

Valproaattimyrkytyksen aiheuttama aivoturvotus

Natriumvalproaatti on yleisesti käytetty epilepsialääke. Sillä on kuitenkin mahdollisia haittavaikutuksia, ja yliannoksena se on myrkyllinen aine. Kuvaamme potilastapauksen, jossa vakava natriumvalproaattimyrkytys hoitui tehohoidossa oireenmukaisen hoidon lisäksi hemodialyysillä ja levokarnitiinilla.

Natriumvalproaattia (jatkossa: valproaattia) käytetään epilepsialääkkeenä ja kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä mielialantasaajana (1, 2). Valproaattilääkityksen yleisimpiä haittavaikutuksia ovat painonnousu, vapina ja vatsavaivat. Harvinaisempia haittoja ovat väsymys, aivo-oireet (enkefalopatia), maksavaurio, haimatulehdus ja luuydinlama (3).

Yliannoksena valproaatti aiheuttaa annoksesta riippuen eriasteista keskushermostolamaa, aina syvään tajuttomuuteen ja hengityslamaan saakka. Myrkytyksissä esiintyy myös alhaista verenpainetta, haimatulehduksia, veren ammoniumpitoisuuden suurenemista, aineenvaihdunnallista asidoosia, luuytimen tuotantohäiriöitä ja aivoturvotusta (4).

MIRAS-taudissa (mitokondriaalinen resessiivinen ataksiasyndrooma), johon liittyy yleisesti epilepsia (yli 60 %:lla suomalaispotilaista), valproaatin käyttöön liittyy lähes poikkeuksetta äkillinen tai puoliäkillinen maksavaurio, joka voi johtaa kuolemaan ilman maksansiirtoa (5).

Oma potilas

Potilaamme on tapahtuma-aikaan hieman alle 30-vuotias paikallisalkuista, toissijaisesti yleistävää epilepsiaa sairastava mies, jolla ei ole muita perussairauksia. Säännöllisenä lääkityksenä hän on käyttänyt vuoden ajan valproaattia annoksella 500 mg kahdesti vuorokaudessa ja pysynyt lääkityksellään kohtauksettomana.

Potilas oli useamman päivän runsaan alkoholinkäytön jälkeen uhannut omaisilleen ottavansa yliannostuksen lääkkeitään. Potilaan veli ei seuraavana päivänä tavoittanut häntä puhelimitse ja pahaavaavista soitti hätänumeroon.

Sairaankuljetus löysi potilaan kotisohvaltaan tajuttomana. Potilas hengitti itse, ja veren happikylläisyys oli huoneilmalla 94 %, mutta puhuttelulle tai kivulle ei saatu minkäänlaisia reaktioita. Vieressään hänellä oli kaksi tyhjää sadan tabletin valproaattipakkausta ja puoliksi juotu litran vodkapullo. Suonihteyden avaamisen jälkeen potilaan hengitys turvattiin nieluputkella ja lisähapella ja hänet kuljetettiin keskussairaalaan.

Sairaalapäivystykseen saapuessa potilas oli syvästi tajuton (Glasgow Coma Scale -pisteet 3/15). Pupillit reagoivat symmetrisesti valoon. Plantaariheijasteet puolestaan olivat indifferentit. Valtimoverikaasuanalyysin perusteella potilas happeutui hyvin ja valtimoveren pH-arvo oli normaali. Vamman merkkejä tai viitteitä huumausaineiden suonensisäisestä käytöstä ei ollut nähtävissä. EKG:ssa todettiin sinustakykardia 98/min. Verenpaine oli 119/78 mmHg.

Laboratoriokokeissa poikkeavina löydöksinä todettiin plasman hypernatremia ja seerumin suuri valproaattipitoisuus. Tulovaiheen laboratoriokokeiden tulokset on esitetty **TAULUKOSSA**.

Pään tietokonetomografiassa ei todettu poikkeavaa (**KUVA 1A**), mutta keuhkokuiva herätti epäilyn aspiraatitosta. Tajuttomuuden todennäköisenä syynä pidettiin valproaatin aiheuttamaa myrkytystä. Potilas siirrettiin propofolisedaatioon ja hengityskoneeseen kytkettynä teho-osastolle.

TAULUKKO. Laboratoriokokeiden tulokset sairaalaan tullessa.

Hb	143 g/l
Leukosyytit	3,7 x 10 ⁹ /l
CRP	< 5 mg/l
Na	152 mmol/l
K	4,4 mmol/l
Kreatiniini	85 µmol/l
ALAT	32 U/l
GT	75 U/l
S-valproaatti	> 2080 µmol/l
U-huumeeseula	neg.



KUVA 1A. Sairaalaan tullessa otettu pään TT, jossa ei todettu poikkeavaa.



KUVA 1B. Kolmantena hoitovuorokautena otettu pään TT, jossa todetaan yleistynyt aivoturvotus.

Toisena tehohoitopäivänä aloitettiin sedaation purkurytykset. Tajunta ei palautunut, ja potilaan vasempaan yläraajaan ilmaantui nykyään. EEG-rekisteröinti osoitti oikean aivohemisfääriin keskialueelta alkavan yleistyvän epileptisen piikki-hidasaaltopurkauksen. Epileptisen aktiviteetin vuoksi propofolisedaatiota jatkettiin, ja potilaalle aloitettiin fosfenytoinilääkitys painonmukaisella kyllästysannoksella. Valproaattipitoisuus oli pienentynyt tavanomaiselle terapeuttiselle tasolle (398 µmol/l), joten valproaattilääkitystä jatkettiin suonensisäisesti kotilääkitystä vastaavalla annoksella. Aspiraaatiopneumoniaa hoidettiin kefuroksiimin ja metronidatsolin yhdistelmällä. Natriumtaso normalisoitui toisen hoitovuorokauden aikana.

Kolmantena tehohoitopäivänä sedaatio purettiin, mutta tajunnan taso ei kohentunut. EEG:ssä aivosähkötoiminta todettiin täysin isoelektriseksi eli laitteen rekisteröinti näytti suoraa viivaa (KUVA 2). EEG-laitteisto tarkistettiin ja todettiin asianmukaisesti toimivaksi. Pupillit olivat pistemäiset symmetrisesti, nukensilmäheijaste ja nieluheijaste tulivat vaimeina esiin. Jännevenytysheijasteet olivat vilkastuneet, eikä kipureaktioita saatu esiin. Uudessa pään tietokonetomografiassa todettiin molemmin puolin sekä iso- että pikkuaivojen alueella yleistynyt turvotus (KUVA 1B). Aiemmin iänmukaisina näkyneet aivokuoren poimut olivat hävinneet, aivokammiot olivat painuneet ja pikkuaivojen hernioituminen niskaukkoon oli uhkaamassa.

Myrkytystietokeskuksen puhelinkonsultaation jälkeen potilaalle aloitettiin hemodialyysi ja levokarnitiinihoito. Aivoturvotusta hillitsemään aloitettiin hypertoninen keittosuolahoito ja suonensisäinen deksametasoni. Kaiken kaikkiaan potilaan kokonaistilanne ja ennuste arvioitiin huonoksi. Yliopistosairaalan neurokirurgia konsultoituiin dekompressiivisen hemikraniektomian mahdollisuudesta, mutta neurokirurgi arvioi toimenpiteen turhaksi potilaan huonon kliinisen tilanteen vuok-

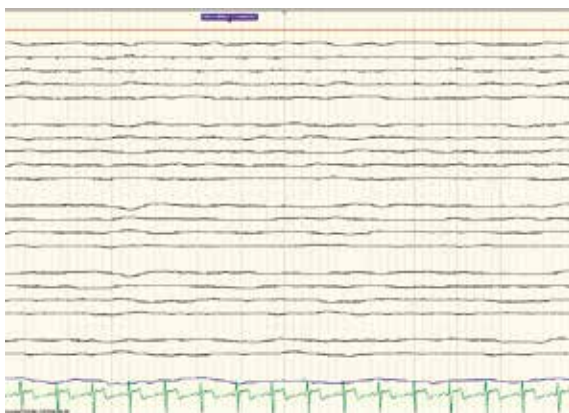
si. Mahdollisuutta kallonsisäisen paineen mittaukseen ei keskussairaalan teho-osastolla ollut.

Tehohoitoa kuitenkin jatkettiin. Viidentenä tehohoitopäivänä potilas alkoi sedaatiotauolla osoittaa toipumisen merkkejä. Pään TT uusittiin. Aivoturvotuksessa oli nähtävissä selkeää vähentymistä. Kuudentena tehohoitopäivänä potilas alkoi jo tuottaa puhetta, ja viikon tehohoidon jälkeen potilas siirtyi neurologian vuodeosastolle hyvävointisena. Neurologisessa tutkimuksessa ei enää todettu poikkeavia löydöksiä. EEG uusittiin, ja se oli normaali viikon kuluttua isoelektrisydestä. Potilas kotiutui hyvävointisena.

Kolme kuukautta kotiutumisen jälkeen tehtiin pään magneettikuvaus, jossa ei ollut osoitettavissa rakenteellisen aivovaurion merkkejä. Samoihin aikoihin tehdystä neuropsykologisesta tutkimuksesta ei todettu elimelliseen aivovaurioon sopivia löydöksiä. Kaksi vuotta myöhemmin seurantakäynnillä potilas kertoi olevansa ongelmitta työelämässä ja olevansa täysraitis. Vastaanotolla tarkistettu neurologinen status oli normaali. Epilepsia oli pysynyt valproaatilla edelleen kurissa.

Pohdinta

Valproaattimyrkytyksen hoitona on käytetty oireenmukaisen hoidon lisäksi hemodialyysiä, levokarnitiinia (karnitiinin aktiivista isomeeria) ja naloksonia (4, 6, 7). Valproaatti sitoutuu tavanomaisia hoitoannoksia käytettäessä 85–95-prosenttisesti plasman proteiineihin. Yliannostustilanteessa valproaatin proteiineihin sitoutuminen kuitenkin saturoituu ja vapaan valproaatin osuus lisääntyy. Hemodialyysillä voidaan tällöin merkittävästi tehos-



KUVA 2. Kolmantena hoitovuorokautena otettu EEG, jossa löydös on isoelektrinen.

taa valproaatin poistumista elimistöstä (6). Albumiinidialyysilla (MARS-hoito) voidaan poistaa albumiiniin sitoutuneita aineita kuten valproaattia (8).

Valproaatti metaboloituu maksassa glukuronidaation, mitokondriaalisen beetaoksidation ja solulimassa tapahtuvan omegaoksidation kautta. Karnitiini on beetaoksidation välttämätön kofaktori. Valproaatti vaikuttaa karnitiinin aineenvaihduntaan muun muassa estämällä sen synteesiä, ja pitkäaikainen tai suuriannoksinen valproaattilääkitys tyhjentää karnitiinivarastoja. Tällöin valproaatin metabolia siirtyy omegaoksidation suuntaan, ja sen toksisia metaboliitteja kertyy, mikä aiheuttaa muun muassa aivoturvotusta ja maksatoksisuutta (9). Tuoreimpien katsausartikkelien (7, 9) perusteella levokarnitiinin annosta saattaa olla hyötyä valproaattimyrkytyksessä. Haittaa siitä ei pitäisi olla.

Naloksonia on käytetty yksittäistapauksissa, mutta kunnollista näyttöä tämän hyödystä ei ole (4, 10).

Valproaatti häiritsee ammonium-ionien aineenvaihduntaa ja saattaa nostaa veren ammoniumpitoisuutta (11). Potilaamme NH_4 -arvo mitattiin ensimmäisen kerran viidentenä hoitopäivänä, jolloin se oli $84 \mu\text{mol/l}$ eli selvästi yli viitealueen (korkeintaan $50 \mu\text{mol/l}$). Arvo laski viitealueelle seitsemäntenä hoitopäivänä.

Hyperammonemiaan liittyy aivoturvotusta, joten se on todennäköisesti myös ollut osate-

niumpitoisuus olisikin pitänyt määrittää jo sairaalaan tulovaiheessa. Ammonium-ioneja voidaan poistaa hemodialyysillä (11), jota tulisi harkita vakavan valproaattimyrkytyksen hoidoksi jo varhaisessa vaiheessa. Myös vapaan valproaatin pitoisuuden määrittämisestä voi olla hyötyä, mutta tapauksessamme sitä ei määritetty.

Potilaallamme todettiin valproaattimyrkytyksen yhteydessä isoelektrinen, inaktiivinen EEG sekä aivoturvotus ja syvä tajuttomuus. Aivoturvotus eteni lähes aivojen tyräytymiseen. Konservatiivisella hoidolla aivoturvotus kuitenkin korjaantui ja toiminnallinen lopputuloksena oli erinomainen. Kirjallisuudesta löytyy omaa tapaustamme monessa tavoin vastaava ruotsalainen potilastapaus, jossa valproaattimyrkytykseen liittyi vakava aivoturvotus ja isoelektrinen EEG (12). Potilaan aivoturvotus hoitui neurotehohoitoyksikössä mannitoliboluksilla ja pentobarbitaali-infuusiolla. Hemodialyysia tai levokarnitiinia ei käytetty. Potilas toipui lähes oireettomaksi. Muissa potilastapauksissa aivoturvotus on saattanut johtaa kuolemaan tai pysyvään haittaan (13, 14).

Keskimmäisen aivovaltimon tukoksen aiheuttamassa laajassa aivoinfarktissa hemikraniektomia vähentää kuolleisuutta ja parantaa potilaiden ennustetta (15). Kirjallisuudesta löytyy tapausseleostuksia hemikraniektomian käytöstä muissa ei-traumaattisissa aivoturvotusta aiheuttavissa tilanteissa kuten myrkytyksissä. Käytäntö ei kuitenkaan ole vakiintunut, koska näyttö puuttuu.

Potilaamme ensimmäisessä EEG:ssä todettiin pitkäkö oikealta keskialueelta alkava, myöhemmin yleistävä epileptinen piikki-hidasaaltopurkaus. Edeltävästi aivosähkötoiminta oli hyvin vaimeaa, mutta purkaus kuitenkin kiistatta osoitti aivosolujen olevan toiminnassa ja ärtyviä. Merkillepantavaa oli, että purkauksen jälkeen EEG oli täysin inaktiivinen eikä purskeita ollut lainkaan nähtävissä. Kyseessä on tällöin ilmeisesti ollut valproaatin voimakkaasti EEG:a vaimentava vaikutus. Lääkeylliannostuksessa EEG:n ennustearvo ei ole sama kuin esimerkiksi anoksisen aivovaurion jälkeen, jolloin vastaava EEG-löydös olisi ollut erittäin huonon ennusteen merkki (16). EEG

onkin vain ennustearvion yksi osa, jonka varaan päätöksiä ei tule koskaan yksin perustaa.

Lopuksi

Potilastapauksemme korostaa EEG-löydöksen merkityksen tilannesidonnaisuutta ja kehottaa

jatkamaan myrkytyspotilaan tehohoitoa aivoturvotuksesta huolimatta herkästi, varsinkin jos kyseessä on valproaatti. Varhaiseen hemodialyysiin yhdistetystä oireenmukaisesta tehosta ja levokarnitiinista saattaa olla hyötyä vakavan valproaattimyrkytyksen hoidossa. ■

LAURI HURRI, LL, neurologiaan erikoistuva lääkäri
TYKS-Sapa-liikelaitos, kliinisen neurofysiologian palvelualue

JUSSI POSTI, LT, neurokirurgian erikoislääkäri
TYKS, neurotoimialue, neurokirurgia

JUHA MATTI SEPPÄ, LL, neurologian erikoislääkäri, ylilääkäri
Satakunnan keskussairaala, konservatiivinen tulosalue, neurologian yksikkö

ESA RAUHALA, LT, dosentti, kliinisen neurofysiologian erikoislääkäri, ylilääkäri
Satakunnan sairaanhoitopiiri, SataDiag, kliininen neurofysiologia

JUHA PUUSTINEN, LT, neurologian erikoislääkäri
TYKS, neurotoimialue, neurologia
Turun yliopisto, neurologia

SIDONNAISUUDET

Lauri Hurri: Koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Bayer, Biogen Idec, Boehringer Ingelheim, UCB Pharma)

Jussi Posti: Luentopalkkio (Boehringer-Ingelheim, Leiras Takeda Pharmaceuticals)

Juha Matti Seppä: Ei ilmoitusta sidonnaisuuksista

Esa Rauhala: Ei sidonnaisuuksia

Juha Puustinen: Asiantuntijapalkkio (PharmaQuest Ltd), luontopalkkio (Boehringer Ingelheim, Kankaanpään seudun muistiyhdistys, Lundbeck, Novartis, ProEdu, Professio, Suomen Muistiasiantuntijat, Varsinais-Suomen Muistiyhdistys), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Bayer, Biogen, Boehringer Ingelheim, Lundbeck, Novartis, Orion)

KIRJALLISUUTTA

1. Epilepsiat (aikuiset) [verkkodokumentti]. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Neurologinen Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2008 [päivitetty 3.2.2014] www.kaypahoito.fi.

2. Kaksisuuntainen mielialahäiriö [verkkodokumentti]. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Psykiatriyhdistys ry:n ja Suomen Nuorisopsykiatrisen yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2013 [päivitetty 19.6.2013]. www.kaypahoito.fi.

3. Keränen T, Bardy A. Epilepsia. Kirjassa: Neuvonen PJ, Himberg JJ, Huupponen R, Kivistö KT, Ylitalo P, toim. Kliininen farmakologia ja lääkehoito. Jyväskylä: Kandidaattikustannus Oy 2002, s. 487–504.

4. Sztajnkrzyer MD. Valproic acid toxicity: overview and management. J Toxicol Clin Toxicol 2002;40:789–801.

5. Hakonen AH, Isohanni P, Rantamäki M, ym. Mitokondriaalinen resessiivinen ataksiasyndrooma ja valproaattihoidon toksisuus. Duodecim 2010;126:1552–9.

6. Thanacoody RH. Extracorporeal elimination in acute valproic acid poisoning. Clin Toxicol (Phila) 2009;47:609–16.

7. Mock CM, Schwetschenau KH. Levocarnitine for valproic-acid-induced hyperammonemic encephalopathy. Am J Health Syst Pharm 2012;69:35–9.

8. Haapio M, Koivusalo AM, Mäkisalo H. Myrkytysten kehonulkoiset verenpuhdistusmenetelmät. Duodecim 2012;128:2157–65.

9. Lheureux PE, Hantson P. Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity. Clin Toxicol (Phila) 2009;47:101–11.

10. Thanacoody RH. Chronic valproic acid intoxication: reversal by naloxone. Emerg Med J 2007;24:677–8.

11. Clay AS, Hainline BE. Hyperammonemia in the ICU. Chest 2007;132:1368–78.

12. Marklund N, Enblad P, Ronne-Engström E. Neurointensive care management of raised intracranial pressure caused by severe valproic acid intoxication. Neurocrit Care 2007;7:160–4.

13. Camilleri C, Albertson T, Offerman S. Fatal cerebral edema after moderate valproic acid overdose. Ann Emerg Med 2005;45:337–8.

14. Rupasinghe J, Jasinarachchi M. Progressive encephalopathy with cerebral oedema and infarctions associated with valproate and diazepam overdose. J Clin Neurosci 2011;18:710–1.

15. Rahme R, Zuccarello M, Kleindorfer D, Adeoye OM, Ringer AJ. Decompressive hemicraniectomy for malignant middle cerebral artery territory infarction: is life worth living? J Neurosurg 2012;117:749–54.

16. Brenner RP. The interpretation of EEG in stupor and coma. Neurologist 2005; 11:271–84.

Summary

Cerebral oedema caused by sodium valproate

Sodium valproate is widely used as an antiepileptic drug. It has potential side effects and its overdose is toxic. We present a case where a sodium valproate intoxication with severe cerebral oedema was managed in the intensive care unit with hemodialysis, levocarnitine and supportive care.