

ALKOHOL, DROGY A NIEKTORÉ INÉ PSYCHOTROPNÉ LÁTKY VO VZŤAHU K EPILEPSII

h. doc. MUDr. Vladimír Donáth, PhD.

Neurologické oddelenie, Nemocnica F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

Prehľadný článok prináša informáciu o vzťahoch medzi alkoholom a psychofarmakologicky pôsobiacimi látkami. Z hľadiska rizika spustenia epileptického záchvatu je alkohol najrizikovejší pri akútnej intoxikácii a pri jeho náhlom vysadení. Kokaín a aj heroín majú tiež prokonvulzívnu aktivitu. Vzťah kanabinoïdov a epilepsie je rozporný. Psychostimulancia spúšťajú epileptické záchvaty väčšinou len pri nadmernom dávkovaní. Vzhľadom k vysokej prevalencii epilepsie v populácii a zvyšujúcim sa počte závislých osôb sa problematika ich vzájomných vzťahov dostáva čoraz častejšie do popredia pozornosti v lekárskej praxi.

Kľúčové slová: epilepsia, alkohol, alkoholizmus, drogy, toxikománia.

ALCOHOL, DRUGS AND SOME OTHER PSYCHOTROPIC SUBSTANCES IN ASSOCIATION WITH EPILEPSY

The paper offers the informative review of relationship between alcohol and psychopharmacologically effective drugs. Regarding the risk of triggering an epileptic paroxysm, alcohol is the most dangerous during acute intoxication or sudden intake cessation. Cocaine and heroine possess proconvulsive activity as well. Association between cannabis and epilepsy is controversial. Stimulants trigger epileptic paroxysms mainly using excessive dosage. Due to high prevalence of epilepsy and rising numbers of drug addicts, questions regarding mutual relations have been attracting lots of medical attention recently.

Key words: epilepsy, alcohol, alcohol abuse, drugs, toxicomania.

Úvod

Epileptické záchvaty sa dajú pomerne jednoducho definovať ako intermitentné, stereotypné poruchy vedomia, správania, emócií, motorických a senzorických funkcií, ktorých pôvod spočíva v neuronálnych výbojoch. Komplikovanejši je už rozdiel medzi definíciou a klasifikáciou epilepsie a epileptických záchvatov. Klasifikácia epilepsie je veľmi dôležitá. Prechádza stálym vývojom a rekonštrukciou. Klasifikácia epileptických záchvatov berie do úvahy klinickú semiológiu epileptického záchvatu rovnako aj niektoré elektrofyziologické laboratorne nálezy. Klasifikácia epilepsií a epileptických syndrómov je komplexnejšou schémou. Kombinuje informácie, ktoré sa získali z klasifikácie záchvatov s dodatočnými klinickými údajmi o známej alebo predpokladanej etiológii a o vekovej viazanosti.

Z patofyziologického hľadiska sa predpokladá, že epileptické záchvaty sú výsledkom nerovnováhy medzi excitačným a inhibičným neurotransmiterovým systémom. Výsledkom je vznik agregátu, ktorý produkuje hypersynchrónne výboje. Rekurentné epileptické záchvaty môžu byť výsledkom porušenia interneuronálnych spojení, ku ktorým sa pridáva dysbalancia spomenutých dysfunkcií excitačných a inhibičných neurotransmiterov. Ich hlavnými predstaviteľmi sú aminokyseliny glutamát a gamaaminomaslová kyselina (1).

Užívanie psychotropných substancií má vzťah jednak k neurotransmiterovým mechanizmom epilepsie, ale aj k štruktúram, ktoré sú kritické v mechanizmoch epileptogenézy.

Alkohol

Vzťah epilepsie a alkoholu je komplikovaný. Z epidemiologického hľadiska je známe, že u pacientov s chronickým alkoholizmom je zvýšená prevalencia epileptických záchvatov. Na druhej strane v skupine pacientov s epilepsiou

je menšie riziko chronického alkoholizmu. Vysvetľuje sa to vplyvom inštrukcií od lekárov, pôsobenia patientskych organizácií a aj informáciami z letákov farmaceutických spoločností.

Alkohol (etanol) má podobný depresívny účinok na centrálny nervový systém (CNS) ako celkové anestetika. Pôsobenie alkoholu sa vysvetľuje zvýšením aktivity kyseliny gamaaminomaslovej (GABA) so stimuláciou GABA receptorov prostredníctvom Cl⁻ kanálov. Opakované vysadenie alkoholu v experimente spôsobuje kindling amygdaly (13). Akútne užitie alkoholu blokuje glutamát na N-methyl-d-aspartátových (NMDA) receptoroch. Prolongované užívanie alkoholu môže spôsobiť receptorovú supersenzitivitu a potencovať glutamátergnú excitačnú aktivitu so zvýšeným rizikom vystupňovania záchvatovej aktivity (14). Alkohol sa metabolizuje na acetaldehyd dvomi metabolickými cestami:

1. alkohol dehydrogenázou (AD)
2. mikrozomálnym alkohol oxidačným systémom (MEOS).

Acetaldehyd sa rozkladá na acetát aldehyd dehydrogenázou (ALDH). Pri chronickom užívaní alkoholu sa u časti pacientov zvyšuje ponuka dopamínu, čo by mohlo napomáhať spúšťaniu epileptických záchvatov a môže byť aj patogenetickým ohniskom pri vzniku alkoholických psychóz (7).

Akútne užitie alkoholu inhibuje systém MEOS. To spôsobuje kompetitívnu inhibíciu hepatálneho metabolizmu viacerých liekov. Z antiepileptík ide hlavne o karbamazepín (CBZ), fenytoín (PHT), primidon (PRM), valproát (VPA) a fenobarbital (PHB). V konečnom dôsledku sa sérová hladina týchto liekov zvyšuje.

Iná situácia vzniká pri chronickom užívaní alkoholu. Enzymatická indukcia spôsobí dvoj- až trojnásobné zvýšenie MEOS a relatívne malé zvýšenie iných monooxygenázových systémov. Indukcia hepatálneho systému zvyšuje metabolizmus etanolu aj ostatných antiepileptík. Kombinácia

chronického nadužívania alkoholu s aplikáciou antiepileptik môže zvýšiť klírens antiepileptik a tým znížiť ich sérové hladiny. Poškodenie pečene pri chronickom alkoholizme navyše spôsobuje hypoalbuminémiu, čo má za následok redukciiu proteínových väzobných miest pre väčšinu antiepileptik a tým aj ďalšie zníženie ich sérových hladín. Ide hlavne o antiepileptika s hepatálnym metabolizmom, ako sú benzodiazepíny, CBZ, PHT, topiramát, VPA, zonisamid a v menšej miere lamotrigín a PB. Pri hypoalbuminémii sa môže ľahko zvýšiť voľná frakcia PHT (4). Tabuľka 1 schematicky približuje problematiku sérových hladín antiepileptik vo vzťahu k užívaniu alkoholu.

Ak by sme predpokladali, že chronickí alkoholici s epilepsiou a hepatálnym poškodením pravidelne užívajú antiepileptika, potom by v týchto prípadoch bolo vhodné zvýšiť ich denné dávky (4).

U pacientov s epilepsiou, ktorí sú chronickí alkoholici, riziko záchvatov stúpa s opakovaným prerušovaním pitia, pretože dochádza k zvýšeniu metabolizmu antiepileptik, k následnému poklesu ich sérových hladín a potencovaniu záchvatového prahu. Na druhej strane epileptické záchvaty môžu vzniknúť aj u nealkoholikov pri excesívnom pití. Najrizikovejšiu situáciu spôsobí prudký pokles sérovej hladiny alkoholu, pričom celý problém sa potencuje depriváciou spánku (10).

Niektoré staršie štúdie nepotvrdili závažné zvýšenie frekvencie záchvatov po jednorázovom požití malého množstva alkoholu (5). Napriek tomu sa pacientom s epilepsiou striktne neodporúča konzumácia alkoholu. Tabuľka 2 ilustruje kombinácie vzťahov epilepsie u alkoholikov a alkoholizmu u epileptikov.

Kokaín

Mimo hrozby toxikománie sa užívanie kokaínu spája s rizikom kardiálnych arytmií, ischémie myokardu, myokarditídy, disekcie aorty, cerebrálnej vazokonstrikcie s výskytom epileptických záchvatov (8, 15).

Podľa štúdie závislých na kokaíne z 500 postihnutých 10% prekonallo epileptický záchvat a 3% mali status epilepticus (6). Epileptický záchvat sa pomerne často vysky-

Tabuľka 1. Sérové hladiny antiepileptik pri akútnom a chronickom užívaní alkoholu a vedľajšie účinky antiepileptik podobné ako intoxácia alkoholom

antiepileptika	sérové hladiny po užití alkoholu		vedľajšie účinky antiepileptik podobné ako intoxácia alkoholom
	akútne	chronické	
			ataxia, zmätenosť, závraty, nystagmus
BZD	↑	↑	ataxia, hmlisté videnie, závraty, vertigo nystagmus, nauzea
CBZ	↑	↓	agitácia, závraty, nauzea, vomitus
ETH	↑	↓	ataxia, nystagmus, sedácia
PRM	↑	↓	ataxia, nystagmus, sedácia vertigo, nauzea, vomitus
PB	↑	↓	ataxia, nystagmus, sedácia vertigo, nauzea, vomitus
PHE	↑	↓	ataxia, zmätenosť, únava, nystagmus
VPA	↑	↓	ataxia, sedácia, závraty, tremor, nauzea

Vysvetlivky: BZD – benzodiazepíny, CBZ – karbamazepín, ETH – ethosuxinimid, PRM – primidon, PB – fenobarbital, PHE – fenytoín, VPA – valproát

tuje aj pri prvom použití kokaínu. Najčastejšie ide o jediný paroxysmus, ale môže dôjsť aj k nahromadeniu záchvatov. Status epilepticus sa môže objaviť buď bezprostredne, alebo do dvoch hodín po požití, čo súvisí so sérovou hladinou kokaínu. Tehotné narkomanky sa vystavujú riziku predčasného pôrodu, alebo abrupcie placenty. Prenatálna expozícia kokaínom spôsobuje zvýšenú náchylnosť k výskytu epileptických záchvatov. Kombinácia užívania kokaínu s ďalšími substanciami zreteľne zvyšuje riziko záchvatov.

Epileptické záchvaty u kokaínovej závislosti mávajú najčastejšie izolovaný výskyt s prejavmi generalizovaných tonicko-klonických kŕčov bez závislosti na spôsobe požitia. S výnimkou status epilepticus, antikonvulzívna liečba väčšinou nie je potrebná.

Epileptogénna aktivita kokaínu sa vysvetľuje zvýšením účinku katecholamínových neurotransmiterov na blokádu spätného vychytávania (reuptake) dopamínových transportérov. To má za následok zvýšenie dopaminergnej a noradrenergnej stimulácie v kritických miestach mozgu (amygdala), ktoré sú významné aj v mechanizmoch epileptogenézy (2).

Kokaín blokuje spätné vychytávanie noradrenalinu aj serotonínu, čo pôsobí ako „kindling“ fenomén. V neurozobrazovacích štúdiách sa nadužívanie kokaínu spájalo s narušením cerebrálneho metabolizmu obzvlášť v temporálnych lalokoch (15).

Heroín

Užívanie heroínu sa spája s výskytom epileptických záchvatov. Heroín samotný má prokonvulzívny účinok. Pri jeho intravenóznom podaní sa dá počítať aj s komplikáciami. Tieto môžu zahŕňať infekčnú endokarditídu alebo HIV infekciu, ktorých prejavom môžu byť aj epileptické záchvaty. Záchvaty v súvislosti s užívaním heroínu môže spôsobiť aj konkurenčné nadužívanie alkoholu alebo iných rekreačných drog. Epileptické záchvaty sa vyskytnú tak

Tabuľka 2. Komplikácie alkoholizmu epilepsiou a epilepsie alkoholizmom

I. ALKOHOLIZMUS
A. Akútne cerebrálne alebo sekundárne cerebrálne postihnutie
1. Metabolické (hypoglykémia, hyponatremia, hypomagnezémia, urémia, hepatálna encefalopatia)
2. Toxické (kokaín, narkotika)
3. Infekcie (meningitis, encefalitis)
4. Trauma (subdurálny hematóm, subarachnoidálne krvácanie)
5. Konkordancia (CMP, TU, AVM)
B. Syndróm z prerušenia pitia (abstinečný)
C. Epilepsia (záchvaty počas prolongovanej abstinencie)
1. Symptomatický účinok ochorenia ako v IA
2. Koinkidencia symptomatickej epilepsie
3. Latentná epilepsia odhalená alkoholizmom
4. Epilepsia následkom neuronálneho postihnutia spôs. alkoholom?
5. Epilepsia ako prejav kindlingu, pri opak. abstinenc. záchvatoch?
II. EPILEPSIA
A. Alkoholizmus u pacientov s epilepsiou
B. Záchvaty provokované alkoholom u nealkoholických pacientov s epilepsiou
C. Latentná epilepsia odhalená alkoholom
D. Záchvaty indukované priamym efektom alkoholu

pri predávkovaní heroínom, ako pri jeho vysadení v rámci abstinénčného syndrómu (3).

Kanabinoidy

Marihuana je najčastejšie užívaná ilegálna droga. Fajčenie kanabisu produkuje 61 rôznych kanabinoïdov, avšak z epileptologického hľadiska je najdôležitejší 0-9-tetrahydrocannabinol (0-9-THC). Zasahuje do množstva neurotransmitterových systémov. Akceleruje syntézu a neuronálne vychytávanie noradrenalínu aj dopamínu. Inhibuje vychytávanie serotonínu, redukuje výboje acetylcholinových neurónov. V nízkych dávkach redukuje premenu GABA. Endogénny kanabinoïdny systém je funkčne spätý s dopamínovým systémom (napr. v bazálnych jadrách). Možno uvažovať, že jeho zmeny môžu spôsobiť zmeny v koncentrácii dopamínu, čo by zvýšilo riziko epileptického paroxyzmu.

Akútne užitie marihuany produkuje rôzne kognitívne a perceptívne a psychoaktívne účinky. Pozitronová emisná tomografia ukázala zvýšenie krvného prietoku v limbickom systéme a zníženie krvného prietoku v temporálnom neokortexe.

Kanabinoïdne receptory sa zistili v mozgovom kmeni, limbickej a neokortikálnej oblasti. Predpokladajú sa funkčné spojenia medzi kanabinoïdnými a NMDA receptormi. Kanabinoïdy v závislosti na dávke majú vplyv na talamokortikálne projekcie a CNS excitabilitu. Nízke dávky majú aktivačný a vysoké dávky inhibičný vplyv na elektrickú aktivitu (4).

Klinické skúsenosti s užívaním marihuany u epileptikov sú rozporné. Existujú popisy o antiepileptickom účinku kanabinoïdov, ale aj o vyprovokovaní záchvatov po ich užití. Populárna je tzv. Harlemská štúdia, podľa ktorej heroín zvyšuje riziko výskytu epilepsie, avšak marihuana má mať protektívny účinok pred výskytom epileptických záchvatov (12). Tieto výsledky vyžadujú overenie inými štúdiami.

Interpretácia údajov o vplyve kanabinoïdov na epileptické záchvaty u pacientov s epilepsiou je problematická. Problematiku komplikuje aj skúsenosť pravdepodobnosti súčasného požívania alkoholu, deprivácia spánku po užití drogy a nepravidelné užívanie antiepileptík.

Pri riešení odpovede na otázky pacientov ohľadom vplyvu marihuany na epilepsiu, odporúčame vychádzať zo skutočnosti, že ide o ilegálnu drogu a striktné vystríhame od jej skúšania.

Amfetamíny a príbuzné lieky

Skupina zahrnuje amfetamín, dextroamfetamín, metamfetamín a metylfenidát. Ide o sympatomimetika, ktoré stimulujú centrálny aj periférny nervový systém. Epileptické záchvaty sa pri aplikácii terapeutických dávok vyskytujú len raritne. Pokiaľ dôjde k ich výskytu, ide zväčša o prvú dávku. Epileptogénny účinok sa môže vyskytnúť pri vysokom dávkovaní a je sprostredkovaný stimuláciou NMDA receptormi a inhibíciou GABA receptorov.

Methylfenidát inhibuje metabolizmus niektorých anti-convulzív ako napr. fenobarbital, difenylhydantoin a primidon. Pokiaľ sa tieto antiepileptiká podávajú súčasne s metylfenidátom, odporúčame redukcii dennej dávky (15).

Extáza

Extáza, aj keď pôsobí stimulačne na CNS, zriedkavo priamo spôsobuje epileptické záchvaty. Problém môže vzniknúť u pacientov s epilepsiou v dôsledku porušenia životosprávy. Hyperaktivita väčšinou v nočných kluboch s následnou dehydratáciou vedie k nadmernému pitiu tekutín a až k intoxikácii vodou. Tento stav môže prívodiť sekundárne záchvaty.

Fencyklidín (PCP)

PCP si zasluhuje pozornosť pre svoju ľahkú dostupnosť a farmakologický efekt, ktorý je odlišný od halucinogénov a LSD. Vysoké dávky PCP spôsobujú halucinácie s hostilným a až útočným správaním. Pri náhlom vysadení sa môžu objaviť epileptické záchvaty, hnačky, piloerectia, bruxizmus a rôzne vokalizácie. Pri hodnotení 1 000 prípadov intoxikácie PCP sa zaznamenalo 26 generalizovaných konvulzívnych epileptických záchvatov a 5 prípadov status epilepticus (11).

LSD (diethylamid kyseliny lysergovej)

Halucinogénny účinok po LSD je variabilný aj u toho istého jedinca. LSD navodené stavy môžu imitovať psychické záchvaty, môžu mať rekurentný charakter a často sa spájajú s intenzívnym emocionálnym komponentom. Benzodiazepíny síce môžu byť účinné, avšak typické epileptické záchvaty sa v súvislosti s užitím LSD nevyskytujú (15).

Kofeín

Kofeín účinkuje ako mierne stimulans. Patrí k najpoužívanejším psychoaktívnym substanciam. Je súčasťou komerčne predávaných potravín, ale aj liekov. Vysoké dávky kofeínu môžu spôsobiť nauzeu, tremor, excitáciu a epileptické záchvaty. Podanie kofeínu intravenózne pred elektrokonvulzívnou liečbou predĺži trvanie záchvatu, ale neznižuje jeho prah (9, 15).

Konvulzívna aktivita kofeínu sa vysvetľuje antagonizujúcim vplyvom na adenosínové receptory. Iné vysvetlenie spočíva v priamom účinku na cerebrálnu vazokonstrikciu a následné zníženie cerebrálneho prietoku.

Záver

Súvislosť medzi nadmerným užívaním alkoholu, psychoaktívnych substanciam na jednej strane a zvýšenou prevalenciou epileptických záchvatov na druhej strane je dokázaná. Popísané substancie v závislosti na dávke sa podieľajú na schopnosti excitovať CNS takým spôsobom, ktorý môže mať za následok epileptické záchvaty. Z medicínskeho hľadiska je dôležité pravidelné kontrolovanie pacientov, u ktorých je kombinácia zvýšeného rizika výskytu epileptických pacientov. V špeciálnych prípadoch farmakokinetických interakcií sa odporúča

kontrolovanie sérových hladín antiepileptík a prípadne sa môže upraviť ich dávkovanie. Lekár však zostáva len v úlohe poradcu pacienta a jeho rodiny. Títo sa musia byť

podrobne inštruovať a pacient sa sám rozhodne, aké riziko je ochotný podstúpiť.

Literatúra

1. Engel J Jr, Dichter M, Schwartzkroin P. Basic mechanisms of human epilepsy. In: Engel J Jr, Pedley TA. (ed.) *Epilepsy: A comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997: 499–512.
2. Erdelberg E, Lesse H, Gault FL. Convulsant effects of cocaine. *Fed Proc* 1960; 20: 322.
3. Garcia PA, Alldredge BK. Drug-induced seizures. *Neurol Clin* 1994; 12: 85–99.
4. Gordon E, Devinsky O. Alcohol, Marijuana and Epilepsy. *Epilepsia*, 2001; 42: 1266–1272.
5. Hoppener RJ, Juyer A, van der Lugt PHM. Epilepsy and alcohol: The influence of social alcohol intake on seizures and treatment in epilepsy. *Epilepsia* 1983; 24: 459–452.
6. Choy-Kwong M, Lipton RB. Seizures in hospitalized cocaine users. *Neurology* 1989; 39: 425).
7. Kolibáš E, Novotný V. *Alkoholizmus a drogové závislosti*, Univerzita Komenského, Bratislava, 1996: 120 s.
8. Kramer LD Jr, Locke GE, Agusyemi A, Nelson L. Cocaine related seizures. *J Child Neurol* 1990; 5: 60–64.
9. Lurie SN, Coffey CE. Caffeine-modified electroconvulsive therapy in depressed patients with medical illness. *J Clin Psychiatry* 1990; 51: 154–157.
10. Mattson RH. Seizures associated with alcohol use and alcohol withdrawal. In: Browne TR, Feldman RG, eds. *Epilepsy. Diagnosis and Management*. Toronto: Little, Brown; 1983: 325–332.
11. McCarron MM, Schulze BW, Conder MC, Goetz WA. Acute phencyclidine intoxication: incidence of clinical finding in 1,000 cases. *Ann Emerg Med* 1981; 10: 237–242.
12. Ng SKC, Hauser WA, Brust JCM, Susser M. Illicit drug use and first onset seizures. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 47–57.
13. Ulrichsen J, Woldbye DP, Madsen TM, et al. Electrical amygdala kindling in alcohol-withdrawal kindled rats. *Alcohol Alcohol* 1998; 33: 244–254.
14. Tsai G, Gastrfriend DR, Coyle JT. The glutamatergic basis of human alcoholism. *Am. J. Psychiatry*, 1995; 152: 332–340.
15. Zagnoni PG, Albano C. Psychostimulants and Epilepsy. *Epilepsia*, 2002; 43 (Suppl. 2): 28–31.