

Akutní symptomatické záchvaty a akutní symptomatický status epilepticus – definice, příčiny a léčba

MUDr. Hana Krijtová, MUDr. David Krýsl, doc. MUDr. Petr Marusič, Ph.D.

Centrum pro epilepsie Motol, Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Akutní symptomatické záchvaty jsou epileptické záchvaty vznikající v těsné časové souvislosti s probíhajícím poškozením CNS různé povahy. Od záchvatů neprovokovaných se liší prognózou – mají vyšší časovou mortalitu, která souvisí s etiologií, a nižší riziko rozvoje epilepsie. Kromě odlišné patogenese se předpokládá různý patofyziologický mechanismus vzniku záchvatu. Akutní symptomatické záchvaty představují až 40 % všech prvních záchvatů. Jejich příčina je jasně identifikovatelná. Nejčastěji se jedná o akutní cévní příhody různé povahy, kraniocerebrální poranění, zánětlivá onemocnění CNS, toxické a metabolické poruchy, užívání alkoholu. Nejzávažnější formou akutního symptomatického záchvatu je akutní symptomatický status epilepticus. Z hlediska prognózy je důležité identifikovat příčinu záchvatu či statusu, neboť léčba se zaměřuje na ovlivnění vyvolávající příčiny a na zastavení záchvatu.

Klíčová slova: akutní symptomatický záchvat, status epilepticus, epilepsie, provokovaný záchvat.

Acute symptomatic seizures and status epilepticus – definition, causes and treatment

The term acute symptomatic seizure describes a seizure occurring in close temporal relationship with various CNS insults. In contrast to unprovoked seizures, early mortality of acute symptomatic seizures is higher and largely aetiology-dependent. On the other hand, the risk of developing epilepsy following acute symptomatic seizure is lower than in unprovoked seizure. Apart from different pathogenesis, different mechanisms of ictogenesis are implied as well. Acute symptomatic seizures represent approximately 40% of all first seizures. Their aetiology is clearly identifiable – most common causes include cerebrovascular events, CNS injuries, inflammatory disorders of the CNS, metabolic derangements and drug-related and toxic causes, especially alcohol abuse. The most severe form of acute symptomatic seizure is acute symptomatic status epilepticus. Therapy is focused not only on seizure termination, but, more importantly, on treating the underlying aetiology. Therefore, timely ascertainment of the cause is a crucial factor determining the patients' outcome.

Key words: acute symptomatic seizures, status epilepticus, epilepsy, provoked seizures.

Neurol. prax 2011; 12(4): 253–259

Seznam zkratk

ASZ – akutní symptomatický záchvat

ASSE – akutní symptomatický status epilepticus

GCS – Glasgow coma scale

GCSE – generalizovaný konvulzivní status epilepticus

ILAE – International League Against Epilepsy

KCP – kraniocerebrální poranění

LGI-1 – leucine rich glioma inactivated 1 protein

NMDA – N-metyl-D-aspartát

RS – roztroušená skleróza

SAK – subarachnoidální krvácení

SE – status epilepticus

SNRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu

SSRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

VGKC – voltage gated potassium channels (napětově řízené draslíkové kanály)

Úvod

Epileptické záchvaty je možné dle doporučení ILAE klasifikovat jako provokované nebo akutní symptomatické (ASZ), které vznikají

v těsné časové souvislosti s právě probíhajícím poškozením CNS strukturálního, toxického, metabolického, zánětlivého rázu, nebo neprovokované, vyskytující se v rámci epilepsie (Annegers et al., 1995; Beghi et al., 2010; Hesdorffer et al., 2009). V anglické literatuře se termíny *acute symptomatic seizures* a *provoked seizures* používají jako synonyma, podobně jako dříve používaný termín *situation-related seizures*.

Koncepce ASZ vychází z předpokladu, že mezi ASZ a záchvaty neprovokovanými existuje zásadní rozdíl zejména v prognóze. ASZ mají vyšší časovou mortalitu, která je závislá na konkrétní příčině záchvatů, ale mají nižší riziko vzniku dalších neprovokovaných záchvatů, tedy rozvoje epilepsie. Předpokládá se též odlišná patogenese, nicméně konkrétní údaje nejsou známy, nepochybně se liší podle různých druhů příčin poškození. Příčina ASZ je většinou jasně identifikovatelná a riziko jejich vzniku závisí především na rozsahu a lokalizaci poškození, i když významnou roli mohou hrát i další faktory, např. genetická dispozice, komorbidita nebo věk. I pacienti s epilepsií mohou prodělat ASZ a není

zatím objasněno, zda jsou k těmto záchvatům náchylnější (Beghi et al., 2010).

Mezi ASZ nepatří záchvaty vyvolané specifickými podněty (např. zrakovými), které se vyskytují u pacientů s epilepsií.

Záchvaty vyvolané spánkovou deprivací jsou v literatuře řazeny mezi záchvaty neprovokované, neboť spánkovou deprivací jsou často vyvolány záchvaty u pacientů s epilepsií a nebylo dosud prokázáno, že by nedostatek spánku mohl být samostatným vyvolávajícím faktorem při vzniku ASZ (Beghi et al., 2010).

ASZ časově souvisí se vznikem inzultu. Tuto časovou souvislost si nicméně různí autoři vykládali odlišně. Většinou se za období, kdy vznikají ASZ, považovaly 1–2 týdny po vzniku inzultu. Recentně byly publikovány práce, které definují délku období vzniku ASZ arbitrárně pro většinu inzultů 7 dní (CMP, kraniocerebrální poranění, neurochirurgický výkon). V kontextu s těmito příčinami se někdy používá i výraz *early seizures*. U některých etiologií je kritické období určeno pomocí jiných kritérií – například známkami aktivity onemocnění (infekce, autoimunitní one-

mocnění). U metabolických poruch se požaduje, aby odběr krve potvrzující danou poruchu byl proveden do 24 hodin po záchvatu. Tato kritéria jsou arbitrární a jsou určena především pro účely epidemiologických studií (Beghi et al., 2010).

Někteří autoři výše uvedenou koncepci ASZ kritizují. Vyčítají jí arbitrární vymezení kritérií, kdy je odlišení záchvatů někdy obtížné a vzniká šedá zóna, např. v situaci, kdy záchvaty potraumatické časné plynule přecházejí v záchvaty pozdní, neprovokované, tedy v epilepsii. Dále se koncepce nezabývá věkově specifickými faktory. Heterogenita příčin vedoucích k ASZ je dalším terčem kritiky (Shorvon a Guerrini, 2010). Zahrnují totiž velmi odlišné etiologie, které lze rozdělit do dvou skupin, jednak strukturální léze a jednak přechodné vlivy vnějšího či vnitřního prostředí.

Dělení záchvatů na záchvaty provokované a neprovokované je nepochybně do určité míry umělé a jednoznačně nepostihuje všechny klinické situace. Pomáhá nicméně určit u jednotlivých pacientů především stupeň rizika opakování záchvatů, na jehož základě pak lze rozhodnout o zahájení antiepileptické terapie.

Podobně jako u jednotlivých záchvatů, se i u epileptického statu (SE) předpokládá patofyziologický a prognostický rozdíl mezi neprovokovaným SE (jako projevem epilepsie) a situací, kdy SE vzniká na podkladě akutního infarktu CNS. Akutní symptomatický status epilepticus (ASSE) je definován těsnou časovou souvislostí s tranzitorním infarktem CNS nebo tranzitorním systémovým poškozením (Hesdorffer et al., 1998).

Jednotná definice samotného SE je vzhledem k heterogenitě jeho klinických projevů, etiologií a individuálních charakteristik pacientů (věk, stupeň zralosti CNS) problematická. Podkladem všech definic je přítomnost epileptické aktivity, která je protrahovaná a která spontánně neustává ani v čase několikanásobně delším, než je trvání běžného záchvatu. Mezi základní charakteristiky patří též představa, že přetrvávající epileptická aktivita vede k poškození mozku, což nepochybně platí např. pro generalizovaný konvulzivní SE (GCSE). Avšak u nekonvulzivních statů a zejména absence statu je tento důsledek diskutabilní. Slovník Mezinárodní ligy proti epilepsii (ILAE Glossary) z roku 2001 definuje SE jako záchvat, který klinicky neodeznívá po uplynutí doby obvyklé pro většinu záchvatů daného typu u většiny pacientů, nebo opakující se záchvaty, u kterých interiktálně nedochází k úpravě stavu. Pro epidemiologické studie je tato definice hůře použitelná vzhledem k nejasnému určení kritické doby trvání záchvatové aktivity. Ve většině epi-

demiologických studií je proto využíváno stanovené doby trvání 30 minut. Tento interval má své biologické opodstatnění u GCSE, kde na zvířecích modelech bylo prokázáno, že po této době již dochází v mozku k neuronálním ztrátám. Zároveň bylo zjištěno, že po 30 minutách se již GCSE stává progresivně refrakterním na léčbu (Wasterlain et al., 2009). V klinické praxi proto považujeme za incipientní SE, pokud záchvatová aktivita trvá déle než 5 minut. U jiných typů statu však může být časová hranice stanovena odlišně – u epilepsie partialis continua například na 1 hodinu, u nekonvulzivních statů jsou časové hranice obtížně stanovitelné.

Problematika dělení SE již tématicky přesahuje rozsah tohoto článku, čtenáře proto odkazujeme na další dostupné informační zdroje.

Epidemiologie

Akutní symptomatické záchvaty představují až 40% všech tzv. prvních záchvatů. Incidence ASZ v publikovaných studiích kolísá, neboť se často lišila definice ASZ a tedy i kritéria pro zařazení. Rochesterská studie uvádí incidenci akutních symptomatických záchvatů (v letech 1955–1984) 39/100 000 obyvatel/rok (Annegers et al., 1995). Z hlediska věku pacientů má incidence dva vrcholy – nejčastěji se vyskytují u novorozenců a dětí do 1 roku věku, dále u jedinců nad 75 let (Annegers et al., 1995; Hauser, 1992; Loiseau et al., 1990). ASZ mohou mít semiologicky různý charakter, i když převažují záchvaty generalizované tonicko-klonické a záchvaty fokální se sekundární generalizací. Záchvaty mohou být izolované, kumulované a v nejtěžším případě mohou mít podobu epileptického statu.

Údaje o incidenci akutního symptomatického SE se mezi jednotlivými autory rovněž liší. Příčinou jsou opět odlišné definice a zařazení či nezařazení nekonvulzivních SE, dále rozdílné populace (např. zařazení dětských pacientů, míra zastoupení seniorů), rozdílné spektrum etiologií v dané lokalitě a nakonec i sama metodologie studie (retrospektivní vs. prospektivní). V Rochesterské retrospektivní studii, zkoumající cíleně výskyt SE (1965–1984), je uvedena incidence 18,3/100 000 obyvatel/rok, přičemž převažovala akutní symptomatická etiologie (Hesdorffer et al., 1998). Naproti tomu prospektivní studie dětských i dospělých pacientů z Richmondu (Virginia, USA) uvádí incidenci všech SE 41/100 000 obyvatel/rok a akutní symptomatické SE tvořily více než polovinu případů (DeLorenzo et al., 1996). Ve studii EPISTAR, ve které byly prospektivně sbírány všechny případy SE ve frankofonních švýcar-

ských kantonech (napříč věkovými kategoriemi), byla celková roční standardizovaná incidence SE 10,3/100 000, z toho ASSE tvořily 63% (incidence 6,2/100 000) (Coeytaux et al., 2000). Podobně jako jednotlivé záchvaty i ASSE je častější u dětí (zejména novorozenců) a seniorů (DeLorenzo et al., 1996; Knake et al., 2001). Velmi obecně lze říci, že zatímco u dětí převažují staty konvulzivní, u dospělých a zejména seniorů přibývá nekonvulzivních statů. Americké studie uvádějí incidenci SE u seniorů až 86/100 000 obyvatel/rok (DeLorenzo et al., 1996). Vzhledem ke stárnutí populace mají tato čísla klinický význam, zvláště přihlédneme-li k tomu, že SE má v této věkové skupině vysokou morbiditu a mortalitu.

Etiologie

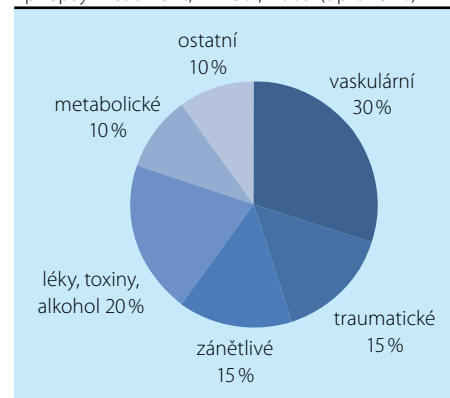
Mezi nejčastější příčiny ASZ patří cerebrovaskulární onemocnění (až 30%), dále kranio-cerebrální poranění, CNS infekce, léky, toxiny, alkohol a metabolické poruchy (graf 1).

Febrilní záchvaty je sice možné rovněž zařadit mezi ASZ, ale představují zcela specifickou problematiku, neboť vznikají na základě interakcí mezi zevními vlivy (horečka) a vnitřními faktory různého charakteru (především geneticky podmíněnými). Většinou jsou proto pojednávány odděleně a nejsou v následujícím výčtu uvedeny.

Cévní mozkové příhody

Nejčastější příčinou ASZ v dospělosti a zejména u seniorů jsou cévní mozkové příhody (CMP) všech typů. Skutečné riziko vzniku ASZ u CMP není známo, liší se výsledky populačních a nemocničních studií. Dle největších z nich se uvádí výskyt ASZ mezi 4,2–6,1%, přičemž většina záchvatů (50–78%) proběhne během prvních 24 hodin (Bladin et al., 2000; Camilo a Goldstein, 2004; Giroud et al., 1994; Gupta et al., 1988; Kilpatrick et al., 1990; Labovitz et al., 2001; Lamy et al., 2003). O něco vyšší riziko se uvádí

Graf 1. Příčiny akutních symptomatických záchvatů v rozvinutých zemích – dle Shorvon: Handbook of Epilepsy Treatment, 2nd ed., 2005 (upraveno)



u krvácení než u ischemických CMP (Bladin et al., 2000). Studie se většinou zabývaly fokálními záchvaty s motorickou symptomatikou a GTCS. Teprve zavedení kontinuálního monitorování EEG na JIP ukázalo, že zejména u krvácení je uváděné riziko podhodnocené, neboť po započítání dříve nerozpoznaných záchvatů a nekonvulzivních statů stoupá výskyt až ke 28 % (Vespa et al., 1999). Za rizikové faktory pro vznik ASZ u ischemických CMP se považuje kortikální lokalizace a rozsah ischemie, vliv kardioembolické etiologie není jednoznačný. Podobně u hemoragií je to lobární lokalizace (Kilpatrick et al., 1990), i když ASZ může vzniknout i u subkortikálně lokalizovaných CMP (lakunární infarkty či krvácení). V jedné studii byla prokázána závislost vzniku záchvatu u SAK na množství krve v bazálních cisternách (Pinto et al., 1996).

CMP jsou pravděpodobně nejčastější (cca 1/3 případů) příčinou akutních symptomatických SE u dospělých (Coeytaux et al., 2000; Knake et al., 2001). Nejčastěji se dle studií vyskytují parciální simplexní (motorické) SE, velmi časté jsou nekonvulzivní parciální komplexní SE.

SE má negativní vliv na morbiditu a mortalitu související se základní etiologií. Pacienti se statem po iktu mají vyšší riziko opakujících se záchvatů včetně rekurentních SE a též dlouhodobě cca 2x vyšší riziko úmrtí (Knake et al., 2006).

U netraumatických SAK je uváděn výskyt GCSE v cca 0,2 %, častěji u mladších pacientů, nebo u pacientů s renální insuficiencí. Mortalita pacientů se pohybuje kolem 50 % (Claassen et al., 2007).

Kraniocerebrální poranění

Riziko vzniku ASZ u kraniocerebrálního poranění (KCP) je srovnatelné s jeho výskytem u CMP, u některých typů poranění je ale výrazně vyšší (Annegers et al., 1998; Salazar et al., 1985). Podobně jako u CMP, zavedení kontinuálního EEG monitorování prokázalo u středně těžkých až těžkých mozkových traumat výskyt ASZ (zejména nekonvulzivních) až ve 22 % případů (Vespa et al., 1999).

Většina záchvatů proběhne během prvních 24 hodin. Riziko vzniku ASZ závisí jednoznačně na závažnosti poranění a zvyšuje se v přítomnosti traumatických krvácení (subdurální, epidurální nebo parenchymové). Dále je toto riziko vyšší u poranění s impresivní frakturou a s kontuzí mozkové tkáně, u pacientů s poruchou vědomí – GCS nižší než 10, u penetrujících poranění a také 24 hodin po předchozím ASZ (Jennett, 1975). Jako nezávislý rizikový faktor vzniku ASZ se uvádí alkoholismus.

Akutní symptomatické SE – nejčastěji generalizované konvulzivní, „subtle“ staty a parciální komplexní staty – se dle studií s kontinuálním EEG monitorováním vyskytují u 6–10 % pacientů se závažným poraněním CNS, zejména v prvních dnech. ASSE podmiňuje sekundární postižení CNS a je u mozkového traumatu nepochybně nepříznivým prognostickým faktorem (Vespa et al., 2007).

Infekční a autoimunitní onemocnění CNS

ASZ jsou častým prvním nebo časným příznakem infekčního onemocnění CNS. Výskyt u bakteriální či TBC meningitidy je udáván u 5–27 % pacientů, podobně u abscesů či subdurálních empyémů (Zoons et al., 2008). Nejrizikovější z hlediska výskytu ASZ jsou nicméně virové záněty, zejména encefalitida způsobená herpes simplex virem (cca 50 % pacientů) (Misra et al., 2008). Riziko se zvyšuje při těžším klinickém stavu nemocných (GCS pod 12) a v přítomnosti neurologického deficitu.

Infekce CNS je příčinou až 1/2 dětských případů akutního symptomatického GCSE, nepočítáme-li febrilní SE (Chin et al., 2006). U dospělých pacientů s bakteriální meningitidou se ASSE objevují častěji u seniorů a u pacientů s imunodeficitem, při infekcích vyvolaných *Streptococcus pneumoniae* a u pacientů s ložiskovými příznaky či lézí na zobrazovacích metodách (cerebritis, absces, ischemie nebo krvácení). Mortalita je u pacientů s ASSE asi 2,5x vyšší (41 %) než u pacientů bez ASSE (Zoons et al., 2008).

Kromě celé řady infekčních chorob (bakteriálních, virových, parazitárních, mykotických, prionových) mohou být akutní symptomatické záchvaty a akutní symptomatický SE projevem autoimunitních onemocnění CNS: RS, neurolupus, systémové vaskulitidy s postižením CNS, primární angiitis CNS, autoimunitní a paraneoplastické encefalitidy. Zejména oblast paraneoplastických a neparaneoplastických limbických a extralimbických encefalitid je v poslední době často zdůrazňována. Akutní symptomatické SE jsou časté u anti-Hu syndromu, nejčastěji jako syndrom epilepsia parialis continua nebo parciální komplexní SE. Z neparaneoplastických encefalitid je významná limbická encefalitida způsobená protilátkami proti napětově řízeným draslíkovým kanálům (anti-VGKC, nověji označovaná jako anti-LGI-1, vzhledem k upřesnění cílového antigenu, kterým nejsou přímo napětově řízené draslíkové kanály, ale s nimi sdružený protein leucine rich glioma inactivated 1) a dále anti-NMDA syndrom. U pacientů s nově vzniklým SE je vhodné myslet též na Hashimotovu

encefalitidu, která má při včasné léčbě kortikosteroidy velmi dobrou prognózu.

Metabolické poruchy

Různé metabolické poruchy mohou být provázány ASZ. Recentně byly arbitrárně stanoveny hodnoty, při kterých je možné přisuzovat vznik záchvatu metabolické poruše (tabulka 1). Tyto hodnoty jsou velmi přísné a jsou určeny zejména pro epidemiologické účely, proto dávají přednost specifitě před senzitivitou. Při vzniku ASZ hraje nicméně významnou roli i rychlost rozvoje poruchy. Metabolické poruchy jsou také příčinou asi 15 % všech akutních symptomatických SE (DeLorenzo et al., 1996).

Tabulka 1. Metabolické příčiny a arbitrární laboratorní kritéria pro diagnózu ASZ (Beghi et al., 2010)

| | |
|------------------------------|--|
| Hypoglykemie | Glu < 2,0 mmol/l |
| Hyperglykemie s ketoacidózou | Glu > 25 mmol/l |
| Renální selhání | Urea > 35,7 mmol/l Kreatinin > 884 umol/l |
| Hypomagneziemie | Mg < 0,3 mmol/l |
| Hypokalciemie | Ca ²⁺ < 1,2 mmol/l |
| Hyponatremie | Na < 115 mmol/l |

U hypoglykemie vznikají různé neurologické symptomy často, z nich nejčastější jsou GTCS (Beghi et al., 2010). Zvláště v noci mohou uniknout pozornosti pacientů prodromální příznaky hypoglykemie a může dojít k rozvoji záchvatu. Pacienti poznají noční hypoglykémii podle ranní hyperglykemie a opocení. Častěji se záchvaty vyskytují u hyperglykemie nonketotické spojené s hyperosmolalitou, než u hyperglykemie s ketoacidózou (Beghi et al., 2010). Záchvaty u nonketotické hyperglykemie se manifestují většinou u pacientů s dosud nedagnostikovaným diabetem a jsou sice vzácné, ale semiologicky zajímavé. Většinou mají fokální ráz s postižením horních končetin, jsou klonické, stimulus senzitivní (precipitované pohybem) a kumulované (Tiamkao et al., 2009). Léčí se inzulinem a antiepileptika (např. fenytoin) je naopak mohou i zhoršit.

U renálního selhávání se ASZ vyskytují až u 10 % pacientů. Etiologicky může hrát roli extrémní uremie nebo elektrolytová dysbalance. Záchvaty se vyskytují zejména u hemodialyzovaných nemocných, kdy existuje celá řada faktorů, které se mohou na jejich vzniku podílet, jako např. uremická encefalopatie, maligní hypertenze, dysekvilibrační syndrom, hypokalciemie, hypoglykemie, hyponatremie. Kromě metabolických příčin je nutné myslet i na vznik mozkového krvácení u dialyzovaných pacien-

tů v souvislosti s podáváním heparinu nebo na polékovou etiologii záchvatů při podávání erythropoetinu, penicilinu, teofyllinu apod.

Naopak u *hepatálního selhávání* nejsou ASZ příliš časté (vysvětluje se mj. tvorbou endogenních benzodiazepinů) a pokud se vyskytnou, tak většinou v souvislosti s hyperamonémií.

Z *poruch metabolismu vápníku* je častější příčinou ASZ *hypokalcemie*, a to většinou v širším kontextu dalších metabolických poruch. Pro vznik záchvatu je rozhodující hladina ionizovaného kalcia, která závisí na pH krve. Při alkalóze hladina ionizovaného kalcia klesá, neboť se zvyšuje jeho vazba na albumin. Je proto třeba opatrnosti, např. při korekci metabolické acidózy u pacienta s renální insuficiencí a hraniční hladinou ionizovaného kalcia – při změně pH může výše popsaným mechanismem dojít ke kritickému poklesu hladiny ionizovaného kalcia a tak k iatrogeně navozenému ASZ.

Hypomagnezemie je častější u malých dětí. Mezi hlavní příčiny patří nedostatečný příjem, průjmy, abúzus laxativ, malabsorpce, chronická renální insuficience, alkohol, léky aj.

Častou příčinou ASZ a ASSE může být též *hyponatremie*. Významnou roli hraje rychlý rozvoj hyponatremie, neboť chronickou situaci tolerují pacienti často bez potíží.

Alkoholizmus

Nejčastější jsou záchvaty v rámci *abstinenčního syndromu*, ke kterému dochází u jedinců s pravidelnou konzumací (více než 50 g/den) a s jejím recentním přerušením. Záchvaty se vyskytují u 23–33 % pacientů s abstinenčním syndromem, bývají kumulované a objevují se zpravidla v odstupu 7–48 hodin po posledním pití. Záchvaty v souvislosti s akutní intoxikací alkoholem jsou sice vzácnější, ale rovněž možné (Hillbom et al., 2003). U chronických alkoholiků může být příčinou záchvatů též sekundární jiná metabolická porucha, jako je například hypoglykemie či hyponatremie, nelze zapomínat i na nemetabolické příčiny, jako je např. mozkové krvácení. Chronický alkoholizmus představuje také rizikový faktor pro vznik ASZ z jiných příčin.

Alkohol patří mezi časté příčiny nebo precipitující faktory akutních symptomatických SE. Dle různých autorů je příčinou 8–13 % akutních symptomatických GCSE (Knake et al., 2001), (Allredge a Lowenstein, 1993). Až 44 % prvních záchvatů u alkoholiků může probíhat pod obrazem SE (Allredge a Lowenstein, 1993). Na rozdíl od jiných etiologií má tento typ ASSE relativně dobrou prognózu.

Polékové ASZ a ASSE

Souvislost ASZ s léky byla rozpoznána teprve ve druhé polovině 20. století. Riziko významně závisí na dávce a pochopitelně stoupá *při intoxikaci*, ať již nechtěné či úmyslné. Mezi nejčastěji uváděné látky vyvolávající záchvaty při intoxikaci patří bupropion, difenhydramin, tricyklická antidepresiva, tramadol, amfetaminy, izoniazid a venlafaxin (Thundiyl et al., 2007).

Záchvaty se mohou vyskytnout i u pacientů užívajících léky v *terapeutické dávce*, někteří pacienti jsou jimi ohroženi více než jiní. Jsou to pacienti s epilepsií nebo s jiným neurologickým onemocněním v anamnéze (např. po iktu), chroničtí alkoholici, senioři, pacienti s renální insuficiencí a dále pacienti užívající více rizikových léků současně, známá je např. kombinace tramadolu a SSRI. Předvídat toto riziko je důležité, neboť je lze snížit vhodným postupem při léčbě – např. tím, že se vyvarujeme nevhodných kombinací, léčbu budeme zahajovat postupně nízkými dávkami (antidepresiva) a u léků s hrozící kumulací (např. meperidin u starších lidí) snížíme celkovou dávku.

Všechny psychotropní látky mohou potenciálně vyvolat záchvat. To platí zvláště o starších neuroleptikách a antidepresivech, kde je riziko diferencované podle mechanismu účinku, vyšší je u antidepresiv první a druhé generace (maprotilin a tricyklicka), relativně nižší u SNRI a SSRI.

Léky s významným prokonvulzivním potenciálem jsou uvedeny v tabulce 2. Záchvat může vzniknout i v souvislosti s podáváním baclofenu, cimetidinu či levodopy (Ruffmann et al., 2006). Dokonce některá antiepileptika mohou i u pacientů netrpících epilepsií vyvolat akutní symptomatický SE – popsán byl tiagabinem navozený nekonvulzivní SE (Jette et al., 2006).

Prokázat kauzální souvislost záchvatu s užívaným lékem může být obtížné, souvislost je jednoznačná až při opakování záchvatu po opa-

kované expozici danému léku. Vždy je proto nezbytné pacienta komplexně vyšetřit a vyloučit i jiné příčiny záchvatu.

Akutní symptomatické záchvaty i SE mohou vznikat též v souvislosti s *vysazením některých léků*, typicky po vysazení barbituratů či benzodiazepinů, u seniorů i pod obrazem de novo absence statu (Veran et al., 2010).

Další příčiny

Intoxikace jinými toxiny než léky je nyní méně častá, záchvaty jsou typické pro některé otravy např. strychninem nebo oxidem uhelnatým.

Akutní hypoxie má různé příčiny: při synkopě, astmatickém záchvatu či asfyxii, může vést výjimečně k rozvoji GTCS.

Rovněž akutní *encefalopatie hypertenzní* (včetně eklampsie) nebo *syndrom PRES* (posterior reversible encephalopathy syndrom) mohou být doprovázeny ASZ. Pro podrobný výčet dalších vzácných příčin ASSE odkazujeme na recentní práci Tana a kol. (Tan et al., 2010).

Léčba

Léčba pacienta po ASZ je komplexní a je zaměřena zejména na vyvolávající příčinu záchvatu a je nutné určit správnou iniciální diagnózu. Ve většině případů je léčba příčiny současně i kauzální léčbou záchvatů – zvláště to platí u metabolických nebo iontových poruch (hypoglykemie, nonketotická hyperglykemie, hyponatremie, aj.) a některých intoxikací (podání vitamínu B6 při intoxikaci izoniazidem). Symptomatická léčba kortikosteroidy je u některých onemocnění postačující pro kontrolu záchvatů, např. při Hashimotově encefalitidě, RS nebo jiných autoimunitních onemocněních. Přerušení expozice léku, který záchvat vyvolal, je rovněž prevencí dalších akutních symptomatických záchvatů. Tyto situace bychom neměli přehlédnout.

Tabulka 2. Léky s rizikem vzniku ASZ při užívání v terapeutické dávce

| | |
|------------------|--|
| Neuroleptika | fenothiaziny (chlorpromazin), haloperidol, klozapin |
| Antidepresiva | tricyklicka, maprotilin, klomipramin, SNRI (venlafaxin), SSRI (fluoxetin, sertralin) |
| Antibiotika | beta laktamy (peniciliny), fluorochinony, metronidazol |
| Analgetika | meperidin a normeperidin, tramadol, fentanyl a sufentanyl, morfin intratekálně |
| Anestetika | sevofluran, propofol |
| Stimulancia | metylfenidát |
| Antimalarika | hydroxychlorochin |
| Cytostatika | 5-fluorouracil, busulfan, chlorambucil, interferon alfa, metotrexát |
| Antiaistmatika | teofylin |
| Imunosupresiva | cyklosporin |
| Antihistaminika | difenhydramin |
| Kontrastní látky | intravenózní |

Při rozhodování o zahájení léčby ASZ anti-epileptiky jsou za nejvýznamnější faktory považovány: počet záchvatů, jejich závažnost, etiologie a celkový stav pacienta. Pokud byl akutní symptomatický záchvat ojedinělý, pacient je v celkové dobrém stavu a vyvolávající příčina již odezněla, nebo je korigována, pak je většinou důvodem k antiepileptické léčbě až opakovaný záchvat. U pacientů s přetrvávající příčinou a rizikem závažných záchvatů, které by mohly pacienta významně ohrozit, je indikována krátkodobá léčba antiepileptiky. Typicky se jedná např. o pacienty se zánětlivým postižením CNS, při závažné CMP nebo po těžkém KCP. U takových pacientů předpokládáme, že by opakovaný záchvat mohl zhoršit stávající mozkové postižení např. zvýšením nitrolebního tlaku během záchvatu u pacienta s intrakraniální hypertenzí, nebo recidivou krvácení při hemoragické CMP a SAK. Léčba je indikována také u pacientů s iniciální kumulací záchvatů nebo ASSE.

Pro výběr antiepileptika ke krátkodobé léčbě po proběhlém ASZ neexistují jednoznačná doporučení založená na klinických studiích. Výběr je ovlivněn typem záchvatů, rychlostí nasazení a předpokládanou délkou léčby, možnými nežádoucími účinky, komorbiditou a komedikací a v některých případech také dostupností parenterální formy léku. K léčbě trvající jen několik dní lze s výhodou využít benzodiazepiny – diazepam, nebo vzhledem k dlouhému poločasů někdy vhodnější klonazepam. Pro několikadenní perorální léčbu abstinčního syndromu při chronickém alkoholizmu byl vedle diazepamu (v denní dávce až 80 mg) dle některých prací s výhodou podáván topiramát (Rustembegovic et al., 2002) v iniciální denní dávce 100 mg. V jiné studii byla pro léčbu abstinčního syndromu použita kombinace karbamazepinu v denní dávce 1 200 mg s tiapridem (Soyka et al., 2006). Oba léky, karbamazepin i topiramát, mají při rychlé titraci vyšší riziko rozvoje nežádoucích účinků. Za vhodný lék pro krátkodobou perorální léčbu s alternativou parenterálního podání lze považovat valproát nebo levetiracetam. Fenytoin je dlouhodobě v této indikaci také používán a umožňuje i při perorálním podání rychlou titraci. Nevýhodou je jeho nelineární farmakokinetika a z ní vyplývající nutnost opakovaných kontrol plazmatických hladin. Barbituráty vyžadují relativně pozvolnou titraci a lamotrigin je lékem pro krátkodobé užití zcela nevhodným. S jinými novými antiepileptiky chybí zatím v této indikaci větší zkušenosti.

Doporučení pro léčbu ASSE se v zásadě neliší od doporučení pro léčbu SE obecně s tím, že důraz by měl být kladen na ovlivnění vyvolávající

příčiny. Lékem první volby jsou benzodiazepiny následované v případě přetrvávání záchvatových projevů fenytoinem (alternativně valproátem nebo levetiracetamem). Fenytoin nemusí být vhodným lékem u stavů podmíněných nonketotickou hyperglykemií nebo jinými metabolickými příčinami. U části pacientů si vyvolávající příčina sama o sobě vynutí časné zajištění dýchacích cest a umělou plicní ventilaci a v takových případech bude také dříve zahájeno kontinuální podávání benzodiazepinů, barbiturátů nebo propofolu. Léčba dalšími antiepileptiky je pak indikována při přetrvávání záchvatů klinických nebo elektrografických, EEG by mělo být v těchto případech monitorováno. Zvláštní oblast pro léčbu představují ASSE parciální (nejčastěji simplexní motorické nebo komplexní). Ani zde neexistují jednoznačné doporučené postupy a léčba bude ovlivněna délkou trvání a typem záchvatů. V některých případech postačuje parenterální léčba benzodiazepiny (klonazepam) s nasazením perorální léčby dalším antiepileptikem. Pokud záchvaty přetrvávají i po úvodní léčbě benzodiazepiny, následuje stejná parenterální léčba jako u SE obecně. Ne vždy je v těchto případech nutné podat nasycující dávky rychlostí doporučenou pro léčbu GCSE a pomalejší podání (např. fenytoinu) naopak snižuje riziko nežádoucích účinků.

Individuální a jistě o něco více kontroverzní je otázka délky podávání antiepileptik v těchto situacích. Pokud je příčina záchvatu rychle léčitelná nebo spontánně rychle odezní (např. metabolická porucha nebo expozice lékům) a cílem je prevence opakování ASZ, tak by měla stačit léčba po dobu 3–7 dní. Pokud příčina přetrvává a její léčba je dlouhodobější (např. závažné KCP, infekce CNS), lze podávání antiepileptik prodloužit na dobu několika týdnů a ve výjimečných případech až měsíců. Pokud vlastní příčina záchvatů přetrvává nebo není léčitelná (terminální stadium urémie), tak je možné přistoupit ke střední až dlouhodobé léčbě (Leung et al., 2010).

V některých případech přechází ASZ bezprostředně do záchvatů neprovokovaných, nebo je nelze spolehlivě odlišit např. u herpetické encefalidity. U těchto pacientů je pak léčba ponechána logicky dlouhodobě.

Důležité je, aby zahájená krátkodobá preventivní léčba nebyla ponechána déle, než po dobu nezbytně nutnou. Vysazení této léčby po předání pacienta do ambulantní péče je v praxi často oddalováno a pacient je pak dlouhodobě zatížen rizikem možných nežádoucích účinků. I když je ASZ v některých případech negativním prognostickým faktorem, u většiny pacientů k rozvoji epilepsie nedojde.

Závěr

Akutní symptomatické záchvaty jsou definovány jako záchvaty vzniklé v těsné časové souvislosti s akutním inzultem CNS. Podobně je definován i akutní symptomatický status epilepticus. Spektrum možných příčin ASZ a ASSE je široké a závisí zejména na věku a komorbiditách pacienta. Správný postup péče o pacienta zahrnuje určení akutního inzultu a správné posouzení rizika opakování záchvatu. Tato úloha není jednoduchá vzhledem k různorodému klinickému obrazu, rizikovým faktorům u jednotlivých pacientů, komorbiditám vyžadujícím další vyšetření a vyšší mortalitě po ASZ. Prognóza a léčba akutních symptomatických záchvatů i statu se odvíjí primárně od jejich etiologie.

Literatura

1. Alldredge BK, Lowenstein DH. Status epilepticus related to alcohol abuse. *Epilepsia* 1993; 34(6): 1033–1037.
2. Annegers JF, Hauser WA, Coan SP, Rocca WA. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. *N Engl J Med* 1998; 338(1): 20–24.
3. Annegers JF, Hauser WA, Lee JR, Rocca WA. Incidence of acute symptomatic seizures in Rochester, Minnesota, 1935–1984. *Epilepsia* 1995; 36(4): 327–333.
4. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, Tomson T, Hauser WA. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 2010; 51(4): 671–675.
5. Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, Bornstein N, Chambers B, Coté R, Lebrun L, Pirisi A, Norris JW. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol* 2000; 57(11): 1617–1622.
6. Camilo O, Goldstein LB. Seizures and epilepsy after ischemic stroke. *Stroke* 2004; 35(7): 1769–1775.
7. Claassen J, Bateman BT, Willey JZ, Inati S, Hirsch LJ, Mayer SA, Sacco RL, Schumacher HC. Generalized convulsive status epilepticus after nontraumatic subarachnoid hemorrhage: the nationwide inpatient sample. *Neurosurgery* 2007; 61(1): 60–4; discussion 64–5.
8. Coeytaux A, Jallon P, Galobardes B, Morabia A. Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland: (EPSTAR). *Neurology* 2000; 55(5): 693–697.
9. DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, Boggs JG, Pellock JM, Penberthy L, Garnett L, Fortner CA, Ko D. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology* 1996; 46(4): 1029–1035.
10. Giroud M, Gras P, Fayolle H, Andre N, Soichot P, Dumas R. Early seizures after acute stroke: a study of 1,640 cases. *Epilepsia* 1994; 35(5): 959–964.
11. Gupta SR, Naheedy MH, Elias D, Rubino FA. Postinfarction seizures. A clinical study. *Stroke* 1988; 19(12): 1477–1481.
12. Hauser WA. Seizure disorders: the changes with age. *Epilepsia* 1992; 33(Suppl 4): S6–14.
13. Hesdorffer DC, Benn EK, Cascino GD, Hauser WA. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia* 2009; 50(5): 1102–1108.
14. Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965–1984. *Neurology* 1998; 50(3): 735–741.
15. Hillbom M, Pieninkeroinen I, Leone M. Seizures in alcohol-dependent patients: epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs* 2003; 17(14): 1013–1030.
16. Chin RF, Neville BG, Peckham C, Bedford H, Wade A, Scott RC. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsi-

ve status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *Lancet* 2006; 368(9531): 222–229.

17. Jennett B. Epilepsy and acute traumatic intracranial haematoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1975; 38(4): 378–381.

18. Jette N, Cappell J, VanPassel L, Akman CI. Tiagabine-induced nonconvulsive status epilepticus in an adolescent without epilepsy. *Neurology* 2006; 67(8): 1514–1515.

19. Kilpatrick CJ, Davis SM, Tress BM, Rossiter SC, Hopper JL, Vandendriesen ML. Epileptic seizures in acute stroke. *Arch Neurol* 1990; 47(2): 157–160.

20. Knake S, Rochon J, Fleischer S, Katsarou N, Back T, Vescovi M, Oertel WH, Reis J, Hamer HM, Rosenow F. Status epilepticus after stroke is associated with increased long-term case fatality. *Epilepsia* 2006; 47(12): 2020–2026.

21. Knake S, Rosenow F, Vescovi M, Oertel WH, Mueller HH, Wirbatz A, Katsarou N, Hamer HM, Status Epilepticus Study Group Hessen (SESGH). Incidence of status epilepticus in adults in Germany: a prospective, population-based study. *Epilepsia* 2001; 42(6): 714–718.

22. Labovitz DL, Hauser WA, Sacco RL. Prevalence and predictors of early seizure and status epilepticus after first stroke. *Neurology* 2001; 57(2): 200–206.

23. Lamy C, Domingo V, Semah F, Arquizan C, Trystram D, Coste J, Mas JL. Early and late seizures after cryptogenic ischemic stroke in young adults. *Neurology* 2003; 60(3): 400–404.

24. Leung H, Man CB, Hui AC, Kwan P, Wong KS. Prognosticating acute symptomatic seizures using two different seizure outcomes. *Epilepsia* 2010; 51(8): 1570–1579.

25. Loiseau J, Loiseau P, Duche B, Guyot M, Dartigues JF, Aublet B. A survey of epileptic disorders in southwest France: seizures in elderly patients. *Ann Neurol* 1990; 27(3): 232–237.

26. Misra UK, Tan CT, Kalita J. Viral encephalitis and epilepsy. *Epilepsia* 2008; 49(Suppl 6): 13–18.

27. Pinto AN, Canhao P, Ferro JM. Seizures at the onset of subarachnoid haemorrhage. *J Neurol* 1996; 243(2): 161–164.

28. Ruffmann C, Bogliun G, Beghi E. Epileptogenic drugs: a systematic review. *Expert Rev Neurother* 2006; 6(4): 575–589.

29. Rustembegovic A, Sofic E, Kroyer G. A pilot study of Topiramate (Topamax) in the treatment of tonic-clonic seizures of alcohol withdrawal syndromes. *Med Arh* 2002; 56(4): 211–212.

30. Salazar AM, Jabbari B, Vance SC, Grafman J, Amin D, Dillon JD. Epilepsy after penetrating head injury. I. Clinical correlates: a report of the Vietnam Head Injury Study. *Neurology* 1985; 35(10): 1406–1414.

31. Shorvon S, Guerrini R. Acute symptomatic seizures--should we retain the term? *Epilepsia* 2010; 51(4): 722–723.

32. Soyka M, Schmidt P, Franz M, Barth T, de Groot M, Kienast T, Reinert T, Richter C, Sander G. Treatment of alcohol withdrawal syndrome with a combination of tiapride/carbamazepine: results of a pooled analysis in 540 patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 256(7): 395–401.

33. Tan RY, Neligan A, Shorvon SD. The uncommon causes of status epilepticus: a systematic review. *Epilepsy Res* 2010; 91(2–3): 111–122.

34. Thundiyil JG, Kearney TE, Olson KR. Evolving epidemiology of drug-induced seizures reported to a Poison Control Center System. *J Med Toxicol* 2007; 3(1): 15–19.

35. Tiamkao S, Janon C, Sawanyawisuth K, Pratipanawat T, Jitpimolmard S. Prediction of seizure control in non-ketotic hyperglycemic induced seizures. *BMC Neurol* 2009; 9: 61.

36. Veran O, Kahane P, Thomas P, Hamelin S, Sabourdy C, Vercueil L. De novo epileptic confusion in the elderly: a 1-year prospective study. *Epilepsia* 2010; 51(6): 1030–1035.

37. Vespa PM, Miller C, McArthur D, Eliseo M, Etchepare M, Hirt D. Nonconvulsive electrographic seizures after trauma-

tic brain injury result in a delayed, prolonged increase in intracranial pressure and metabolic crisis. *Crit Care Med* 2007; 35(12): 2830–2836.

38. Vespa PM, Nuwer MR, Nenov V, Ronne-Engstrom E, Hovda DA, Bergsneider M, Kelly DF, Martin NA, Becker DP. Increased incidence and impact of nonconvulsive and convulsive seizures after traumatic brain injury as detected by continuous electroencephalographic monitoring. *J Neurosurg* 1999; 91(5): 750–760.

39. Wasterlain CG, Liu H, Naylor DE, Thompson KW, Suchomelova L, Niquet J, Mazarti AM, Baldwin RA. Molecular basis of self-sustaining seizures and pharmacoresistance during status epilepticus: The receptor trafficking hypothesis revisited. *Epilepsia* 2009; 50(Suppl 12): 16–18.

40. Zoons E, Weisfelt M, de Gans J, Spanjaard L, Koelman JH, Reitsma JB, van de Beck D. Seizures in adults with bacterial meningitis. *Neurology* 2008; 70(22 Pt 2): 2109–2115.

Článok doručen redakci: 19. 12. 2010

Článok prijat k publikaci: 15. 2. 2011

MUDr. Hana Krijtová

Centrum pro epilepsie Motol,
Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
hana.krijtova@fnmotol.cz

- Slovenská neurologická spoločnosť
- Neurologická klinika SZU
- spoločnosť SOLEN
- časopis *Neurológia pre prax*

organizujú

Sympóziom praktickej neurologie Neurológia PRE PRAX

5.
ročník

21. – 22. október 2011

Hotel Partizán, Tále

www.solen.sk

ORGANIZAČNÉ ZABEZPEČENIE

Ing. Monika Liedlová
SOLEN, s. r. o.,
Lovinského 16,
811 04 Bratislava,
mobil: 0911 349 599,
tel. č.: 02/5413 1365,
fax: 02/5465 1384,
mail: liedlova@solen.sk,
www.solen.sk

GENERÁLNY PARTNER



HLAVNÍ PARTNERI



Podujatie bude ohodnotené CME kreditmi

SOLEN
MEDICAL EDUCATION