

Alkohol a epilepsie – jak léčit?

MUDr. Ivana Tyrliková

Centrum pro epilepsie Brno, 1. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno

Spotřeba alkoholu v České republice je vysoká a představuje závažný medicínský problém. Je prokázána souvislost mezi užíváním alkoholu a výskytem epileptických záchvatů. Výskyt epileptických záchvatů je u alkoholiků 3× vyšší než u zbytku populace. Riziko vzniku epileptických záchvatů u alkoholiků vzrůstá s dávkou užívaného alkoholu. Chronické užívání alkoholu vede k poruše regulace NMDA receptorů (zvýšená regulace) a GABA-A receptorů (snížená regulace). K poruše rovnováhy dojde při náhlém vysazení alkoholu se vznikem epileptických záchvatů známých pod pojmem "withdrawal seizures". Alkoholová epilepsie je epileptický syndrom se třemi vývojovými stadii (Bartolomei, 2006). Pro první stadium jsou charakteristické záchvaty při náhlém vysazení alkoholu tzv. "withdraval seizures", v druhém stadiu se vyskytují záchvaty nejenom při abstinenci, ale i mimo abstinenci. Ve třetím stadiu se vyskytují záchvaty, i když pacient plně a dlouhodobě abstínuje. V prvním stadiu není chronická léčba antiepileptiky indikována, ve stadiu druhém a třetím indikována je. Pacienti ve druhém a třetím stadiu onemocnění mají snížený záchvatový práh a jsou ohroženi vznikem opakovaných epileptických záchvatů. Chroničtí alkoholici mohou mít i jinou etiologii epilepsie, která s konzumací alkoholu nesouvisí (CMP, trauma, IGE). Tito nemocní jsou k chronické léčbě antiepileptiky indikováni. Chronický abúzus alkoholu snižuje sérovou hladinu některých antiepileptik (zejm. induktorů jaterních enzymů). U pacientů, kteří chronicky užívají alkohol a jsou léčeni antiepileptickou medikací, je třeba sledovat sérové hladiny u některých antiepileptik.

Klíčová slova: alkoholová epilepsie, léčba, AED, hladiny antiepileptik.

Alcohol and epilepsy – how to treat?

Alcohol consumption is very high in the Czech Republic and this gives rise to a considerable public health problem. The link between epilepsy and alcohol consumption is definite. Epileptic seizures are three times more frequent in abusers and increase with the amount per day of alcohol consumed. Both intoxication and withdrawal are recorded as the risk factors, but the withdrawal seizures attracts the most of attention. Long-term alcohol abuse impairs regulation of the NMDA and GABA-A receptors. The sudden deficit of alcohol results in alcohol withdrawal seizures. A manifestation of alcoholic epilepsy varies with respect to length of abuse. There are seizures related to withdrawal period at the first stage, seizures appearance in both withdrawal phase and consumption phase at the second stage and finally irreversible third stage of alcoholic epilepsy (Bartolomei, 2006). Epilepsy suffered by alcohol abusers can also have the same kinds of etiology as it has in general population (e.g. post-traumatic, post-stroke etc.) The chronic alcohol abuse influences also the metabolism of an AED that reduces level of the AED within the blood plasma. The repeatedly abstaining abusers (may be for the treatment of abuse) should be observed carefully. Recent studies conclude the antiepileptic treatment of alcohol abusers is necessary. However, the epilepsy and alcohol abuse treatment should be linked together.

Key words: alcoholic epilepsy, etiology, treatment, AED, blood plasma levels.

Neurol. prax 2013; 14(4): 207–209

Seznam zkratk:

AED – antiepileptika
CBZ – karbamazepin
CT – počítačová tomografie
ETS – etosuximid
GABA – kyselina gamma-aminomáselná
NMDA – N-metyl-D-aspartát
MRI – nukleární magnetická rezonance
PB – fenobarbital
PHT – primidon
TGB – tiagabin
VPA – valproát

Epidemiologie

Spotřeba alkoholu v České republice je velmi vysoká a představuje téměř 10 litrů 100% alkoholu na jednoho obyvatele a rok (Popov, 2003). Celosvětově asi 10% populace pije alkohol ve velkém množství (Kotagal et Luders, 1999). Souvislost mezi pravidelným užíváním alkoholu a výskytem

epileptických záchvatů je zřejmá. Mezi pacienty s abúzem alkoholu je zvýšená prevalence výskytu epileptických záchvatů a epilepsie. U chronických alkoholiků se epileptické záchvaty vyskytují až 3× častěji než je výskyt epileptických záchvatů u zbytku populace (Hauser et al., 1988) (Hillbom et al., 2003). Chronické užívání alkoholu je rizikovým faktorem u 10–25% ze všech nově diagnostikovaných epilepsií (Kotagal et Luders, 1999). Epileptický záchvat prodělá 4–7% pacientů závislých na alkoholu (Giove et Gastaut, 1965). Lidé, kteří chronicky nadužívají alkohol, se také vystavují vyššímu riziku předčasného úmrtí pro zvýšené riziko vzniku zdravotních komplikací a úrazů. Studie britských (Lhatto et al., 2001) a finských (Pieninkeroinen et al., 1992) autorů sledovaly nemocné s de-novo vzniklými epileptickými záchvaty v souvislosti s užitím alkoholu. Autoři prospektivně analyzovali mortalitu ve sledovaných skupinách. Výsledky obou studií shodně potvrdily, že chronické nad-

užívání alkoholu je výrazným rizikovým faktorem pro vznik zdravotních komplikací, které vedou k úmrtí v souvislosti s alkoholem.

Podíl nadužívání alkoholu na vzniku epileptických záchvatů

Lidé, kteří hodně a často pijí alkohol, nejsou ohroženi jen vznikem tzv. withdrawal seizures (záchvaty při náhlém vysazení alkoholu), ale mají 3× vyšší riziko vzniku epilepsie jako chronického onemocnění (Ng et al., 1988; Leone, 1997) než zbytek populace. Stejní autoři zjistili, že riziko vzniku epileptického záchvatu souvisí s vyšší dávkou konzumovaného alkoholu. Relativně bezrizikové jsou pro vznik epileptického záchvatu dávky nižší než 50 g alkoholu denně (asi 2 drinky). Pro ty, kdo pijí 51–100 g alkoholu denně, se zvyšuje riziko vzniku epileptického záchvatu 3×; u dávek více jak 200 g alkoholu denně se pak zvyšuje riziko vzniku záchvatu až 15–20×. Podobně řada dalších autorů (Gordon

et Devinsky 2001) (Höppener et al., 1983) poukazuje na to, že užívání malého množství alkoholu není rizikovým faktorem pro zvýšení frekvence epileptických záchvatů. Rizikem pro vznik epileptického záchvatu je spíše akutní intoxikace alkoholem nebo naopak náhlé vysazení alkoholu (Devinsky, 2003).

Alkohol a CNS

Alkohol zasahuje do celé řady neurotransmiterových systémů v mozku. Stejně jako ostatní návykové látky zasahuje do tzv. systému odměn. Systém odměn je funkčně spjat s dopaminergním systémem. Tento systém je zodpovědný za příjemné a libé prožitky po požití návykové látky, tedy i alkoholu. Uvolnění noradrenalinu přispívá k „oživení“ organismu a podílí se na tzv. „party efektu“ alkoholu. Konzumace alkoholu vede k aktivaci endogenních opioidů, které jsou odpovědné za vnímání rozkoše, redukuje stres a působí analgeticky. Důsledkem aktivace gabaergního systému je nejenom anxiolytický efekt alkoholu, ale také rozvoj nežádoucích efektů, jako je ataxie, amnézie a sedace. Inhibice excitačních NMDA receptorů je příčinou vzniku amnézie po požití alkoholu. Aktivace serotoninového systému způsobuje nevolnost, která provází větší užití alkoholu. Serotonin může být odpovědný jak za některé příjemné prožitky po alkoholu, ale také za úzkost a agresivitu (McIntosh et Chick, 2004).

Jednotlivé transmitterové systémy jsou ovlivněny odlišně v závislosti na tom, zda je alkohol užit akutně nebo je užíván chronicky.

Akutní užití alkoholu zvyšuje záchvatový práh a působí tak dokonce antiepilepticky (McQuarrie et Fingl, 1954). V animálních experimentech alkohol oddálil vznik tzv. kindling efektu.

Akutní užití alkoholu blokuje glutamát na NMDA receptorech a současně alkohol působí jako agonista na GABA-A receptorech. Chronické užívání alkoholu způsobuje receptorovou hypersenzitivitu a potencuje glutamátovou excitační aktivitu se zvýšením záchvatové aktivity (Donáth, 2003). Důsledkem chronického užívání alkoholu je porucha regulace NMDA receptorů (zvýšená regulace) a GABA-A receptorů (snížená regulace). K poruše rovnováhy dojde při náhlém vysazení alkoholu, kdy hypersenzitivita NMDA receptorů, snížená GABA-ergní transmise a deregulace dopaminergního systému vede ke vzniku řady klinických symptomů, které provázejí alkoholový odvykací stav, včetně vzniku epileptických záchvatů při vysazení alkoholu tzv. alcohol withdrawal seizures (McKeon et al., 2008). Předpokládá se, že náhlé vysazení alkoholu způsobí „kindling efekt“ se snížením záchvatového prahu. Tento efekt byl dobře popsán v animálním experimentu (Clemmesen et al., 1988).

Symptomatické záchvaty? Epileptický syndrom?

V literatuře jsou nejčastěji diskutovány a nejvíce probádány epileptické záchvaty vzniklé při vysazení nebo redukcí dávky alkoholu, tzv. „withdrawal seizures“. Tento typ záchvatů se vyskytuje přibližně u 23 % nemocných (Bartolomei et al., 1997), u kterých byl abúzus alkoholu stanoven jako příčina vzniku epileptického záchvatu. Záchvaty se typicky vyskytují 7–48 hodin po posledním požití alkoholu, jedná se nejčastěji o generalizované tonicko-klonické záchvaty (GTCS) (Gordon et Devinsky, 2001). EEG většinou nevyskytuje žádnou abnormitu (ze 130 EEG bylo u 109 v normě) (Brennan, 1987). Asi u 31 % nemocných hospitalizovaných pro epileptické záchvaty při vysazení alkoholu se vyvine delirium tremens jako další a život ohrožující komplikace alkoholového odvykacího stavu (Bartolomei, 2006). Náhlé vysazení alkoholu předchází v 11–20 % případech vznik epileptického statu.

U alkoholiků se ale vyskytují epileptické záchvaty i mimo alkoholový odvykací stav. Podle některých sdělení dokonce více než polovina epileptických záchvatů vzniklých u pacientů závislých na alkoholu nesouvisí s náhlým vysazením alkoholu (Rathlev et al., 2002). I nemocný, který chronicky nadužívá alkohol, může mít jinou příčinu epilepsie, která se vyskytuje u ostatní populace. U alkoholiků se jiné rizikové faktory vzniku epileptických záchvatů, než je vlastní nadužívání alkoholu, vyskytují u 10–35 % případů (Bartolomei, 2006). Mezi tyto faktory patří nejčastěji již preexistence epilepsie před vznikem chronického nadužívání alkoholu, přítomnost strukturální mozkové léze (nejčastěji cévní mozková příhoda, trauma) nebo užití ilegálních drog. Určitý význam v etiologii epileptických záchvatů u závislých na alkoholu má patrně i rozvrat vodního a minerálního hospodářství a hypoglykemie (Rathlev et al., 2006). Semiologie záchvatů je závislá na etiologii onemocnění. Např. výskyt generalizovaných záchvatů u preexistující idiopatické generalizované epilepsie nebo fokální záchvaty u posttraumatické epilepsie.

Nicméně existuje skupina záchvatů, které nesouvisí s odvykacím stavem a nejsou u nich zjištěny jiné rizikové faktory, než je nadměrné užívání alkoholu. Tato skupina epileptických záchvatů je v literatuře poměrně málo blíže analyzována a zaslouží větší pozornost výzkumníků. Záchvaty se nejčastěji vyskytují až po delším období nadměrného užívání alkoholu (v průměru 10 let mezi počátkem alkoholizmu a prvním záchvatem) (Bartolomei, 2006). Francouzští autoři (Bartolomei et al., 1997) zjistili, že pacienti trpící tímto typem

záchvatů mají častěji mozkovou atrofii na neuroobrazovacích vyšetření (CT) (mozková atrofie u 56 % případů), než pacienti se záchvaty při náhlém vysazení alkoholu (mozková atrofie u 14 % případů). Klinicky se nejčastěji jedná o generalizované tonicko-klonické záchvaty. Mohou se ale také vyskytovat i fokální záchvaty.

Bartolomei (2006) popisuje „alkoholovou epilepsii“ jako epileptický syndrom, u kterého se dají identifikovat tři stadia. První stadium postihuje jedince, kteří nemají ještě tak dlouhou anamnézu chronického nadužívání alkoholu. Vyskytují se u nich epileptické záchvaty během náhlého vysazení alkoholu, tzv. withdrawal seizures. Mimo abstinenci se u nich záchvaty nevyskytují. Tito jedinci nemají dosud zdravotní komplikace, které souvisí s chronickým alkoholizmem. Onemocnění je reverzibilní. Úplná abstinence vede k úplnému vymizení epileptických záchvatů.

Druhé stadium onemocnění se vyskytuje častěji u starších jedinců s delší anamnézou alkoholizmu a s četnějšími zdravotními a zejména neurologickými komplikacemi (mozková atrofie, mozečkový syndrom, polyneuropatie), které souvisejí s chronickým nadužíváním alkoholu. Vyskytují se u nich záchvaty nejen v rámci náhlého vysazení alkoholu (withdrawal seizures), ale i mimo abstinenci. V tomto stadiu je onemocnění již jen částečně reverzibilní.

U pacientů ve třetím stadiu onemocnění se vyskytují epileptické záchvaty i pokud zahájí úplnou a dlouhodobou abstinenci.

Podle autorů má rozlišení jednotlivých stadií onemocnění význam pro zahájení léčby antiepileptickou medikací. Zatímco v prvním stadiu není chronická léčba antiepileptiky indikována, ve stadiu druhém a třetím indikována je. Pacienti ve druhém a třetím stadiu onemocnění jsou ohroženi vznikem opakovaných epileptických záchvatů.

Alkohol a AED medikace

Při volbě léčby je kromě tíže a stadia „alkoholové epilepsie“ potřeba zohlednit možnou interakci konzumovaného alkoholu s antiepileptickou medikací.

Alkohol je v organismu metabolizován na acetaldehyd dvěma enzymatickými systémy. Většina požitého alkoholu je metabolizována aldehyd dehydrogenázou. Druhou metabolickou cestou je hepatální mikrozomální alkohol oxidačním systémem (MEOS).

Aldehyd dehydrogenázou je odbourávána většina požitého alkoholu. Tato metabolická cesta nevede k indukci jaterních enzymů.

Akutní užití alkoholu inhibuje systém MEOS důsledkem je zpomalení hepatálního metabo-

lizmu. Kompetitívni inhibíci je tak ovplyvnen hepatálnym metabolizmusom antiepileptik, ktoré sú induktory jaterných enzýmov (zejména karbamazepinu, fenytoinu, pirimidonu, valproátu, etosuximidu a fenobarbitalu). V dôsledku akútneho užívania alkoholu sa sérová hladina vyjmenovaných antiepileptik zvyšuje.

Chronické užívanie alkoholu vedie k enzymatickej indukcii, ktorá zdvojnásobí až trojnásobí účinnosť MEOS. Indukcia hepatálneho systému zvyšuje metabolizmus alkoholu a ostatných antiepileptik. Chronické užívanie alkoholu vedie k zníženiu sérových hladín antiepileptik, ktoré sú induktory jaterných enzýmov (CBZ, PHT, PRM, VPA, ETS, PB).

Navíc chronický alkoholizmus vedie k hypalbuminémii. U antiepileptik, ktoré sa vážou na plazmatické bielkoviny z viac ako 90 %, pak môže dôjsť k nepriaznivým interakciám. Jedná sa zejména o PHT, VPA, diazepam a TGB. U týchto liekov môže dôjsť k zvýšeniu voľnej frakcie antiepileptika, ktorá je farmakologicky účinná a môžu sa vyskytnúť nežiadúce účinky liečby z intoxikácie antiepileptikom (Gordon et Devinsky, 2001; Donáth, 2003; Patsalos et Perucca, 2003).

Pokud predpokladáme, že chronický alkoholik užíva pravidelne antiepileptika, ktoré sú induktory hepatálnych enzýmov, je treba kontrolovať sérové hladiny antiepileptik a v týchto prípadoch zvýšiť ich terapeutickú dávku. Ke zníženie sérových hladín AED dochádza zejména u chronického alkoholika, ktorý opakovane prerušuje pitie v rámci odvykacích liečeb. Liečbu epileptikov, ktorí podstupujú odvykaciu liečbu, je potreba pečlivo sledovať.

Léčba epileptických záchvatů v alkoholovém odvykacím stavu

Pro prevenci vzniku epileptických záchvatů má zásadní význam adekvátní léčba vlastního alkoholového odvykacího stavu. Častou chybou je nedostatečná léčba s příliš nízkými dávkami podávaných léků, které nerespektují vysokou toleranci pacienta k podávané léčbě. Adekvátní léčba odvykacích stavů snižuje riziko výskytu epileptických záchvatů z 8 % na 5 % (Hillbon et al., 2003; Nešpor, 2005). V České republice se používá klonetiazol nebo dlouhodobě působící benzodiazepiny. U lehkých odvykacích stavů se doporučuje kombinace karbamazepinu a tiapridalu zejména pro to, že s sebou nenese riziko vzniku lékové závislosti na benzodiazepiny.

Jak tedy léčit epileptické záchvaty u alkoholiků?

Na základě výsledků výše uvedených sledování je nutno říci, že etiologie vzniku epileptické-

ho záchvatu u alkoholika může být různorodá. Všichni pacienti s epileptickými záchvaty musí mít provedeno neuroobrazovací vyšetření (CT nebo MRI). Paušální odmítání antiepileptické léčby u alkoholiků s epileptickými záchvaty je hrubou chybou a rozhodně není lege artis postupem. U pacientů je samozřejmě důraz kladen na abstinenci a protialkoholní léčba by měla jít ruku v ruce s léčbou epilepsie. Ale ani pacienti, kteří neabstínují, by neměli být z chronické léčby antiepileptiky automaticky vyřazeni. Jejich léčba je ale složitá, s možnými komplikacemi, které plynou z častých komorbidit a z interakce podávaného léčiva a alkoholu. Nemocný by měl být o rizicích informován. Pacient by měl být také poučen, že nepravdivost v užívání chronické antiepileptické léčby s vynecháním dávky užívané terapie může vést ke vzniku epileptického záchvatu.

Pacient s jinou, než „alkoholovou epilepsií“

Chronická léčba antiepileptiky je indikována. Volba antiepileptika podle typu epilepsie, podle klinického stavu pacienta a jeho zdravotních komplikací plynoucích z chronického alkoholismu. Vyhnout se induktorům jaterních enzymů.

Pacient, u kterého se vyskytují jen withdrawal seizures

Adekvátní akutní léčba záchvatu jako prevence vzniku případného epileptického stavu. Současně adekvátní léčba odvykacího stavu. Základ léčby je v trvalé abstinenci. Chronická léčba antiepileptiky není indikována.

Pacient s alkoholovou epilepsií, u kterého se vyskytují withdrawal seizures i záchvaty mimo abstinenci

Chronická léčba antiepileptickou medikací je indikována. Volba antiepileptika s ohledem na komorbiditu při chronickém alkoholizmu. Pokud možno nepodávat induktory jaterních enzymů. Pokud pacient současně užívá alkohol i antiepileptika, která jsou induktory hepatálních enzymů, je třeba kontrolovat sérové hladiny antiepileptik a případně zvýšit jejich terapeutickou dávku.

Abstinující pacient s epileptickými záchvaty

Chronická léčba antiepileptiky je indikována. Výběr antiepileptika s ohledem na komorbiditu nemocného. Pokud nemocný recidivuje v užívání alkoholu, možný vznik intoxikace u antiepileptik, které jsou induktory jaterních enzymů. Důsledné poučení pacienta.

Literatura

1. Bartolomei F. Epilepsy and alcohol, *Epileptic Disorder*, 2006; 8(1): 72–78.
2. Bartolomei F, Suchet L, Barrie M, Gastaut JL. Alcoholic Epilepsy: A Unified and Dynamic Classification. *European Neurology*, 1997; 37: 13–17.
3. Brennan FN, Lyttle JA. Alcohol and seizures: a review, *Journal of the Royal Society of Medicine*, 1987; 80: 571–573.
4. Clemmesen L, Ingvar M, Hemmingsen R, Bolwig TG. Local cerebral glucose consumption during ethanol withdrawal in the rat: effects of single and multiple episodes and previous convulsive seizures. *Brain Res*, 1988; 453: 204–214.
5. Devinsky O. Psychiatric comorbidity in patients with epilepsy: implications for diagnosis and treatment. *Epilepsy and Behavior*, 2003; 4(4): 2–10.
6. Donáth V. Alkohol, drogy a niektoré iné psychotropné látky vo vzťahu k epilepsii. *Psychiatr. praxi*, 2003; 259–262.
7. Giove G, Gastaut H. Alcoholic epilepsy and alcohol precipitation of attacks in epileptics. A clinical and electroencephalographic approach. *Rev Neurol* 1965; 113: 347–357.
8. Gordon E, Devinsky O. Alcohol and marihuana: effects on epilepsy and use by patients with epilepsy. *Epilepsia*, 2001; 42: 1266–1272.
9. Hauser WA, Ng SKC, Brust JCM. Alcohol, Seizures, and Epilepsy, *Epilepsia*, 1988: 66–78.
10. Hillbon M, Pieninkeroinen I, Leone M. Seizures in alcohol-dependent patients: epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs*, 2003; 17(14): 1013–1030.
11. Höppener RJ, Kuyser A, Lugt PJM. 1983, Epilepsy and Alcohol: The influence of Social Alcohol Intake on Seizures and Treatment in Epilepsy, *Epilepsia*, 1983; 24(4): 459–471.
12. Kotagal P, Luders HO. The Epilepsies, Academic Press, 1999: 4–5.
13. Lhatto SD, Johnson AL, Goodridge DM, MacDonald BK, Sander JW, Shorvon SD. Mortality in epilepsy in the first 11 to 14 years after diagnosis: Multivariate analysis of a long-term, prospective, population based cohort. *Ann Neurol*, 2001; 49: 336–344.
14. Leone M, Bottacchi E, Beghi E, Morgando E, Mutani E, Amedeo G, Greco R, Gianelli M, Ravagli Ceroni L. Alcohol use is a risk factor for a first generalized tonic-clonic seizure. The A.L.C.E. (Alcohol and Epilepsy) Study Group, *Neurology* 1997; 48: 614–620.
15. McIntosh C, Chick J. Alcohol and the nervous system, *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004; 75(Supl. III): 16–21.
16. McKeon A, Frey MA, Delanty N. The alcohol withdrawal syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 854–862.
17. McQuarrie D, Fingl E. Effects of single doses and chronic administration of ethanol on experimental seizures in mice. *J Pharmacol Exp Ther*, 1954; 124: 264–268.
18. Nešpor K. 2005, Alkohol a epilepsie, Čes. a slov. Psychiat., 2005; 101(6): 329–330.
19. Ng SKC, Hauser WA, Burst JCM, Susser M. Alcohol consumption and the risk of new onset seizures. *N Eng J Med* 1988; 319: 666–673.
20. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *The Lancet Neurology*, 2003; 2(8): 473–481.
21. Popov P. 2003, Závislost na alkoholi, Psychiatr. praxi, 2003; 1: 29–32.
22. Rathlev NK, Ulrich A, Shieh TC, Callum MG, Bernstein E, D'Onofrio G. Etiology and weekly occurrence of alcohol-related seizures. *Acad Emerg Med*, 2002; 9(8): 824–828.

Článek doručení redakci: 22. 5. 2012

Článek přijat k publikaci: 24. 7. 2012

MUDr. Ivana Tyrliková
Centrum pro epilepsie Brno,
I. neurologická klinika LF MU
a FN u sv. Anny, Brno
Pekařská 53, 656 91 Brno
ivana.tyrlikova@fnusa.cz

