4).

Класически АЕМ:

CBZ е медикамент на избор при фокални епилепсии с/без тонично-клонични пристъпи. В терапевтични концентрации CBZ предотвратява продължителните репетитивни невронални разряди чрез блокада на волтаж-нозависимите НК (24, 26). CBZ притежава и GABA-ергични (стимулира глутамат декарбоксилазата, като повишава синтеза на GABA и действа на GABA рецепторите, подобрявайки навлизането на хлорни йони), както и антиглутаматергични ефекти (блокира NMDA-рецеп-

торите), модулира моноаминовите и ацетилхолинови рецептори. Допълнително оказва добър ефект на настроението (15, 35). Той е мощен индуктор, взаимодейства с други медикаменти, може да доведе до електролитен дисбаланс (хипонатриемия) и чернодробна недостатъчност, което ограничава приложението му (10, 33, 38).

PHT е одобрен за лечение на фокални епилепсии с/ без тонично-клонични пристъпи, с възможност за бърза титрация и интравенозно приложение. Подобно на CBZ, терапевтични концентрации на PHT предотвратяват продължителните репетитивни невронални разряди чрез блокада на волтажнозависимите НК (26). Фармакокинетичните свойства на PHT включват неблагоприятна кинетика, което се дължи на високото свързване със серумните протеини и с местата за свързване на чернодробните, относително висок потенциал за междуклетъчни взаимодействия, ензими (30). Възможни НЛЕ включват синдром на Stevens-Johnson и токсичната епидермална некролиза, кръвна дискразия, хепатотоксичност, мултиорганна хиперсензитивност, енцефалопатия при хронична употреба, вкл. и симптоми на деменция, което го прави слабо приложим за лечение при по-възрастни (38).

ESM е одобрен изключително за лечение на абсанси; не е одобрен за лечение на генерализирани тонично-клонични пристъпи, миоклонични или фокални пристъпи.

VPA е широкоспектърен АЕМ с ефикасност при редица пристъпи, вкл. абсанси, миоклонични пристъпи, фокални пристъпи (ФП), генерализирани тонично-клонични пристъпи, с перорално и интравенозно приложение. Смята се, че седативният и негативните ефекти от страна на сърдечно-съдовата система са по-малко, в сравнение с другите традиционни инфузионни АЕМ. VPA е по-слабо ефективен при лечение на ФП с нарушение в съзнанието (27). VPA е ефективен при биполарно разстройство и импулсивно-агресивно поведение при пациенти с личностово разстройство (35), както и при профилактика на мигренозно главоболие (3). Често наблюдавани НЛЕ са увеличаване на телесното тегло, гагене, косопад, когнитивни нарушения, тремор, обратим Паркинсонизъм (31). Потенциалните по-тежки НЛЕ от лечението с VPA са подобната на синдром на Reye форма на хепатотоксичност, панкреатит, хиперамонемична енцефалопатия (по-често при пациенти с интелектуален дефицит и клинично изявяваща се с объркваност, която може да прогресира до кома, мултиорганна хиперсензитивност, хипотермия. Фармакокинетичните взаимодействия ограничават приложението на медикамента при по-възрастни пациенти. (15),

BZD и PB ограничават генерирането на високочестотни репетитивни акционни потенциали, но само при високи лекарствени концентрации (13). Дългата употреба може да предизвика остеопения, контрактура на Дируйтген, макроцитна анемия, депресия, поведенчески нарушения като хиперактивност, повишена възбудимост или агресия (15). Поради значителните паметови нарушения, риска от остеопороза, депресия и привикване, и фармакокинетичните взаимодействия с други лекарства, PB не е медикамент на избор за пациенти в напреднала възраст.

Нови АЕМ:

GBP и PGB са габапентиноиди, одобрени като добавъчна терапия при ФП с или без генерализирани тонично-клонични пристъпи (21), употреба им включва и лечение на невropатна болка. Те се екскретират непроменен с урината, нямат чернодробен метаболизъм и са със слаби междуклетъчни взаимодействия (21). Тъй като не се включват в чернодробните ензимни системи, са подходящи при пациенти с чернодробни заболявания. Предвид бъбречната елиминация, при пациенти с умерена до тежка бъбречна недостатъчност дневната доза трябва значително да бъде намалена (12, 37).

LTG се прилага като моно- или комбинирана терапия при всички видове Е, в някои случаи може да активира миоклоничните пристъпи. Ефективността му е сравнима с тази на VPA, но без неговите странични действия (37). По отношение на ФП с/ или без нарушено съзнание, ефикасността му е сравнима с тази на CBZ, но поносимостта е по-добра (33, 34). LTG е блокатор на НК, което води до пресинаптичното освобождаване на glutamate, което обяснява допълнителната му ефикасност при някои видове генерализирани пристъпи. Метаболизира се чрез конюгация в черния дроб и метаболитите се екскретират с урината (35). LTG се използва като стабилизатор на настроението (15, 35).

ОxCBZ е структурно свързан с CBZ, одобрен е като моно- и политерапия при деца и възрастни с фокална Е (21). Подобно на CBZ потенцира блокадата на волтажнозависимите НК, което води до стабилизация на невроналната мембрана, потискане на репетитивните невронални разряди и намаление пропагацията на синаптичните импулси (21). Медикаментът има мощна антиепилептична активност и широк спектър на действие. По отношение на фокалната Е, ефикасността му е сравнима с тази на CBZ, но има по-добра поносимост. ОxCBZ се абсорбира напълно и има бързо и пълно разграждане до активния метаболит (10,11-dihydro-10-hydroxycarbamazepine, познат като monohydroxy-derivative или MHD), на когото основно се дължи антиконвулсивния ефект на медикамента. Подходящ е за приложение при пациенти с Е в напреднала възраст (5, 10).

TPM е мощен АЕМ с широк спектър на действие, одобрен за монотерапия при лечението на фокални и генерализирани ЕП (4, 37). Той е сравним по отношение на ефикасността си при идиопатична генерализирана епилепсия с VPA (10). НЛЕ включват уrolитиаза, замаяност, атаксия, сънливост, и когнитивни нарушения. От когнитивните нарушения са описани намалена концентрация, нарушена краткотрайна памет, нарушена вербална флуидност (34). Въпреки високата ефикасност, поради поносимостта си, TPM е свързан с най-високите стойности при отпадане на пациенти от клинични проучвания в сравнение с други АЕМ от втора генерация. Поради профила на НЛЕ, той не е подходящ за медикамент на първи избор за тази възрастова група (32).

TGB е индициран за лечение на фокална Е (21). TGB е потенциален инхибитор на обратното захващане на GABA в невроните и глията като селективно и обратимо се свързва с GAT-1, транспортер на обратния захват на GABA (30), което повишава синаптичната концентрация на GABA и най-вероятно е основата на антиепилептич-

ната му активност при ФП. TGB притежава НЛЕ с потенциално засягане на ЦНС - обърканост, замаяност, умора, сомнолентност, както и промени в поведението, което ограничава приложението му при по-възрастни пациенти (31).

LEV е показан за лечение на фокални пристъпи (31), миоклонични пристъпи, асоциирани с ювенилна миоклонична епилепсия и генерализирани тонично-клонични пристъпи, асоциирани с идиопатична генерализирана епилепсия (21). Той не влияе върху активността на чернодробните ензими и има ниска степен на свързване със серумните протеини, и в общи линии не е свързан с фармакокинетични лекарствени взаимодействия. Неговата химична молекула е сходна с тази на пирацетам, което го прави добре приложим при възрастни пациенти, но е възможно е да провокира неспокойствие, промени в настроението и агресивни прояви. Реакции на хиперсензитивност се срещат рядко (33). Венозната му форма може да се прилага с добър ефект при епилептичен статус. Имайки предвид тези характеристики на LEV, в момента медикаментът в най-голяма степен се приближава до идеалния АЕМ за тази възрастова група (37).

LCM е одобрен за добавъчно лечение при фокална Е. В одобрената от FDA характеристика на продукта съществува предупреждение за повишено внимание при употреба от пациенти с предходно утължаване на PR интервала, други известни абнормности в сърдечната проводимост (напр. I и II степен AV блок) и такива с тежки кардиологични заболявания като миокардна исхемия и сърдечна недостатъчност, което налага повишено внимание при употребата на този медикамент при пациенти с Е в напреднала възраст (5, 36).

АЕМ, нерегистрирани в България:

ZNZ е показан при фокална Е и някои генерализирани Е като миоклонични пристъпи при идиопатична и прогресираща миоклонична Е и синдром на Lennox-Gastaut (Peters и с., 1993). Категорични данни за неговата ефикасност и поносимост все още липсват, но по данни от няколко проучвания при пациенти над 65-годишна възраст, той е добре поносим и без допълнителни странични действия (37).

Felbamate е АЕМ с широк клиничен спектър, показан е като моно- и политерапия при фокална Е и синдром на Lennox-Gastaut. По-честите НЛЕ включват инсомния, анорексия, гагене, отслабване на телото и психиатрични усложнения (35).

Eslicarbazepine acetate е нов АЕМ за лечение на фокални пристъпи. Той и неговите метаболити стабилизират неактивираното състояние на волтаж-зависимите натриеви канали. Най-честите НЛЕ са замаяване, сомнолентност, гагене или повръщане; главоболие, диария, двойно виждане. При клинични проучвания е наблюдавано утължаване на PR-интервала. Медикаментът не се препоръчва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (36).

Фармакокинетичните свойства влияят върху начина на приложение на антиконвулсантите; най-общо интервалът между отделните приеми трябва да е по-малък от времето на полуживот на медикамента (30). Пациентите в старческа възраст са по-уязвими за настъпване

на НЛЕ не само поради възрастови промени засягащи фармакокинетиката и фармакодинамиката на медикаментите, но и поради възможни взаимодействия с множество медикаменти, индуцирани за коморбидните състояния (25). Това налага избор на антиконвулсант с по-нисък потенциал за междолекарствени взаимодействия, като за предпочитане е лечение с един АЕМ (17). По-старите медикаменти, като CBZ, PHT, PRM, PB и OxCBZ, са ензимни индуктури. Това повишава риска от взаимодействие между лекарствата и увеличава риска от поява на странични действия. Поради тази причина по-новите АЕМ, които не предизвикват такива реакции, като LTG и LEV, са за предпочитане при възрастни пациенти (5, 10, 28, 29, 40). Чернодробните ензимни системи, които са свързани с междолекарствените взаимодействия на АЕМ са системата на cytochrome P450 и нейните изоензими, системата на uridine glucuronyl transferase (UGT) и epoxide hydrolase (29, 30). Групата АЕМ, които повлияват или основно се разграждат от системата на cytochrome p450 включва CBZ, PHT, PRM, ESM, OxCBZ, TGB, ZNZ, VPA, Felbamate. От тях CBZ, PHT, PB и PRM повишават активността на ензима cytochrome p450; VPA я потиска; а Felbamate има двоен активирач и потискащ ефект. АЕМ, при които основна роля има процесът на глюкуронизация от системата на UGT, са LTG и OxCBZ и VPA (5). VPA подлежи също така и на екстензивна бетаоксидация. Капацитетът на cytochrome P450 намалява след 40-годишна възраст, и след 70-годишна възраст той е с 30% по-нисък (5, 20). На ниво екскреция е известно, че реналният клирънс намалява с 10% всяка година след 40-годишна възраст. Това трябва да се отчита при лекарствата с с бързачна екскреция – LEV, PGB и GBP (20, 32). Намаленото количество на серумни протеини води до намалено свързване с АЕМ и съответно се увеличава фракцията на свободния медикамент. Това трябва да се има предвид при употребата на медикаменти, като CBZ, VPA, PHT, които се свързват във висок процент със серумните протеини (5). По-високото ниво на свободно лекарство в серума може да благоприятства по-добрия терапевтичен резултат при по-ниски дози, но крие риск от токсичност и поява на странични ефекти поради по-тесния терапевтичен прозорец.

За постигане на баланс между антиконвулсивния ефект и избягването на НЛЕ е необходимо последващо системно проследяване на лабораторните показатели, вкл. серумни концентрации на АЕМ, натрий при прием на CBZ и OxCBZ (17, 23). Стомашната киселинност намалява с възрастта, което може да повлияе абсорбцията на слабо алкалните лекарства и да повиши абсорбцията на лекарствата със слаба киселинност; забавени са изпразването на стомаха и мотилитетът на стомашно-чревния тракт. В тази популация, АЕМ предизвикващи когнитивни нарушения, (напр. PB, PRM, CBZ и TPM) могат да засилят предшестващ когнитивен дефицит, а засягането на координацията може да доведе до падания и фрактури (22). Повишен е и рискът от развитие на симптоми на депресия (17). Основен фактор при избора на АЕМ в тази възрастова група остава поносимостта (2).

Таргетната доза при възрастните пациенти е обичайно от 50% до 75% от тази при по-млади индивиди. Според Acharya измерването на серумните нива на ле-

карството невинаги са точни и трябва да се подчертае, че при възрастни пациенти може да се отчитат по-ниски стойности, отколкото са в действителност (5). Някои медикаменти като РНТ, имат по-дълъг полуживот и тяхната концентрация варира във времето, поради което серумните нива на медикамента налагат по-често проследяване (5). Увеличеното количество на мазнини при възрастни пациенти променя разпространението на лекарствата, като увеличава дистрибуцията на липофилни медикаменти, и намалява тази на хидрофилните. Когато заедно са назначени АЕМ с еднатъв механизъм на действие е налице значително потенциране на съответните НЛЕ. Фармакодинамичните лекарствени взаимодействия на АЕМ помежду им и с други медикаменти могат да са причина за зачестяване на епилептичните пристъпи (29), както и за остро настъпващи усложнения с енцефалопатия и чернодробна увреда с метаболитен дисбаланс (12).

В тази възраст са чести паметовите нарушения и АЕМ, като PRM, PB и BDZ, е уместно да се избягват. От по-новите медикаменти, за които са известни подобни странични ефекти, са TPM, ZNZ и Felbamate. АЕМ с невропротективен ефект са LTG и LEV. Затова при възрастни пациенти с когнитивни нарушения е уместно използването на ОхCBZ, LTG, LEV и GBP (32, 39).

Остеопорозата е сериозен проблем при пациентите над 60-годишна възраст, като тя често се свързва с хронични болки по костите и патологични фрактури. PB, РНТ и CBZ нарушават метаболизма на Вит. Д, докато за VPA се знае, че активира остеобластите и води до загуба на костно вещество (32). АЕМ, които водят до увеличаване на теглото, като VPA, GBP и PGV, в по-лека степен CBZ и ОхCBZ. (32)

При пациенти с Е в напреднала възраст по-рядко се предприема хирургично лечение. Независимо от това темпорална лобектомия се извършва при пациенти с начало на пристъпите в по-ранна възраст, като се докладва малко по-висок риск от повторни ЕП, в сравнение с пациентите в млада възраст (5, 6).

В заключение може да се отбележи, че нито един от съвременните АЕМ не е показал по-добра ефикасност спрямо класическите антиконвулсанти за лечение на новоткрити фокални и генерализирани тонично-клонични пристъпи. Идеалният АЕМ трябва да е широкоспектърен, за да контролира различните видове ЕП; да не взаимодейства или да взаимодейства в минимална степен с други лекарства, да има широк терапевтичен прозорец, да няма или да води до минимални когнитивни нарушения, да има дълъг полуживот, за да позволява евентуални пропуски в приема. При лечението на пациенти с Е в напреднала възраст с най-добър фармакокинетичен профил са LEV, GBP и PGV (14, 33), следвани от ОхCBZ и LTG (33), чието по-изразено свързване със серумните протеини и чернодробен метаболизъм ги прави склонни към лекарствени взаимодействия, макар и в лека степен. Освен това тези АЕМ са с благоприятен когнитивен профил, не предизвикват остеопороза, не покачват телесното тегло, с изключение на GBP и PGV. Тези характеристики ги правят подходящи за медикамент на първи избор при възрастни пациенти (32, 36).

ЛИТЕРАТУРА:

1. Божинова, В., Белопитова, Л., Йотова, Р., Димова, П., Божилова, Р. Lamictal - терапевтичен спектър и предимства при лечение на детските епилепсии. Педиатрия, 2002; 4; 39-43.
2. Кузманова Р. Нежелани лекарствени ефекти при прием на антиепилептични медикаменти и качество на живот на пациенти с епилепсия. Двигателни нарушения, 2014; 11, 2, 5-12.
3. Миланов, И., Чипилски, Л., Колев, П. Depakine-chrono в профилактиката на мигрената. Cephalgia, 1999; 1, 2, 13-15.
4. Национален консенсус за диагностика и лечение на епилепсията. Българска неврология, 2017; 18, 2.
5. Acharya, J.N., Acharya, V.J. Epilepsy in the elderly: Special considerations and challenges. Ann Indian Acad Neurol 2014;17, Suppl S1:18-26.
6. Acosta, I., Vale, F., Tatum, W.O., Benbadis, S.R. Epilepsy surgery after age 60. Epilepsy Behav, 2008; 12:324-325.
7. Baulac, M. Rational conversion from antiepileptic polytherapy to monotherapy. Epileptic Disorders, 2003;5:25-132.
8. Berg, A.T., Berkovic, S.F., Brodie, M.J., Buchhalter, J., Cross, J.H., 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, 676-685.
9. Bergey, G.K. Initial treatment of epilepsy: Special issues in treating the elderly. Neurology, 2004; 63, 10, 402-408.
10. Brodie, M.J., Perucca, E., Ryvlin, P., Ben-Menachem, E., Meencke, H.J. Levetiracetam Monotherapy Study Group. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. Neurology, 2007; 68(6):402-408.
11. Brodie, M.J., Kwan P. Epilepsy in elderly people. BMJ, 2005; 331(7528):1317-1322.
12. De Lacerda, G.C.B. Treating seizures in renal and hepatic failure. J Epilepsy Clin Neurophysiol, 2008; 14:46-50.
13. DeLorey, T.M., Olsen, R.W. Gamma-aminobutyric acidA receptor structure and function. J Biol Chem, 1992; 267:16747-16750.
14. Ferrendelli, J.A., French, J., Leppik, I., Morrell, M.J., Herbeuval, A., Han, J., et al. Use of levetiracetam in a population of patients aged 65 years and older: a subset analysis of the KEEPER trial. Epilepsy Behav, 2003; 4:702-709.
15. Gates, J.R. Side effect profiles and behavioral consequences of antiepileptic medications. Epilepsy Behav, 2000; 1(3):153-159Harms, S.L., Eberly, L.E., Garrard, J.M., Hardie, N.A., Bland, P.C., Leppik, I.E. Prevalence of appropriate and problematic antiepileptic combination therapy in older people in the nursing home. JAGS, 2005; 53:1023-1028.
16. ILAE Commission on Antiepileptic Drugs. Considerations on designing clinical trials to evaluate the place of new antiepileptic drugs in the treatment of newly diagnosed and chronic patients with epilepsy. Epilepsia, 1998; 39:799-803.
17. Karciski, S., Morrell, M.J., Carpenter, D. Treatment of epilepsy in adults: expert opinion. Epilepsy Behav, 2005; 7:S1-S64.
18. Kwan P, Brodie MJ. Effectiveness of the first antiepileptic drug. Epilepsia, 2001; 4:1255-1260.
19. Kwan P, Brodie, M.J. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? Seizure 2000; 9:464-468.
20. Lacerda, G., Krummel, T., Sabourdy, C. et al. Optimizing therapy of seizures in patients with renal or hepatic dysfunction. Neurology, 2006; 67:28-33.
21. LaRoche, S.M., Halmers, S.L. The new antiepileptic drugs: scientific review. J Am Med Assoc, 2004; 291:605-614.
22. Loring, D.W., Meador, K.J. Neuropsychological and behavioral effects of antiepilepsy drugs. Neuropsychol Rev, 2007; 17:413-425.
23. Louis St., E.K., Gidal, B.E., Henry, T.R., Kaydanova, Y., Krumholz, A., et al. Conversions between monotherapies in epilepsy: expert consensus. Epilepsy Behav, 2007; 11:222-234.
24. Macdonald, R.L., Kelly, K.M. Antiepileptic drug mechanisms of action. Epilepsia, 1995; 36(2):2-12.
25. Mamiya, K., Yukawa, E., Matsumoto, T., Aita, C., Goto, S. Synergistic

- effect of valproate coadministration and hypoalbuminemia on the serum-free phenytoin concentration in patients with severe motor and intellectual disabilities. Clin. Neuropharmacol, 2002; 25:230-233.
26. Mantegazza, M., Curia, G., Biagini, G., et al. Voltage-gated sodium channels as therapeutic targets in epilepsy and other neurological disorders. Lancet Neurol, 2010; 9:413-424.
 27. Mattson, R.H., Cramer, J.A. The choice of antiepileptic drugs in focal epilepsy. In: Wyllie E, editor. The treatment of epilepsy. Principles and practice. 1st ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993; 817-23.
 28. Messenheimer, J., Mullens, E., Giorgi, L., Young, F. Safety review of adult clinical trial experience with lamotrigine. Drug Safety, 1998; 18:281-296.
 29. Patsalos, P.N., Froscher, W., Pisani, F., Van Rijn, C.M. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. Epilepsia, 2002; 43:365-385.
 30. Perucca, E. Pharmacokinetics. In: Engel Jr J, Pedley T, editors. Epilepsy – a comprehensive text. Potschka, H. Pharmacological treatment strategies: Mechanisms of antiepileptic drugs. Epileptology, 2013; 1(1): 31-37.
 31. Potschka, H. Pharmacological treatment strategies: Mechanisms of antiepileptic drugs. Epileptology, 2013; 1(1): 31-37.
 32. Poza, J.J. Management of epilepsy in the elderly. Neuropsychiatric Disease and Treatment, 2007; 3:723.
 33. Rowan, A.J., Ramsay, R.E., Collins, J.F., Pryor, F., Boardman, K.D., Uthman, B.M., et al. VA Cooperative Study 428 Group. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. Neurology. 2005; 64(11):1868-1873.
 34. Schmidt, D. Efficacy of New Antiepileptic Drugs. Epilepsy Curr., 2011; 11(1):9-11.
 35. Smith, N., Tiwar, D. Epilepsy in older people. Rev Clin Gerontol, 2015; 25:53-59. Spina, E., Perucca, E., Levy, R.H. Predictability of metabolic antiepileptic drug interactions, in Antiepileptic Drugs: Combination Therapy and Interactions, 1st edn (eds. J.Majkowski, B. Bourgeois, P.N. Patsalos, Mattson, R.H. Cambridge University Press, New York, NY, 2005; 57-92.
 36. Tanaka, A., Akamatsu, N., Shouzuki, T., Toyota, T., Yamano, M., Nakagawa, M., Tsuji, S. Clinical characteristics and treatment responses in new-onset epilepsy in the elderly. November 2013; 22(9):772-775.
 37. Theodor, W. M. Assessment of adverse effects of antiepileptic drugs: The patient's view. Epileptology, 2013; 1(1):46-54.
 38. Verellen, R.M., Cavazos, J.E. Pathophysiological Considerations of Seizures, Epilepsy, and Status Epilepticus in the Elderly. Aging Dis., 2011; 2(4):278-285.
 39. Witt, J.A., Helmstaedter, C. Monitoring the cognitive effects on antiepileptic pharmacotherapy. Epilepsy and Behavior, 2013; 26, 450-456.
 40. Zaccara, G., Balestrieri, F., Ragazzoni, A. Management of side-effects of antiepileptic drugs. In: Shorvon S, Perucca E, Engel J Jr, eds. The treatment of epilepsy, 3rd edn. Oxford: Wiley-Blackwell, 2009; 289-300.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Д. Бецинска
МБАЛНП „Св. Наум“
Ул. „Любен Русев“ 1, София 1113,
Тел.: +359 2/9702 232
e-mail: diiva@abv.bg

Address for correspondence:

D. Betsinska
MHATNP „St. Naum“,
Louben Rusev str., 1, Sofia, 1113
tel: +359 2/9702 232
e-mail: diiva@abv.bg

КАТАМЕНИАЛНА ЕПИЛЕПСИЯ – ВЪЗМОЖНА ПРИЧИНА ЗА ТЕРАПЕВТИЧНО РЕЗИСТЕНТНИ ПРИСТЪПИ И ПРЕГЛЕД НА ТЕРАПЕВТИЧНИТЕ СТРАТЕГИИ

Н. Семерджиева^{1,2}, Ф. Алексиев³

¹ Клиника по интензивно лечение на нервните болести, МБАЛНП „Св. Наум“, София

² Медицински Университет - София

³ Център по Епилепсия и Сън, Клиника по неврология, Университетска болница Инзелшпитал, Берн

CATAMENIAL EPILEPSY AS A POSSIBLE REASON FOR THERAPEUTIC RESISTANCE AND A REVIEW OF THE THERAPEUTIC STRATEGIES

N. Semerdjieva^{1,2}, F. Alexiev³

¹ Department of Intensive Treatment of Nervous System Disorders,
UMHATNP „St. Naum“, Sofia

² Medical University - Sofia

³ Sleep-Wake-Epilepsy-Center, Department of Neurology,
University Hospital Inselspital, Bern

ABSTRACT

Catamenial epilepsy is a relatively common condition, characterized either with de novo appearance or exacerbation of epileptic seizures in relation to the menstrual cycle phases. Pathogenesis is related to the cyclic changes in the ovarian hormones estrogen and progesterone, and to the active progesterone metabolite, allopregnanolone, withdraw. Catamenial epilepsy should be considered in fertile patients with refractory epileptic seizures. A seizure diary is imperative in the management of epilepsy, as well as in choosing a therapeutic strategy. In patients with catamenial exacerbation of seizures, both hormonal and non-hormonal treatment in different dose regimes were applied