

Tab. 1. Přehled iniciální terapie

Typ benzodiazepinu	Doporučená dávka	Poznámka
<b>1. volba</b>		
<b>Intravenózní diazepam</b>	0,15–0,20 mg/kg maximálně 10 mg 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. Z tohoto vyplývá, že prakticky všichni dospělí pacienti by měli dostat dávku 10 mg.
<b>Intramuskulární midazolam</b>	10 mg při hmotnosti > 40 kg 5 mg při hmotnosti 13–40 kg Pouze jedna dávka.	
<b>Alternativy</b>		
<b>Rektální diazepam</b>	0,2–0,5 mg/kg, maximálně 20 mg Pouze jedna dávka.	Pacient s hmotností 50 kg by měl dostat 10–20 mg. Pacient s hmotností 75 kg by měl dostat 15–20 mg.
<b>Bukální midazolam</b>	10 mg při věku > 10 let Pouze jedna dávka.	
<b>Intravenózní fenobarbital</b>	15 mg/kg Pouze jedna dávka.	

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

	Nasyovací dávka (LD)	Rychlost podání	Udržovací dávka
Levetiracetam	60 mg/kg max. dávka 4,5 g	5 mg/kg/min možnost i. v. injekcí*	2 000–3 000 mg/den ve 2 dávkách 10–12 hodin po LD
Valproát	40 mg/kg max. dávka 3 g	5 mg/kg/min	2 000–2 400 mg/d ve 2 dávkách 6 hodin po LD
Fenytoin	20 mg/kg max. dávka 1,5 g	<b>50 mg/min!</b> nikoli v přepočtu na t. hm.	300–400 mg/d ve 2–3 dávkách 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 případě, 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 hematoikvorovou bariéru a takto prakticky ihned ovlivňují mozkovou aktivitu, kde působí na receptory pro gamma-amino-máselnou 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 (Allredge 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 záchvatu 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 nasyovací 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 nasyovací 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).