

Uus teadusdoktor Aleksei Rakitin

VALPROAADI METABOOLSED EFEKTID EPILEPSIAGA PATSIENTIDEL AKUUTSE JA KROONILISE RAVI PUHUL

3. aprillil 2017 kaitses Aleksei Rakitin arstiteaduse filosoofia-doktori väitekirja „Valproaadi metaboolsed efektid epilepsiaga patsientidel akuutse ja kroonilise ravi puhul“ (*Metabolic effects of acute and chronic treatment with valproic acid in people with epilepsy*). Doktoritöö juhendajad olid dotsent Sulev Haldre TÜ kliinilise meditsiini instituudi närvikliinikust ning professor Sulev Kõks TÜ bio- ja siirdemeditsiini instituudist. Oponeeris professor Torbjörn Tomson Karolinska Ülikooli haiglast.

Valproaat on maailmas laialt kasutatav epileptiliste hoogude kontrollimiseks mõeldud ravim, mida eri hinnangutel kasutab iga päev rohkem kui üks miljon inimest. Üheks kõige sagedasemaks valproaadi kõrvaltoimeks peetakse kehakaalu tõusu. Sellega võivad sageli kaasned metaboolsed ja endokriinsed häired, mida on võimalik kirjeldada metaboolse sündroomi kontseptsiooniga. Vähesed uuringud, kus on kirjeldatud metaboolse sündroomi levimust ja riskitegureid valproaati tarvitavatel patsientidel, on andnud vastuolulisi tulemusi. Ei ole ka täpselt teada valproaadist tingitud kaalutõusu molekulaarsed mehhanismid.

Uuringu eesmärk oli hinnata metaboolse sündroomi ja selle komponentide levimust valproaati tarvitavatel epilepsiaga inimestel, võrrelda seda üldrahvastiku ja teist antikonvulsanti – karbamasepiini – tarvitavate patsientidega. Muu hulgas oli eesmärk ka iseloomustada veeni manustatava valproaadi akuutset mõju glükoosi kontsentratsioonile veres ning kirjeldada valproaadi kroonilise ravi toimet geeniekspressioonile esmaselt diagnoositud epilepsiaga patsientidel.

Uuringus leiti, et metaboolse sündroomi levimus valproaadi monoterapial olevatel patsientidel on 25,8%, mis oluliselt ei erine metaboolse sündroomi levimusest Eesti üldrahvastikus ja karbamasepiini tarvitavatel patsientidel. Samas on valproaati tarvitavatel naistel metaboolse sündroomi risk tendentsina suurem kui meestel. Seega, naistel, kellel juba enne ravi algust esineb suurem südame-veresoonkonnahäiguste risk, ei ole valproaadi kasutamine ekvivalentse alternatiivi olemasolu korral soovitatav.

Pikem valproaatravi kestus ja suurem annus suurendasid samuti metaboolse sündroomi riski. Üllatavalt vähene geenide transkriptsiooni aktivatsiooni tase meie



uuringus on tingitud tõenäoliselt sellest, et valproaadi annused olid suhteliselt väiksed. Järelikult on geenide muutunud ekspressiooniga seotud kõrvaltoimete tõenäosuse vähendamiseks soovitatav kasutada valproaati võimalikult väikeses annuses. Pärast valproaadi veenisisesi manustamist glükoositaluvuse testi käigus vähenes patsientidel glükoosi plasmakontsentratsioon. Valproaadi otsene hüpopüükeemiat tekitav toime ja sellega kaasnev võimalik söögiisu suurenemine võib seletada kaalumuutusi valproaati tarvitavatel patsientidel.

Töö tulemused annavad lisainfot valproaatraviga seotud riskide kohta ning aitavad ohutumalt kasutada seda tõhusat antikonvulsanti.