

Epilepsie po cévní mozkové příhodě

MUDr. Eva Zatloukalová

I. neurologická klinika Fakultní nemocnice u sv. Anny a LF MU Brno

Mezinárodní centrum klinického výzkumu (ICRC) Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Jak diagnostikovat epilepsii po cévní mozkové příhodě? Jaká jsou rizika jejího rozvoje? A konečně kdy, jak a čím tuto epilepsii léčit a na co si dát při léčbě pozor?

Bez znalostí odpovědí na tyto otázky nelze toto onemocnění s narůstající prevalencí efektivně léčit. Nevhodná diagnostika a léčba naopak může vést ke stigmatizaci pacientů a k závažným nežádoucím účinkům. Odpovědět na tyto a mnohé další otázky si dává za úkol tento přehled týkající se onemocnění, které přináší pacientům mnohá rizika.

Klíčová slova: epilepsie po CMP, akutní symptomatický záchvat, neprovokovaný záchvat, protizáchvatová medikace, kontinuální EEG.

Post-stroke epilepsy

How should be the post-stroke epilepsy diagnosed? What are the risks of developing this condition after the stroke? And finally, how should we treat this condition and what are the tricky aspects of it?

Without this knowledge, it is impossible to treat post-stroke epilepsy effectively. Inappropriate treatment can bring unnecessary patient stigmatization and serious side effects.

This review aims to provide answers to these questions connected to the disease with raising prevalence bringing many risk to the patients.

Key words: post-stroke epilepsy, acute symptomatic seizure, unprovoked seizure, antiseizure medication, continuous EEG.

Narůstající prevalence cerebrovaskulárních onemocnění ve stárnoucí populaci nevyhnutelně vede i ke zvýšenému výskytu epilepsie po cévních mozkových příhodách (CMP). Zároveň jde o specifickou skupinu pacientů s epilepsií s ohledem na prognózu, komorbiditu, a také toleranci a efektivitu protizáchvatové medikace. CMP jsou častou příčinou epilepsie zejména u lidí starších 60 let (Forsgren et al., 2005).

Záchvaty vznikající po CMP dělíme na základě časového hlediska na akutní symptomatické (ASS) a pozdní neprovokované záchvaty. Bylo totiž zjištěno, že se riziko rozvoje epilepsie při záchvatech objevujících se v prvních sedmi dnech po CMP pohybuje v následujících 10 letech kolem 33 % (95% konfidenční interval [CI]: 20,7–49,9) (Hesdorffer et al., 2009).

Zatímco záchvaty objevující se v týdenním odstupu po CMP již přinášejí riziko rozvoje epilepsie v následujících 10 letech 71,5 % (95% CI: 59,7–81,9) (Hesdorffer et al., 2009). Diagnózu epilepsie lze stanovit pouze v případech pozdních neprovokovaných záchvatů, protože je splněna současná definice epilepsie (minimálně 1 neprovokovaný záchvat s rizikem opakování v následujících deseti letech vyšším než 60 %) (Fisher et al., 2014). Jediný epileptický záchvat s minimálním odstupem 7 dnů od cévní mozkové příhody tedy naplňuje definici epilepsie po CMP (PSE).

Etiopatogeneze

Úvahy stran časového rozlišení jsou také úzce spjaty s etiopatogenezí. V případě ASS lze za hlavní kauzální faktor považovat akutní

poškození mozkové tkáně s řadou faktorů, které jsou do určité míry reverzibilní, jako je hypoxie, metabolická dysfunkce, excitotoxicita při zvýšeně uvolňovaném glutamátu či dysfunkce hemato-likvorové bariéry. Určitou roli nicméně pravděpodobně hraje i narušení systémové homeostázy s dysbalancí elektrolytů, porucha aciodobazické rovnováhy či hyperglykemie (Tanaka et al., 2017).

Na druhé straně u neprovokovaných záchvatů vznikajících po odeznění akutní fáze se již předpokládá strukturální alterace neuronálních sítí zvyšující excitabilitu, která vede ke vzniku opakovaných spontánních záchvatů. Za hlavní strukturální změny jsou v tomto smyslu považovány tvorba gliotické jizvy, deafferentace neuronů, selektivní ztráta určitých skupin neuronů a kolaterální vět-



MUDr. Eva Zatloukalová

I. neurologická klinika Fakultní nemocnice u sv. Anny a LF MU Brno
peslovaeva@gmail.com

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(4):268-273

Článek přijat redakcí: 8. 2. 2023

Článek přijat k publikaci: 27. 3. 2023

vení. V případě hCMP jsou za hlavní faktory vedoucí ke zvýšené neuronální excitabilitě považovány přítomné rozpadové produkty hemoglobinu, ferritin a hemosiderin (Trinka et Brigo, 2014).

Přesné časové rozlišení je nicméně z etiopatogenetického hlediska do jisté míry arbitrární a stran hranice nepanuje jednotný názor. Většina autorů se přiklání k 7 dnům (Hesdorffer et al., 2009; Beghi et al., 2010; Holtkamp et al., 2017; Galovic et al., 2021). Starší práce pak obhajují delší časové okno – 14 dní (Camilo et Goldstein, 2004).

Incidence

Incidence ASS se při 7denním časovém okně pohybuje od 3 do 6 % u ischemických CMP (iCMP), v případě hemoragických CMP (hCMP) je prevalence o něco vyšší – mezi 10 a 16 % (Labovitz, Hauser et Sacco, 2001; Beghi et al., 2011; Guo et al., 2015; Serafini et al., 2015). V téměř 80 % procentech případů dochází k výskytu ASS v prvních 24 hodinách od vzniku CMP (So et al., 1996).

Publikovaná data o incidenci epilepsie po CMP se různí. Rozdíly jsou dány především druhem studie. Velké datové soubory z národních registrů jako například ze Švédska a Finska uvádějí kumulativní incidenci 6,7 % po iCMP a 12–13,5 % po hCMP při sledování 5 let s mediánem výskytu prvního záchvatu 1 rok (Zelano et al., 2016; Lahti et al., 2017). Studie z velkých univerzitních nemocnic, kde se koncentrují pacienti s okluzí velké tepny a též pacienti mladšího věku uvádějí incidenci o něco vyšší. Studie z Mayo Clinic v Minnesotě zaznamenala kumulativní incidenci rozvoje PSE 3,0 % v prvním roce po CMP, 4,7 % ve 2 letech, 7,4 % v 5 letech, a 8,9 % v 10 letech (So et al., 1996). Jiná rozsáhlá studie z fakultní nemocnice v Münsteru v Německu dospěla při mediánu sledování 30 měsíců ke kumulativní incidenci u iCMP 11,6 % (roční riziko 4,6 %), u hCMP 14,3 % a u trombózy sinu dokonce 16,3 % (Conrad et al., 2013).

Tomuto trendu odpovídá i lokální studie z ČR. Janský a kolektiv studovali relativně velký vzorek pacientů po ischemické supratentoriálně lokalizované CMP ze dvou komplexních cerebrovaskulárních center v ČR a Rakousku a identifikovali incidenci PSE 7,6 % při mediánu sledování 3,3 roky (Janský et al., 2020).

Rizikové faktory výskytu ASS a/nebo rozvoje epilepsie po CMP

Vyšší riziko rozvoje ASS je spojeno s hCMP, kortikální lokalizací CMP, ale například i s hypotermií (Beghi et al., 2011; Serafini et al., 2015).

Jako hlavní rizikové faktory PSE byly různými studiemi identifikovány hemoragie (ať již primární krvácení, či hemoragická transformace ischemické tkáně), kortikální lokalizace infarktu, mladší věk, vyšší NIHSS skóre, anamnéza akutních symptomatických záchvatů a koagulopatie (Jung et al., 2012; Conrad et al., 2013; Graham et al., 2013; Zelano et al., 2016). Vaskulární a metabolické faktory samotné nebyly s vyšším rizikem rozvoje PSE asociovány (Conrad et al., 2013).

Na základě těchto zjištění byl zkonstruován prognostický nástroj SeLECT (Galovic et al., 2018). Tento nástroj je zacílen na iCMP a po vložení 5 parametrů (tíže CMP, přítomnosti omezení velkých tepen, anamnéza ASS, kortikální lokalizace léze, postižení povodí střední mozkové tepny) získáme skóre, s jehož nárůstem stoupá riziko PSE a nejvyšší dosažitelné skóre (9 bodů) indikuje > 80% riziko rozvoje epilepsie v následujících 5 letech. Mobilní aplikace 'SeLECT score' je k dispozici na Apple AppStore a Google Play Store. Tento nástroj byl s uspokojivým efektem zkoumán i na naší populaci (Janský et al., 2020).

Obdobný nástroj existuje i pro hCMP pod zkratkou CAVE (Haapaniemi et al., 2014). Který kromě kortikální lokalizace a anamnézy ASS zohledňuje také věk pacienta a objem intracerebrálního hematomu. Nejvyšší skóre (4 body) indikuje 46% riziko rozvoje PSE.

Zobrazovací metody

Zobrazovací metodu umožňující znázornit proces epileptogeneze bohužel stále k dispozici nemáme. Důležitou roli nicméně zobrazovací

metody hrají jak v diagnostice CMP, tak ve stanovení rizika rozvoje PSE. Největší riziko přináší léze postihující kortex oproti subkortikálním lézím, které s vyšším rizikem spojeny nejsou (Bentes, Pimentel et Ferro, 2001). V rámci kortexu se pak výše rizika odvíjí od velikosti léze (například léze o objemu větším než 70 ml má již riziko zvýšeno 4x) (Wagner et al., 2011) a lokalizace, přičemž s největším rizikem se pojí léze v teritoriu arteria cerebri media (Okuda et al., 2012).

EEG

Elektroencefalografie (EEG) je pomocnou vyšetřovací metodou, která může pomoci k odlišení příčiny časově limitovaných neurologických příznaků (např. TIA versus epileptický záchvat).

EEG v akutní fázi CMP může zachytit přítomnost abnormní aktivity, která je korelátem nekonvulzivního záchvatu nebo nekonvulzivního epileptického statu. Byl potvrzen rozdíl výtěžnosti standardního, rutinního EEG vyšetření a dlouhodobého EEG monitorování, event. video-EEG monitorování. Rutinní EEG dosahovalo v akutní fázi CMP, podle metaanalýzy portugalských kolegů, kumulativní prevalence interiktální epileptiformní aktivity u 8 % vyšetření a iktální aktivity (elektrografických záchvatů) u 7 % záznamů (Bentes et al., 2017).

Studie Carly Bentes a kolektivu hodnotila výtěžnost video-EEG monitorace v prvních 72 hodinách po CMP v přední mozkové cirkulaci a zjistila zachycení záchvatů u 14,6 % pacientů, z toho u 2,6 % byla naplněna kritéria pro nekonvulzivní status. Důležitým zjištěním bylo, že téměř čtvrtina zjištěných záchvatů (22,7 %) byla pouze elektrografických (Bentes et al., 2017). Studie belgických autorů zkoumala kontinuální 24hodinové EEG záznamy pacientů akutně přijatých pro iCMP, u kterých docházelo k progresi neuro-

Tab. 1. Hlavní indikace ke kontinuálnímu EEG monitorování u pacientů v akutní fázi CMP k identifikaci nekonvulzivních záchvatů a nekonvulzivních epileptických statů (adaptováno z Herman et al., 2015)

Kontinuální EEG monitorování je doporučeno v akutní fázi CMP u pacientů s:
■ perzistujícím alterovaným stavem vědomí po proběhlém generalizovaném konvulzivním epileptickém statu či klinicky patrných záchvatech. ■ abnormálním nebo fluktuujícím stavem vědomí nebo jeho nevysvětlitelnou alterací. ■ rutinním EEG s generalizovanými, lateralizovanými či bilaterálními nezávislými periodickými výboji. ■ klinickými paroxysmálními projevy suspektními ze záchvatů k rozlišení, zda se jedná o iktální projev.
Současná videomonitorace je doporučena ke zhodnocení klinických projevů a posouzení, zda jsou elektrografické záchvaty doprovázeny klinickými změnami.
Kontinuální EEG monitorování by mělo být zahájeno, pokud je podezření na nekonvulzivní záchvaty, neprodlené. Je doporučeno minimálně 24hodinové kontinuální monitorování, ačkoli konkrétní trvání je třeba přizpůsobit situaci. U komatózních či farmakologicky sedovaných pacientů či v případě přítomných periodických výbojů je doporučeno monitorování po dobu minimálně 48 hodin.

logického deficitu bez jasné příčiny. Vzorec odpovídající nekonvulzivnímu epileptickému záchvatu či statu byl zaznamenán u 12 % pacientů. U dalších 38 % pak byla zaznamenána interiktální epileptiformní abnormalita (Scoppettuolo et al., 2019).

Tato data upozornila na riziko podhodnocení nekonvulzivních akutních symptomatických záchvatů bez EEG vyšetření. Kdy není dostatečné standardní, rutinní EEG a je třeba provést vyšetření dlouhodobé? Doporučení stran provádění kontinuálního EEG vyšetření je uvedené v tabulce 1.

U pacientů s PSE nacházíme v EEG obvykle regionální či multiregionální zpomalení, typicky s normálním posteriorním alfa rytmem (Mecarelli, 2019). Je-li zaznamenána epileptiformní abnormalita, jedná se obvykle o ostré vlny, v části případů s kvaziperiodickým opakováním, které bývá spojeno s rozsáhlejšími cerebrovaskulárními lézemi (Mecarelli, 2019).

Léčba ASS

V případě akutních symptomatických záchvatů není zavedení trvalé protizáchvatové léčby indikováno. Při zvažování krátkodobé léčby je třeba zohlednit několik faktů:

1. iktální i interiktální epileptiformní aktivita v EEG je spojena se zhoršením neurologického stavu (Scoppettuolo et al., 2019)
2. nejen záchvaty, ale i vzorce interiktálně-iktálního kontinua jsou v akutní fázi po CMP spojeny se zvýšenými metabolickými nároky a hypoxií mozkové tkáně (Witsch et al., 2017)
3. akutní symptomatické záchvaty jsou spojeny s nárůstem mortality v prvních 30 dnech po CMP, delším trváním hospitalizace a větším stupněm disability při dimisi (Hesdorffer et al., 2009; Burneo et al., 2010; Huang et al., 2014)
4. léčba ASS za pomoci protizáchvatové medikace je pouze terapií symptomatickou nesnižující riziko rozvoje PSE (Gilad et al., 2001; Sheth et al., 2015) a jejím dlouhodobým podáváním bychom nežádoucím účinkům vystavovali pacienty, kteří epilepsii nemají

Při úvahách o zahájení léčby je v první řadě důležité ovlivnit rizikové faktory, jako je iontová dysbalance, poruchy acidobazické rovnováhy a hyperglykemie. S protizáchva-

tovou medikací neotálíme u epileptického statu. Krátkodobé podávání ASM může být indikováno u stavů snížené mozkové perfuze, jako jsou iCMP s hemodynamicky signifikantní stenózou magistralních mozkových tepen (MMT), mozkový edém anebo vazospazmy u subarachnoidálního krvácení, pokud dojde k ASS, jehož opakování by dále zvyšovalo metabolické nároky mozkové tkáně.

Co se týká profylaktického podávání ASM, není podle současných doporučení European Stroke Organisation doporučeno podávání protizáchvatové medikace v rámci primární či sekundární prevence ASS ani primární prevence PSE. Dle těchto doporučení lze za hraniční považovat krátkodobou profylaktickou léčbu po ASS u vysoce rizikové hCMP za předpokladu naplnění dalších proměnných (věk < 65 let, kortikální lokalizace a objem hematomu > 10 ml) (Holtkamp et al., 2017).

V případě, že již ASM terapie byla po ASS z jakéhokoliv důvodu zahájena, je doporučení na úrovni expert opinion zahájit její postupné vysazení v intervalu 1 týdne až 3 měsíců po CMP se zvažováním kontrolního EEG vyšetření po úplném vysazení (Galovic et al., 2021; Mauritz et al., 2022).

Ovlivnění epileptogeneze

Navzdory slibným výsledkům animálních experimentálních studií na poli epileptogeneze nebylo v humánních studiích antiepileptogenní působení žádné ze studovaným ASM potvrzeno (Trinka et Brigo, 2014). Jedním z důvodů je relativně nízká incidence vaskulární epilepsie, při které je i k prokázání malého rozdílu nutný velký vzorek pacientů. Právě k takovýmto výzkumům by mohlo v budoucnu pomoci využití nástrojů, jako je SeLECT k selekci populace v riziku se zmenšením velikosti zkoumaných kohort.

Jediné léčivo, které v prospektivních studiích ukazuje potenciál k určité redukci rizika rozvoje záchvatů, jsou statiny, a to jak v případě ASS při užívání v akutní fázi po CMP (Guo et al., 2015), tak PSE při dlouhodobém užívání adekvátní dávky statinu (konkrétně simvastatinu 40 mg/den) po CMP (Vitturi et Gagliardi, 2020). Mechanismus tohoto působení statinů nebyl dosud uspokojivě vysvětlen a nelze vyloučit ani vliv mnoha dalších faktorů, takže jeho správnost bude nutné ověřit v dalších prospektivních studiích.

Léčba PSE

Epilepsie po CMP signifikantně zvyšuje mortalitu pacientů bez ohledu na věk, komorbiditu a závažnost CMP (Zelano et al., 2016), dále jsou pacienti ohroženi úrazy a omezením soběstačnosti. Zahájení terapie i výběr protizáchvatového léku je třeba individualizovat, a kromě efektivity zohlednit i věk pacienta, jeho komorbiditu a další užívanou medikaci.

Metanalýzy neprokazují signifikantní rozdíly v efektivitě léčby PSE mezi běžně užívanými ASM (zkoumán byl levetiracetam, lamotrigin, karbamazepin, gabapentin, fenobarbital) (Wang et al., 2017; Brigo et al., 2018), zaznamenány byly pouze rozdíly v tolerabilitě, kdy levetiracetam a lamotrigin byly tolerovány lépe než karbamazepin (Brigo et al., 2018).

Již ze samotného názvu je patrné, že má pacient s PSE minimálně jednu komorbiditu – kardiovaskulární onemocnění a užívá antiagregační či antikoagulační terapii a hypolipidemikum. K tomu připočteme, že se pravděpodobně jedná o pacienta staršího 60 let s k věku náležitými změnami metabolismu (především ledvinových a jaterních funkcí) a reziduálním neurologickým deficitem. Ideální protizáchvatová medikace by tedy měla mít negativní kardiovaskulární efekt, nízký interakční potenciál, měla by být dobře tolerována i pacienty s poruchou funkce jater a ledvin a v neposlední řadě by měla být snadno užitelná.

V první řadě by neměla být podávána léčiva indukující cytochrom P450, především CYP3A4, jako je karbamazepin, fenytoin, fenobarbital a primidon, protože zvyšují sérové hladiny lipidů a interagují s léčivy metabolizovanými játry, jako je například u těchto pacientů často užívaný warfarin, rivaroxaban či apixaban (Galgani et al., 2018; Zelano et al., 2020). Nová ASM jako lamotrigin, lacosamid, zonisamid, levetiracetam a pregabalin se jeví stran interakcí s DOAC jako bezpečná (Galgani et al., 2018).

Vzhledem k faktu, že nárůst hmotnosti a obezita jsou spojeny s rozvojem metabolického syndromu a progresí hypertenze a aterosklerotických změn, je také třeba zvažovat, zda je vhodné nasadit ASM způsobující nárůst hmotnosti, jako je valproát, karbamazepin, fenytoin, gabapentin a pregabalin (Verrotti et al., 2010; Katsiki, Mikhailidis et Nair, 2014). Na druhé straně užívání lamotriginu a levetiracetamu se s nárůstem váhy

INZERCE

nepojí (Biton, 2003; Zeng et al., 2010) a léky jako je topiramát a zonisamid jsou dokonce spojovány s hmotnostním úbytkem (Apovian et Aronne, 2013; Janousek et al., 2013).

Mezi časné markery mozkového poškození aterosklerózou patří mimo jiné ztlustění arteriální stěny karotid (intima-media thickness), nárůst toho parametru je spojován s užíváním některých starších ASM, jako je karbamazepin, valproát či fenytoin (Chuang et al., 2012; Talaat et al., 2015). Novější ASM, jako je lamotrigin, na tento parametr vliv nemá (Chuang et al., 2012; Yiş et Doğan, 2012). Dalším parametrem, do kterého může ASM léčba zasáhnout, je hladina homocysteinu, přičemž hyperhomocysteinémie je nezávislým rizikovým faktorem pro rozvoj CMP (Ashjzadeh, Fathi et Shariat, 2013). Topiramát, karbamazepin a fenobarbital byly asociovány se zvýšenou sérovou hladinou homocysteinu, naopak levetiracetam a lamotrigin užívané

v monoterapii byly asociovány s jeho normální hladinou (Belcastro et al., 2010).

I když může tento výčet nevhodných ASM znít poněkud beznadějně, observační studie potvrdily, že epilepsie po CMP jsou farmakosenzitivní a 80 % pacientů dosahuje při vhodné zvolené monoterapii bezzáchvatovosti do 1 roku od zahájení léčby (Alvarez-Sabín et al., 2002; Belcastro et al., 2008; Kutlu et al., 2008).

Ukončení terapie

Rozhodnutí má být individualizované s přihlédnutím ke komplexnímu zhodnocení rizika relapsu záchvatů a k preferencím pacienta. Riziko relapsu se snižuje v odstupu 2 let od posledního záchvatu (Lamberink et al., 2017).

Závěr

Epilepsie po CMP je jednotka s narůstající prevalencí vyžadující naši zvýšenou pozornost. Je třeba znát rizika jejího rozvoje

u daného pacienta s CMP a správně ji diagnostikovat.

Stěžejní je rozpoznat jak akutní symptomatické, tak neprovokované záchvaty. Rutinní či kontinuální EEG vyšetření je nutno indikovat včas a pokud nutno i opakovaně. V případě akutních symptomatických záchvatů by pacienti neměli být ponecháni s diagnózou epilepsie a vystaveni riziku stigmatizace a nežádoucích účinků protizáchvatové medikace. Při diagnostikování epilepsie po CMP si musíme být vědomi specifík tohoto onemocnění i pacientů, včetně četných komorbidit, specifické tolerance protizáchvatové medikace a vysokého rizika potenciálně ohrožujících interakcí.

Vznik článku byl podpořen projektem

č. LX22NPO5107 (MŠMT):

Financováno Evropskou unií –
Next Generation EU.

LITERATURA

1. Alvarez-Sabín J, Montaner J, Padró L, et al. Gabapentin in late-onset poststroke seizures. *Neurology*. 2002;59(12):1991-1993. Available from: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000038388.57824.b6>.
2. Apovian CM, Aronne LJ. Zonisamide for weight reduction in obese adults. *JAMA*. 2013;310(6):637-638. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.101049>.
3. Ashjzadeh N, Fathi M, Shariat A. Evaluation of Homocysteine Level as a Risk Factor among Patients with Ischemic Stroke and Its Subtypes. *Iranian Journal of Medical Sciences*. 2013;38(3):233-239.
4. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. 2010;51(4):671-675. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02285.x>.
5. Beghi E, D'Alessandro R, Beretta S, et al. Incidence and predictors of acute symptomatic seizures after stroke. *Neurology*. 2011;77(20):1785-1793. Available from: <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182364878>.
6. Belcastro V, Costa C, Galleli F, et al. Levetiracetam in newly diagnosed late-onset post-stroke seizures: A prospective observational study. *Epilepsy Research*. 2008;82(2-3):223-226. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2008.08.008>.
7. Belcastro V, Striato P, Gorgone G, et al. Hyperhomocysteinemia in epileptic patients on new antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2010;51(2):274-279. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02303.x>.
8. Bentes C, Rodrigues FB, Sousa D, et al. Frequency of post-stroke electroencephalographic epileptiform activity – a systematic review and meta-analysis of observational studies. *European Stroke Journal*. 2017;24(4):361-368. Available from: <https://doi.org/10.1177/2396987317731004>.
9. Bentes C, Pimentel J, Ferro JM. Epileptic seizures following subcortical infarcts. *Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)*. 2001;12(4):331-334. Available from: <https://doi.org/10.1159/000047730>.
10. Biton V. Effect of antiepileptic drugs on bodyweight: overview and clinical implications for the treatment of epilepsy. *CNS drugs*. 2003;17(11):781-791. Available from: <https://doi.org/10.2165/00023210-200317110-00002>.
11. Brigo F, Lattanzi F, Zelano J, et al. Randomized controlled trials of antiepileptic drugs for the treatment of post-stroke sei-

- zures: A systematic review with network meta-analysis. *Seizure*. 2018;61:57-62. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.08.001>.
12. Burneo JG, Fang J, Saposnik G, et al. Impact of seizures on morbidity and mortality after stroke: a Canadian multi-centre cohort study. *European Journal of Neurology*. 2010;17(1):52-58. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02739.x>.
13. Camilo O, Goldstein LB. Seizures and epilepsy after ischemic stroke. *Stroke*. 2004;35(7):1769-1775. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.STR.00000130989.17100.96>.
14. Chuang YC, Chuang HY, Lin TK, et al. Effects of long-term antiepileptic drug monotherapy on vascular risk factors and atherosclerosis. *Epilepsia*. 2012;53(1):120-128. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03316.x>.
15. Conrad J, Pawlowski M, Dogan M, et al. Seizures after cerebrovascular events: risk factors and clinical features. *Seizure*. 2013;22(4):275-282. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.01.014>.
16. Fisher RS, Acevedo C, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-482. Available from: <https://doi.org/10.1111/epi.12550>.
17. Forsgren L, Beghi E, Qun A, et al. The epidemiology of epilepsy in Europe – a systematic review. *European Journal of Neurology*. 2005;12(4):245-253. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2004.00992.x>.
18. Galgani A, Palleria C, Iannone LF, et al. Pharmacokinetic Interactions of Clinical Interest Between Direct Oral Anticoagulants and Antiepileptic Drugs. *Frontiers in Neurology*. 2018;9:1067. Available from: <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.01067>.
19. Galovic M, Döhler N, Erdélyi-Canavese B, et al. Prediction of late seizures after ischaemic stroke with a novel prognostic model (the SeLECT score): a multivariable prediction model development and validation study. *The Lancet. Neurology*. 2018;17(2):143-152. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30404-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30404-0).
20. Galovic M, Ferreira-Atuesta C, Abreira L, et al. Seizures and Epilepsy After Stroke: Epidemiology, Biomarkers and Management. *Drugs & Aging*. 2021;38(4):285-299. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40266-021-00837-7>.
21. Gilad R, Lompe Y, Eschel Y, et al. Antiepileptic treatment in pa-

- tients with early postischemic stroke seizures: a retrospective study. *Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)*. 2001;12(1):39-43. Available from: <https://doi.org/10.1159/000047679>.
22. Graham NSN, Crichton S, Koubroumanidis M, et al. Incidence and associations of poststroke epilepsy: the prospective South London Stroke Register. *Stroke*. 2013;44(3):605-611. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.000220>.
23. Guo J, Guo J, Li J, et al. Statin treatment reduces the risk of poststroke seizures. *Neurology*. 2015;85(8):701-707. Available from: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001814>.
24. Haapaniemi E, Strbian D, Rossi C, et al. The CAVE score for predicting late seizures after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2014;45(7):1971-1976. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.004686>.
25. Herman ST, Abend NS, Bleck TP, et al. Consensus statement on continuous EEG in critically ill adults and children, part I: indications. *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society*. 2015;32(2):87-95. Available from: <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000166>.
26. Hesdorffer J, Barber A, Cascino GD, et al. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia*. 2009;50(5):1102-1108. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01945.x>.
27. Holtkamp M, Beghi E, Benninger F, et al. European Stroke Organisation guidelines for the management of post-stroke seizures and epilepsy. *European Stroke Journal*. 2017;22(2):103-115. Available from: <https://doi.org/10.1177/2396987317705536>.
28. Huang CW, Saposnik G, Fang J, et al. Influence of seizures on stroke outcomes: a large multicenter study. *Neurology*. 2014;82(9):768-776. Available from: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000166>.
29. Janousek J, Barber A, Goldman L, et al. Obesity in adults with epilepsy. *Epilepsy & Behavior: E & B*. 2013;28(3):391-394. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.05.012>.
30. Janský P, Růžicková T, Olšerová A, et al. Occurrence and risk factors of unprovoked epileptic seizures in ischaemic stroke patients. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2020;83(116(3)):278-284. Available from: <https://doi.org/10.14735/amcnsn2020278>.

31. Jung S, Schindler K, Findling O, et al. Adverse effect of early epileptic seizures in patients receiving endovascular therapy for acute stroke. *Stroke*. 2012;43(6):1584-1590. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.645358>.
32. Katsiki N, Mikhailidis DP, Nair Dr. The effects of antiepileptic drugs on vascular risk factors: a narrative review. *Seizure*. 2014;23(9):677-684. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2014.05.011>.
33. Kutlu G, Gomceli YB, Yasemin U, et al. Levetiracetam monotherapy for late poststroke seizures in the elderly. *Epilepsy & Behavior*. 2008;13(3):542-544. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.04.025>.
34. Labovitz DL, Hauser WA, Sacco RL. Prevalence and predictors of early seizure and status epilepticus after first stroke. *Neurology*. 2001;57(2):200-206. Available from: <https://doi.org/10.1212/wnl.57.2.200>.
35. Lahti AM, Saloheimo P, Huhtakangos J, et al. Poststroke epilepsy in long-term survivors of primary intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2017;88(23):2169-2175. Available from: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004009>.
36. Lamberink HJ, Otte WM, Geerts AT, et al. Individualised prediction model of seizure recurrence and long-term outcomes after withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *The Lancet. Neurology*. 2017;16(7):523-531. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30114-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30114-X).
37. Mauritz M, Hirsch JL, Camfield P, et al. Acute symptomatic seizures: an educational, evidence-based review. *Epileptic Disorders*. 2022;24(1):26-49. Available from: <https://doi.org/10.1684/epd.2021.1376>.
38. Mecarelli O. Clinical Electroencephalography. *Springer*. 2019.
39. Okuda S, Takano S, Ueno M, et al. Clinical features of late-onset poststroke seizures. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases: The Official Journal of National Stroke Association*. 2012;21(7):583-586. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.01.006>.
40. Scoppettuolo P, Gaspard N, Depondt C, et al. Epileptic activity in neurological deterioration after ischemic stroke, a continuous EEG study. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2019;130(12):2282-2286. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.09.005>.
41. Serafini A, Gigli GL, Gregoraci G, et al. Are Early Seizures Predictive of Epilepsy after a Stroke? Results of a Population-Based Study. *Neuroepidemiology*. 2015;45(1):50-58. Available from: <https://doi.org/10.1159/000382078>.
42. Sheth KN, Martini SR, Moomaw CHJ, et al. Prophylactic Antiepileptic Drug Use and Outcome in the Ethnic/Racial Variations of Intracerebral Hemorrhage Study. *Stroke*. 2015;46(12):3532-3535. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.010875>.
43. So EL, Annegers JF, Hauser WA, et al. Population-based study of seizure disorders after cerebral infarction. *Neurology*. 1996;46(2):350-355. Available from: <https://doi.org/10.1212/wnl.46.2.350>.
44. Talaat FM, Kamel T, Rabah AM, et al. Epilepsy and antiepileptic drugs: risk factors for atherosclerosis. *The International Journal of Neuroscience*. 2015;125(7):507-511. Available from: <https://doi.org/10.3109/00207454.2014.949704>.
45. Tanaka T, Ihara M. Post-stroke epilepsy. *Neurochemistry International*. 2017;107_219-228. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2017.02.002>.
46. Trinka E, Brigo F. Antiepileptogenesis in humans: disappointing clinical evidence and ways to move forward. *Current Opinion in Neurology*. 2014;27(2):227-235. Available from: <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000067>.
47. Verrotti A, Manco R, Agostinelli S, et al. The metabolic syndrome in overweight epileptic patients treated with valproic acid. *Epilepsia*. 2010;51(2):268-273. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02206.x>.
48. Vitturi BK, Gagliardi RJ. The influence of statins on the risk of post-stroke epilepsy. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2020;41(7):1851-1857. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04298-5>.
49. Wagner F, et al. Post-stroke epilepsy: does stroke volume matter? 2011:46-46.
50. Wang JZ, Manav VV, Saposnik G, et al. Incidence and management of seizures after ischemic stroke: Systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2017;89(12):1220-1228. Available from: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004407>.
51. Witsch J, Frey HP, Schmidt JM, et al. Electroencephalographic Periodic Discharges and Frequency-Dependent Brain Tissue Hypoxia in Acute Brain Injury. *JAMA Neurology*. 2017;74(3):301-309. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.5325>.
52. Yiş U, Doğan M. Effects of oxcarbazepine treatment on serum lipids and carotid intima media thickness in children. *Brain & Development*. 2012;34(3):185-188. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2011.05.009>.
53. Zelano J, Redfors P, Asberg S, et al. Association between poststroke epilepsy and death: A nationwide cohort study. *European Stroke Journal*. 2016;1(4):272-278. Available from: <https://doi.org/10.1177/2396987316669000>.
54. Zelano J, Holtkamp M, Agarwal N, et al. How to diagnose and treat post-stroke seizures and epilepsy. *Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal with Videotape*. 2010;22(3):252-263. Available from: <https://doi.org/10.1684/epd.2020.1159>.
55. Zeng K, Wang X, Xi Z, et al. Adverse effects of carbamazepine, phenytoin, valproate and lamotrigine monotherapy in epileptic adult Chinese patients. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2010;112(4):291-295. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2009.12.014>.