

# Konvulzivní status epilepticus a jeho časná léčba

doc. MUDr. Irena Doležalová, Ph.D.<sup>1</sup>, prof. MUDr. Petr Marusič, Ph.D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centrum pro epilepsie Brno, člen ERN EpiCARE, I. neurologická klinika Fakultní nemocnice u sv. Anny a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

<sup>2</sup>Centrum pro epilepsie Motol, člen ERN EpiCARE, Neurologická klinika 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Konvulzivní status epilepticus je tonicko-klonický záchvat trvající déle než 5 minut, nebo opakované tonicko-klonické záchvaty v tomto časovém období, mezi nimiž nedochází k návratu vědomí. Iniciálně je léčen benzodiazepiny – diazepamem i. v., midazolamem i. m. nebo podaným buktálně, nebo diazepamem podaným rektálně. V případě selhání terapie benzodiazepiny je indikováno intravenózní podání protizáchvatových léků – levetiracetamu v dávce 60 mg/kg (maximálně 4 500 mg), valproátu v dávce 40 mg/kg (maximálně 3 000 mg), nebo fenytoinu v dávce 20 mg/kg (maximálně 1 500 mg). V článku uvádíme udržovací dávky léků a věnujeme se jejich významným farmakologickým vlastnostem i možným nežádoucím účinkům. Závěrem zmiňujeme další léky potenciálně využitelné při léčbě konvulzivního status epilepticus, které jsou dostupné ve formě pro intravenózní podání – lakosamid a brivaracetam.

**Klíčová slova:** konvulzivní status epilepticus, iniciální terapie, benzodiazepiny, rozvinutý status epilepticus, intravenózní protizáchvatové léky.

## Convulsive status epilepticus and its early treatment

Convulsive status epilepticus is the form of a tonic-clonic seizure lasting longer than 5 minutes, or in the case of repeated tonic-clonic seizures within this time period. Initially is treated with benzodiazepines - diazepam i. v., midazolam i. m. or buccal, or diazepam administered rectally. If benzodiazepine therapy fails, intravenous administration of anti-seizure drugs is indicated - levetiracetam at 60 mg/kg (maximum 4500 mg), valproate at 40 mg/kg (maximum 3000 mg), or phenytoin at 20 mg/kg (maximum 1500 mg). In this article, we present maintenance doses of the drugs and discuss their important pharmacological properties and possible adverse effects. Finally, we mention other drugs potentially useful in the treatment of convulsive status epilepticus that are available in a form for intravenous administration – lacosamide and brivaracetam.

**Key words:** convulsive status epilepticus, initial therapy, benzodiazepines, established status epilepticus, intravenous anti-seizure drugs.

## Definice status epilepticus

SE je stav, který vzniká na podkladě selhání mechanismů zodpovědných za ukončení záchvatu nebo na podkladě iniciace mechanismů, které vedou k abnormálně prolongovaným záchvatům (čas T1). Je to stav, který může mít dlouhodobé konsekvence (čas T2) v závislosti na typu a trvání záchvatů. Dlouhodobé konsekvence zahrnují smrt

neuronů, neuronálního poranění a alterace neuronálních sítí (Trinka et al., 2015).

Čas T1 je v případě konvulzivního status epilepticus (CSE) 5 minut a představuje situaci, kdy je záchvat již abnormálně dlouhý a má být zahájena léčba, protože již s dalším trváním záchvatu progresivně klesá šance na jeho spontánní ukončení. S postupem času také klesá šance na zastavení záchvatu

## DECLARATIONS:

### Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

### Conflict of interest:

Not applicable.

### Consent for publication:

Not applicable.

### Authors' contributions:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(3):177-181

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.038>

Článek přijat redakcí: 2. 5. 2024

Článek přijat k publikaci: 8. 5. 2024

doc. MUDr. Irena Doležalová, Ph.D.

[irena.dolezalova@fnusa.cz](mailto:irena.dolezalova@fnusa.cz)

podáním benzodiazepinů a zvyšuje se morbidita i mortalita. Výše uvedené děje jsou podmíněny změnami na úrovni receptorů pro jednotlivé neurotransmitery. Jako příklad můžeme uvést internalizaci receptorů pro kyselinu gamma-aminomáslelnou (GABA), jež jsou hlavním cílem pro působení benzodiazepinů (Deeb, Maguire et Moss 2012).

Čas T2 – představuje čas, kdy probíhající záchvatová aktivita vede k dlouhodobým negativním konsekvencím a měly by být implementovány agresivní postupy v léčbě. V případě konvulzivního SE je to 30 minut (Trinka et al., 2015).

Na základě výše uvedené definice můžeme CSE definovat jako konvulzivní epileptický záchvat trvající déle než 5 minut nebo jako opakované konvulzivní záchvaty, mezi nimiž pacient nenabývá vědomí (Trinka et al., 2015).

CSE patří mezi akutní neurologické diagnózy, jeho incidence je 10–41/100 000 obyvatel. Nejčastěji se vyskytuje u malých dětí a starších dospělých. CSE je spojen s nezanedbatelnou mortalitou a morbiditou. Mortalita se pohybuje mezi 0–3 % u malých dětí. U starších dospělých je zřetelně vyšší, v této věkové skupině dosahuje 20–30 % (Neligan et al., 2019). Proběhlý CSE s sebou přináší také kognitivní obtíže, poruchy chování a neurologický deficit (Lattanzi et al., 2023).

Tyto dlouhodobé důsledky CSE jsou podmíněny patofyziologickými pochody, ke kterým v rámci CSE dochází. Konkrétně se jedná o plicní edém s dechovým selháním, acidózu, uvolnění laktátu, hyperpyrexii, hypotenzi, arytmií, tachykardií, rhabdomyolýzu, poškození ledvin, mozkový edém a zvýšení intrakraniálního tlaku (Logroscino et al., 2001). Vzhledem k rozsahu článku a jeho zaměření na praktickou terapii tyto patofyziologické mechanismy detailněji nerozebíráme.

## Klasifikace

Dle iniciálních klinických projevů můžeme CSE dělit na (1) generalizovaný, (2) s fokálním počátkem vyvíjejícím se do bilaterálního CSE, (3) s neznámým začátkem. Toto rozdělení „ko-

píruje“ klasifikaci epilepsií a epileptických záchvatů (Trinka et al., 2015; Scheffer et al., 2017).

Faktorem rozhodujícím o mortalitě a morbiditě pacientů je především etiologie (Lattanzi et al., 2023). Z tohoto pohledu rozdělujeme CSE do následujících kategorií (Trinka et al., 2015):

## Se známou etiologií

- Akutní – analogie akutních symptomatických záchvatů – je nutné zdůraznit časovou souvislost SE s danou vyvolávající příčinou, např. pacient, u kterého se rozvine SE do týdne po proděláním cévní mozkové příhody, nebo pacient s metabolickou poruchou.
- Oddálenou – vzniká v delším časovém odstupu od vyvolávající příčiny, v případě se může jednat buď o první manifestaci epilepsie, nebo vzniká v rámci již známé epilepsie.
- Progresivní – u pacientů s demencí, progresivní myoklonickou epilepsií.
- Při definovaném elektro-klinickém syndromu.

## S neznámou etiologií

Nejvyšší mortalita je u pacientů s akutním CSE při cerebrálním infarktu – zde se nejčastěji jedná o cévní mozkové příhody, neuroinfekce a traumata (Lattanzi et al., 2023).

Dle časového průběhu a odpovědi na podávanou medikaci můžeme CSE rozdělit do několika fází. V případě, že trvá konvulzivní epileptický záchvat déle než 5 minut, jde o časný CSE a je indikováno podání iniciální terapie – benzodiazepinů. V případě, že záchvat pokračuje i po podání benzodiazepinů, hovoříme o rozvinutém CSE a je indikována nasycovací dávka (load) intravenózními protizáchvatovými léky. Pokud selže i tato léčba, hovoříme o refrakterním CSE, o něm pojednává detailně další článek tohoto hlavního tématu (Migdady, Rosenthal et Cock 2022; Byun, 2023).

## Doporučení léčby

V současnosti existují tři doporučení pro léčbu CSE, která byla vydána European

Federation of Neurological Societies (Meierkord et al., 2010), American Epilepsy Society (Glauser et al., 2016) a Neurocritical Care Society (Brophy et al., 2012). Doporučení jsou obdobná, mírně se liší v doporučovaných dávkách. V následujícím textu vycházíme z doporučení American Epilepsy Society (Glauser et al., 2016) a zohledňujeme dostupnost jednotlivých přípravků v ČR.

## Stabilizační fáze (čas 0–5 min od rozvoje)

- Tato terapie by měla být poskytnuta každému pacientovi s konvulzivním epileptickým záchvatem. Jedná se o obecná doporučení a o postupy, které mohou odhalit bezprostřední příčinu SE a umožní nám tak rychle zahájit adekvátní terapeutickou intervenci, např. korekci vnitřního prostředí. Jedná se o následující body:
  1. stabilizace pacienta (A – airway, B – breathing, C – circulation, D – disability),
  2. monitorace vitálních funkcí,
  3. oxygenoterapie pomocí brýlí nebo masky, zvážit intubaci,
  4. EKG monitorace,
  5. kontrola glykemie z kapky krve:
    - v případě glykemie pod 3,3 mmol/l je u dospělých indikováno podání 100 mg thiaminu i. v. a 50 ml 40% glukózy i. v.<sup>1</sup>,
  6. zajištění intravenózního vstupu a základní hematologické vyšetření, vyšetření elektrolytů, toxikologický screening a vyšetření hladin protizáchvatových léků (u léčených pacientů).

## Iniciální terapie – aplikace benzodiazepinů

V případě, že záchvaty pokračují déle než 5 minut, je indikována iniciální terapie – aplikace benzodiazepinů. Jejich podání je podloženo nejvyšší úrovní doporučení (úroveň A, Tab. 1). Jsou preferovány tři přípravky s doporučenými cestami podání: diazepam i. v., midazolam i. m. a lorazepam i. v.<sup>2</sup> Další alternativy jsou představovány rektálním diazepamem, bukalním midazolamem a fenobarbitalem i. v.

<sup>1</sup> V originální verzi je uvedena glukóza v jednotkách mg/dl, byl proveden převod na mmol/l. V doporučeních je uvedeno podání 50% glukózy, tato však v České republice není dostupná.

<sup>2</sup> Lorazepam není v České republice dostupný, proto jej neuvádíme v tabulce. Měl by být podáván v dávce 0,1 mg/kg/dávka, maximálně 4 mg dávka. Dávka může být opakována.

<sup>3</sup> Intranazální midazolam, který je v doporučení také uveden, není v České republice t. č. dostupný.

**Tab. 1.** Přehled iniciální terapie

| Typ benzodiazepinu               | Doporučená dávka                                                                 | Poznámka                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1. volba</b>                  |                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Intravenózní diazepam</b>     | 0,15–0,20 mg/kg<br>maximálně 10 mg<br>Tato dávka může být jednou opakována.      | Při hmotnosti 50 kg a dávce 0,2 mg/kg/dávka nebo hmotnosti 66 kg a dávce 0,15 mg/kg/dávka by měla být podána dávka 10 mg.<br>Z tohoto vyplývá, že prakticky všichni dospělí pacienti by měli dostat dávku 10 mg. |
| <b>Intramuskulární midazolam</b> | 10 mg při hmotnosti > 40 kg<br>5 mg při hmotnosti 13–40 kg<br>Pouze jedna dávka. |                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Alternativy</b>               |                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Rektální diazepam</b>         | 0,2–0,5 mg/kg, maximálně 20 mg<br>Pouze jedna dávka.                             | Pacient s hmotností 50 kg by měl dostat 10–20 mg.<br>Pacient s hmotností 75 kg by měl dostat 15–20 mg.                                                                                                           |
| <b>Bukální midazolam</b>         | 10 mg při věku > 10 let<br>Pouze jedna dávka.                                    |                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Intravenózní fenobarbital</b> | 15 mg/kg<br>Pouze jedna dávka.                                                   |                                                                                                                                                                                                                  |

**Tab. 2.** Podávání levetiracetamu, valproátu a fenytoinu v léčbě CSE

|               | Nasycovací dávka (LD)        | Rychlost podání                                     | Udržovací dávka                                         |
|---------------|------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Levetiracetam | 60 mg/kg<br>max. dávka 4,5 g | 5 mg/kg/min<br>možnost i. v. injekcí*               | 2 000–3 000 mg/den<br>ve 2 dávkách<br>10–12 hodin po LD |
| Valproát      | 40 mg/kg<br>max. dávka 3 g   | 5 mg/kg/min                                         | 2 000–2 400 mg/d<br>ve 2 dávkách<br>6 hodin po LD       |
| Fenytoin      | 20 mg/kg<br>max. dávka 1,5 g | <b>50 mg/min!</b><br>nikoli v přepočtu<br>na t. hm. | 300–400 mg/d<br>ve 2–3 dávkách<br>6–8 hodin po LD       |

\*Publikované práce ukazují, že podání 4,5 g levetiracetamu je bezpečné i pomalou intravenózní injekcí v průběhu 5 minut

V případech, že není žádná z výše dostupných možností k dispozici, jsou uváděny další možné alternativy, konkrétně se jedná o intravenózní fenobarbital, rektální diazepam, intranazální midazolam nebo bukální midazolam. V ČR je výběr omezen – není k dispozici intranazální midazolam a bukální midazolam (Buccolam®) má indikaci omezenou do 18 let věku. V současnosti však probíhá studie, která by měla rozšířit indikační kritéria i na dospělé pacienty (Asnis-Alibozek, Detyniecki 2021). Někteří autoři zmiňují rovněž jako alternativu podání intravenózního klonazepamu (Rivotril®), nicméně v amerických kritériích není uveden (ve Spojených státech amerických není klonazepam registrován (Migdady, Rosenthal et Cock 2022)).

Benzodiazepiny představují velmi efektivní terapii v léčbě CSE a vedou přibližně u 60 % pacientů k jeho ukončení. Je to podmíněno jejich farmakologickými vlastnostmi – velmi rychle prostupují hematoiktorovou bariéru a takto prakticky ihned ovlivňují mozkovou aktivitu, kde působí na receptory pro gamma-aminomáselnou kyselinu – GABAA receptory.

Ve studiích bylo prokázáno signifikantní zkrácení délky trvání CSE po podání benzodiazepinů při srovnání s placebem. Po podání benzodiazepinů u pacientů s CSE se nezvyšuje riziko respiračního selhání. Naopak, rozvoj dechové insuficience byl častější u pacientů, kteří benzodiazepiny léčení nebyli (Alldredge et al., 2001). Obavy z aplikace benzodiazepinů nejsou tedy opodstatněné. Většina studií, které se této problematice věnovaly, prokázala, že jsou benzodiazepiny podány často pozdě v průběhu CSE (u pouze 6 % pacientů jsou podány do 10 minut), v nízké dávce nebo je zvolena špatná cesta podání (Maier et al., 2021).

V současné době se naopak objevují snahy iniciovat farmakologickou léčbu ihned po rozvoji epileptického záchvatu s cílem jeho co nejčasnějšího a rychlého zastavení (angl. rapid early seizure termination, REST). Tyto tendence vychází podobně jako při léčbě cévních mozkových příhod z konceptu „Time is brain“ a doporučují ukončení stále trvajících záchvatů co nejdříve – to je možné i se stávajícími možnostmi léčby. Probíhá klinické hodnocení

s inhalační formou benzodiazepinů, která by umožnila rychlejší vstřebání, ale v současnosti ještě nejsou tyto formy schváleny pro užití v klinické praxi (French et al., 2023).

## Terapie rozvinutého CSE – intravenózní podání protizáchvatových léků

U 40 % pacientů CSE pokračuje i přes podání benzodiazepinů a v těchto případech je indikována eskalace léčby. Jedná se o intravenózní podání levetiracetamu, valproátu nebo fenytoinu (Tab. 2). V rámci léčby CSE podáváme nasycovací dávku (loading dose) s cílem rychlého dosažení účinné hladiny. Na tuto dávku navazujeme s časovým odstupem dávkou udržovací – tu je nutné upravovat dle vývoje klinického stavu pacienta a dle sérových hladin (Tab. 2). Podrobnější farmakologické vlastnosti jednotlivých léků jsou uvedeny v tabulce 4.

Dlouhodobě bylo diskutováno, který lék je v případě léčby CSE nejefektivnější a s nejnižším počtem komplikací. Ve studii zaměřené na léčbu rozvinutého CSE (Established Status Epilepticus Treatment Trial, ESETT) byla zjištěna srovnatelná účinnost levetiracetamu, fosfenytoinu i valproátu. Každému z těchto léků se podařilo zastavit CSE v cca 50 % případů, výskyt komplikací byl rovněž obdobný (Chamberlain et al., 2020).

V případě renálního selhání se nasycovací dávka neredukuje, ale je nutná redukce udržovací dávky dle clearance kreatininu (Tab. 3) (Li et al., 2021).

V zahraničních studiích je často udáván fosfenytoin, který je možné v České republice zajistit na mimořádný dovoz.

Fosfenytoin představuje prodrug metabolizovaný fosfatázou na 3-hydroxymethylfenytoin a následně na fenytoin. Dávka 1,5 mg fosfenytoinu, tzv. 1 fenytoin ekvivalent (FE), odpovídá 1 mg fenytoinu. Hlavní výhodou fosfenytoinu je jeho vyšší rozpustnost ve vodě, z tohoto důvodu může být podáván vyšší rychlostí než fenytoin (100–150 mg FE/min). U fosfenytoinu je nižší riziko lokálních nežádoucích účinků v místě podání a nižší riziko kardiotoxicity. Další výhodou je možnost intramuskulárního podání u dospělých (Boucher, 1996).

**Tab. 3.** Úprava udržovací dávky levetiracetamu při renální insuficienci

| Stupeň renálního selhání | Clearance kreatininu (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) | Denní dávka v mg, počet denních dávek                                                            |
|--------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lehký                    | 50–79                                              | 1 000–2 000 mg/den, ve 2 dávkách                                                                 |
| Středně těžký            | 30–49                                              | 500–1 500 mg/den, ve 2 dávkách                                                                   |
| Těžký                    | < 30                                               | 500–1 000 mg/den, ve 2 dávkách                                                                   |
| Dialyzovaní pacienti     | -                                                  | 500–1 000 mg/den, v 1 dávce<br>v případě dialýzy doporučeno podat<br>dodatečnou dávku 250–500 mg |

**Tab. 4.** Levetiracetam, valproát a fenytoin – vybrané farmakologické vlastnosti a nežádoucí účinky

| Název látky          | Farmakologické vlastnosti                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Významné nežádoucí účinky                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Levetiracetam</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>působí přes receptory pro synaptický vezikulární protein 2A (SV2A)</li> <li>vylučuje se převážně ledvinami, nutnost redukce dávky při snížení clearance kreatininu</li> </ul>                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>možnost rozvoje psychických nežádoucích účinků včetně agrese</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Valproát</b>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>vysoce lipofilní</li> <li>vazba na plazmatické bílkoviny</li> <li>mechanismus účinku přes vícečetné cíle (Na<sup>+</sup> kanály, NMDA a GABA receptory)</li> <li>eliminace cestou cytochromu P450 (není induktor) a enzymem uridin-glukuronosyl-transferázou (UGT)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>trombocytopenie (až u 50 % pacientů na JIP), porucha trombocytárních funkcí a narušení koagulačních parametrů; nicméně malé riziko operačního krvácení, pokud je počet trombocytů a screeningové vyšetření koagulačních parametrů (APTT, INR, TT) v normě</li> <li>zvýšení amoniaku v séru (valproátová encefalopatie)</li> <li>při současném podání s karbapenemy významný pokles sérové koncentrace valproátu</li> </ul> |
| <b>Fenytoin</b>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>vysoce lipofilní</li> <li>vazba na plazmatické bílkoviny</li> <li>blokátor Na<sup>+</sup> kanálů</li> <li>eliminace cestou cytochromu P450 – silný induktor</li> <li>porucha vstřebávání při podávání NGS současně se stravou (odstup min 2 hodiny)</li> </ul>                | <ul style="list-style-type: none"> <li>lokální reakce v místě podání</li> <li>významný interakční potenciál</li> <li>negativní kardiální účinky (kardiotoxická, negativně chronotropní a inotropní efekt, periferní vazodilatace)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                      |

APTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas, GABA – gama-aminomáselná kyselina, INR – Mezinárodní normalizovaný poměr, JIP – jednotka intenzivní péče, NGS – nasogastrická sonda, NMDA – N-methyl-D-aspartát, TT – trombinový test

## Klinické poznámky k jednotlivým protizáchvatovým lékům

### Vysoká lipofilita a vazba na bílkoviny

Fenytoin a valproát se vyznačují nízkou rozpustností ve vodě, jsou z velké části vázány na plazmatické bílkoviny (více než 90 %). Farmakologicky aktivní je pouze volná (nevázaná) frakce, laboratoře ale standardně stanovují celkovou sérovou koncentraci. Vzhledem k tomu, že jsou celková koncentrace látky a její volná frakce ve vzájemné rovnováze, je stanovení celkové sérové koncentrace dostatečné u pacientů s normální hodnotou celkové bílkoviny (albuminu) a u pacientů, kterým nejsou podávány jiné léky s vysokou vazbou na bílkoviny. V případech hypalbuminemie nebo kombinace s léky s vysokou vazbou je vhodné stanovit buď volnou frakci, nebo korigovanou celkovou hla-

dinu (Olanow et Finn 1981; Sztajnkrzyer, 2002) – výpočet pomocí on-line kalkulačky pro fenytoin (<https://clincalc.com/Phenytoin/Correction.aspx>) a valproát <https://vpacalculator.com>. Výše uvedené odkazy je možné použít jak v případě snížené hodnoty celkové bílkoviny (albuminu), tak v případě dialýzy nebo terminální renálního selhání (odkaz u fenytoinu). Konzultovat lze i jistě také klinického farmakologa. Volné frakce je možné stanovit v laboratořích Agel, a. s., v Novém Jičíně.

### Indukce cytochromu P450

Fenytoin je silným induktorem a z tohoto důvodu ovlivňuje metabolismus řady léků, se kterými je současně podáván. Cytochrom P450 většinu léků metabolizuje na jejich neúčinné metabolity, což vede ke ztrátě jejich účinnosti. Může tak dojít k nedostatečné účinnosti například přímých perorálních antikoagulancií (DOAC), zvláště apixabanu,

edoxabanu, rivaroxabanu. Nejméně je cestou cytochromu P450 metabolizován dabigatran, který je z 80 % vylučován ledvinami. Další léky, které jsou metabolizovány cestou cytochromu P450, jsou např. amiodaron, atorvastatin, digoxin, diltiazem, lovastatin, metoprolol, nimodipin, simvastatin, verapamil, warfarin. Je vhodné si uvědomit, že indukce se objevuje 4–5 dnů po zahájení terapie fenytoinem, nicméně přetrvává několik týdnů. Vzhledem k problematickému interakčnímu potenciálu fenytoinu některá doporučení preferují podání jiných intravenózních protizáchvatových léků u pacientů s polypragmazií (Sennesael et al., 2021).

### Kardiální nežádoucí účinky

Fenytoin má rovněž významné kardiální nežádoucí účinky, je kardiotoxický a působí negativně chronotropně (zpomaluje srdeční frekvenci) i inotropně (snížení srdeční kontraktility). Rovněž způsobuje periferní vazodilaci. Tyto nežádoucí účinky mohou být zvláště významné u pacientů s hraniční kardiální kompenzací (Guldiken, Rémi et Noachtar 2016).

### Encefalopatie

Mezi možné nežádoucí účinky valproátu patří encefalopatie, která může být podmíněna jak vyšší sérovou koncentrací samotného valproátu, tak i hyperamonemií. Amoniak vzniká při metabolismu aminokyselin, je komplexně metabolizován za vzniku močoviny, která je následně vylučována ledvinami. Valproát blokuje jeden z enzymů cyklu močoviny, což vede k výsledné hyperamonemii a encefalopatii (Sztajnkrzyer, 2002).

### Vylučování ledvinami a renální insuficience

Levetiracetam se neváže na plazmatické bílkoviny, z větší části se vylučuje v nezměněné podobě ledvinami. Při jeho podávání je nutné zohlednit clearance kreatininu, pro jehož stanovení je dostatečné použití rovnice dle Cockrofta-Gaulta (Cockcroft et Gault 1976). Pro tento výpočet je nutné znát věk, pohlaví, hmotnost a hodnotu sérového kreatininu (lze použít <https://mediately.co/cz/story/4088/nastroj-creatinine-clearance>). Doporučení pro redukci udržovací dávky levetiracetamu jsou uvedeny v tabulce 3.

## Další alternativy v terapii rozvinutého SE

Alternativním lékem zejména v dětském věku je fenobarbital – nasycovací dávka 15 mg/kg.

V současnosti jsou k dispozici dva další i. v. přípravky – lakosamid (Strzelczyk et al., 2017) a brivaracetam (Orlandi et al., 2021). Lakosamid působí jako blokátor Na<sup>+</sup> kanálu. Meta-analýza z roku 2017 udává jeho dobrý efekt v případě přidatné terapie, kdy došlo k ukončení SE v 57 % (Strzelczyk et

al., 2017; Byun, 2023). Brivaracetam se váže, stejně jako levetiracetam, na receptory pro synaptický vezikulární protein 2A (SV2A), afinita je však vyšší než u levetiracetamu. Retrospektivní studie ukázaly, že u více než poloviny pacientů vedlo podání brivaracetamu v dávce 100 mg (medián) k ukončení CSE. Část pacientů byla v této studii léčena levetiracetamem, i v rámci této podskupiny byl brivaracetam efektivní (Orlandi et al., 2021; Byun, 2023).

## Závěr

Konvulzivní status epilepticus představuje urgentní neurologický stav s významnou morbiditou a mortalitou. Klíčové je odhalení příčiny CSE, jejíž ovlivnění může být pro další průběh zásadní. V první fázi jsou k zastavení záchvatové aktivity indikovány benzodiazepiny, následně intravenózní protizáchvatové léky. V případě jejich selhání jde již o refrakterní status epilepticus (RSE), jemuž se věnuje jedna z následujících prací tohoto tématu.

## LITERATURA

1. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *The New England Journal of Medicine*. 2001;345(9):631-637. doi: 10.1056/NEJMoa002141.
2. Asnis-alibozek A, Detynecki K. The unmet need for rapid epileptic seizure termination (REST). *Epilepsy & Behavior Reports*. 2021;15. doi: 10.1016/j.ebr.2020.100409.
3. Boucher BA. Fosphenytoin: a novel phenytoin prodrug. *Pharmacotherapy*. 1996;16:5:777-791.
4. Brophy GM, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocritical Care*. 2012;17(1):3-23. doi: 10.1007/s12028-012-9695-z.
5. Byun J. Management of convulsive status epilepticus: recent updates. *Encephalitis* (Seoul, Korea). 2012;3(2):39-43. doi: 10.47936/encephalitis.2022.00087.
6. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41. doi: 10.1159/000180580.
7. French J, Biton V, Dave H, et al. A randomized phase 2b efficacy study in patients with seizure episodes with a predictable pattern using Staccato® alprazolam for rapid seizure termination. *Epilepsia*. 2023;64(2):374-385. doi: 10.1111/epi.17441.
8. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Currents*. 2016;16:1:48-61. doi: 10.5698/1535-7597-16.1.48.
9. Guldiken B, Rémi J, Noachtar S. Cardiovascular adverse effects of phenytoin. *Journal of Neurology*. 2016;263(5):861-870. doi: 10.1007/s00415-015-7967-1.
10. Chamberlain JM, Kapur J, Shinnar S, et al. Efficacy of levetiracetam, fosphenytoin, and valproate for established status epilepticus by age group (ESETT): a double-blind, responsive-adaptive, randomised controlled trial. *Lancet* (London, England). 2020;395(10231):1217-1224. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30611-5.
11. Lattanzi S, Trinka E, Brigo F, et al. Clinical scores and clusters for prediction of outcomes in status epilepticus. *Epilepsy & Behavior: E&B*. 2023;140(109110). doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109110.
12. Li ZR, Wang CH, Zhu X, et al. Population Pharmacokinetics of Levetiracetam: A Systematic Review. *Clinical Pharmacokinetics*. 2021;60(3):305-318. doi: 10.1007/s40262-020-00963-2.
13. Maier S, et al. Recognition and treatment of status epilepticus in the prehospital setting. *Seizure*. 2021;86:1-5. doi: 10.1016/j.seizure.2020.12.014.
14. Meierkord H, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *European Journal of Neurology*. 2010;17(3):348-355. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02917.x.
15. Migdady I, Rosenthal ES, Cock HR. Management of status epilepticus: a narrative review. *Anaesthesia*. 2022;77(1):78-91. doi: 10.1111/anae.15606.
16. Neligan A, Noyce AJ, Gosavi TD, et al. Change in Mortality of Generalized Convulsive Status Epilepticus in High-Income Countries Over Time: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurology*. 2019;76(8):897-905. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.1268.
17. Olanow CW, Finn AL. Phenytoin: pharmacokinetics and clinical therapeutics. *Neurosurgery*. 1981;8(1):112-117. doi: 10.1227/00006123-198101000-00022.
18. Orlandi N, Bartolini E, Audenino D, et al. Intravenous brivaracetam in status epilepticus: A multicentric retrospective study in Italy. *Seizure – European Journal of Epilepsy*. 2021;86:70-76. doi: 10.1016/j.seizure.2021.01.014.
19. Sennesael AL, et al. The Impact of Strong Inducers on Direct Oral Anticoagulant Levels. *The American Journal of Medicine*. 2021;134(10):1295-1299. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.06.003.
20. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-521. doi: 10.1111/epi.13709.
21. Strzelczyk A, Zöllner JP, Willems LM, et al. Lacosamide in status epilepticus: Systematic review of current evidence. 2017;58(6):933-950. doi: 10.1111/epi.13716.
22. Sztajnkrzyer MD. Valproic acid toxicity: overview and management. *Journal of Toxicology. Clinical Toxicology*. 2002;40(6):789-801. doi: 10.1081/clt-120014645.
23. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus – report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56(10):1515-1523. doi: 10.1111/epi.13121.