

Täiendavad võimalused epileptilise staatuse ravis

Svetlana Seeman – TÜ anestesioloogia ja intensiivravi kliinik

Võtmesõnad: valproehape (naatriumvalproaat), levetiratsetaam, epileptiline staatus

Naatriumvalproaat (VPA) manustatuna intravenoosselt on tõhus ja hästi talutav täiskasvanutel patsientidel igat liiki epileptilise staatuse (ES) ravis. Valproaadi kiire veenisisene manustamine on ohutu, mistõttu sobib seda kasutada ka omahingamisel patsientidele. Kõrvaltoimete madal tase, kiire terapeutilise kontsentratsiooni saavutamise ja stabiilne kliiniline efekt toetavad VPA kasutamist erakorralistes olukordades ning see on perspektiivne vahend ESi ravis. Enamikus ravijuhendites soovitatakse VPAd kasutada ESi ravis teise valiku preparaadina ja juhtudel, kui ravi fenütoiini või barbituraatidega on vastunäidustatud või tulemusteta.

Epileptilise staatuse all mõistetakse olukorda, kus patsiendil esinevad kestvad ja sagedasti korduvad kloonilis-tooniliste krampidega epileptilised hood. Mittekonvulsiivse epileptilise staatuse korral on häiritud patsiendi teadvus, kuid ei esine motoorseid sümptomeid.

Epileptiline staatus on eluohtlik seisund, mis nõuab kiiret meditsiinilist sekkumist, et vältida tüsistusi ja ära hoida süvenevat ajukahjustust. Epileptilise staatuse kupeeri-

miseks on esmavaliku preparaatideks intravenoosselt manustatavad bensodiasepiinid (disepaam midasolaam). Kui bensodiasepiinid osutavad ESi kupeerimiseks ebatõhusaks, manustatakse intravenoosselt fenütoiini, fosfenütoiini või valproaate.

VALPROEHAPE

Valproehappe (*Acidum valproicum*, naatriumvalproaat) keemiline valem on teada alates 1881. aastast ja seda kasutati laborites orgaanilise ainete lahustina. Aastal 1962 avastas prantslane Pierre Eymard kolleegidega juhuslikult valproehappe krambiastased omadused. Esimesed kliinilised uuringud naatriumvalproaadi kasutamisest krambiravimina avaldati 1964. aastal (1).

Tänapäeval on valproehappe (VPA) preparaadid peamiselt suu kaudu manustatavad ravimid (kapslid, tabletid, siirupid), mida tarvitatakse laialdaselt epilepsia, migreeni ja psühhiaatriliste häirete korral. Alates 1980. aastast on kasutusel ka intravenoosselt manustatav ravimivorm.

Valproaadid on efektiivsed kõigi epilepsia vormide puhul (konvulsiivsed generaliseeritud või partsiaalsed krambihood ja mittekonvulsiivsed hood) ning resistentse epileptilise staatuse (ES) kupeerimiseks, mis ei allu ravile bensodiasepiinide ja fenütoiiniga (2).

VALPROAADI MANUSTAMINE INTRAVENOOSSELT

Algselt soovitati VPAd veenisiselt manustada väikestes annustes aegamööda (20 mg/min) ning see piiras VPA kasutamist epileptilise

staatuse korral (3). Viimase 5 aasta jooksul on mitmed uuringud näidanud, et VPA annuses 20 kuni 60 mg/kg on ohutu ka kiirel (6 kuni 10 mg/kg/min) manustamisel ning väga tõhus krampide vastu ägedate korduvate krambiseeriade ja ESi korral täiskasvanutel ja lastel (3–6).

Esimene uuring, kus näidati, et VPA suure annuse (kuni 30 mg/kg) kiire manustamine (kuni 10 mg/kg/min) veeni on ESi korral ohutu ja hästi talutav, avaldati 2007. a (3).

Valproaadiga võib kiiresti saavutada (20 min jooksul) ja säilitada ravimi terapeutilise plasmakontsentratsiooni (50,0–100,0 µg/ml). Valproaadi intravenoossel manustamisel ilmneb lineaarne seos preparaadi doosi ja plasma kontsentratsiooni vahel: valproaadi doosi suurendamisel 1 mg/kg võrra suureneb tema kontsentratsioon 5 mg/l võrra (7).

Kõige sagedamini manustatakse VPAd intravenoosselt boolussüstina annuses 15 kuni 45 mg/kg (6 mg/kg/min) 5 minuti jooksul, millele järgneb püsiinfusioon 1 mg/kg tunnis, kuni saavutatakse valproaadi plasmakontsentratsioon 75 µg/ml. Ravimi edasine annustamine sõltub haige seisundist ja kliinilisest leiust (2).

VALPROEHAPPE KÕRVALTOIMED

Intravenoossel valproaadi manustamisel ei ole täheldatud märkimisväärset lokaalset ärritust süstekohas pärast preparaadi manustamist. Kohalikud reaktsioonid preparaadi süstekohas (valu, põletustunne ja/või paresteesiad) esinevad sagedamini (60,5%–1 juhtudest) preparaadi kiirel manustamisel, on kiiresti mööduvad ja haigele talutavad (3).

Kõik kliinilised uuringud ravimi kiire manustamise kohta on näidanud, et VPA on kiire infusiooni korral hästi talutav ja ohutu kardiovaskulaarsele süsteemile isegi eakatel patsientidel, kellel on kardiovaskulaarne puudulikkus või ebastabiilsus (8). Valproaadid ei mõjuta teadvust ega kutsu esile hingamise depressiooni, mistõttu on võimalik seda kasutada omahingamisel

olevale patsiendile (3). Mõnedel juhtudel on täheldatud ka sedatsiooni ja arteriaalset hüpotensiooni (2, 9). Kõige sagedamini põhjustas VPA kiire manustamine peeringlust, iiveldust ja oksendamist (4) ning 8% patsientidel leiti kerge maksaensüümide tõus veres (6).

Valproaadid võivad harva põhjustada koagulopaatiat, trombotsütopeeniat, trombotsüütide funktsioonihäireid. VPA harva esinevaid kõrvaltoimeid võivad olla ka lämmastikusisalduse suurenemine plasmas (hüperammonoemia), äge entsefalopaatia (2), parkinsonism, pankreatiit või maksakahjustus (2, 10).

NAATRIUMVALPROAAT VS FENÜTOIINI EPILEPTILISE STAATUSE RAVIS

Praeguseks on avaldatud üle 20 uuringu, kus on võrreldud fenütoiini (PHT) ja valproaadi (VPA) efektiivsust ESi ravis. Ainult ühe prospektiivse juhuslikustatud kliinilise uuringu VPA vs fenütoiini (PHT) tulemused näitavad, et VPA oli märgatavalt tõhusam kui PHT (79% vs 25%) ESi ravis (11).

Enamik uuringuid näitab, et VPA manustamine ES-patsientidel, kes ei reageerinud esimese valiku ravimitele (bensodiasepiinid), on niisama tõhus kui ravi fenütoiiniga (2, 6, 12). Kõrvaltoimed kahel preparaadil oluliselt ei erinenud (11, 12). Sama ajal on VPAd lihtne kasutada, see on paremini talutav (6, 11), mistõttu on sobiv kasutada refraktaarse ESi korral, eriti eakatele kardiovaskulaarse ebastabiilsusega patsientidele (2, 6).

Vajaduse korral võib valproaate edukalt kombineerida koos bensodiasepiinide, fenütoiini ja barbituraatidega, mis võimaldab kasutada nende preparaate suhteliselt väiksemaid annuseid, et vähendada kõrvaltoimete riski.

VPA KASUTAMINE ESIMISE VÕI TEISE VALIKU PREPARAADINA

Metaanüüsi alusel on andmed liiga piiratud, et soovitada VPAd kasutada

esimese valiku ravimina ESi korral: ravi on efektiivne 41,9%-l juhtudest (13), kuid teise valiku preparaadina tagab VPA ravi efektiivsuse 63–88%-l juhtudest (3, 12, 14, 15). VPA võib olla ka kolmanda või neljanda valiku ravim ESi korral, kui muud vahendid on ebatõhusad või vastunäidustatud (5).

Belgia ja Hispaania ESi ravijuhendites soovitatakse VPAd teise valiku preparaadina alternatiivina fenütoiinile (2). Itaalia ESi juhendi järgi soovitatakse VPAd juhtudel, kui fenütoiini või fenobarbitaali kasutamine on vastunäidustatud või tulemusteta (16). Samasugused soovitused on toodud Eesti epilepsia ravijuhendis. Norras ja Saksamaal soovitatakse VPAd kolmanda valiku ravimina täiskasvanutel generaliseerunud ESi korral (17).

Euroopa Neuroloogiaseltside Föderatsiooni (*European Federation of Neurological Societies*, EFNS) hinnangul tuleb valproehappe rolli ESi ravis veel uurida, praegu ei ole piisavalt põhjendatud andmeid selle eelistamiseks fenütoiinile (18).

UUE PÕLVKONNA ANTIKONVULSANT – LEVETIRATSETAAM

Viimastel aastatel on tähelepanu leidnud uue põlvkonna krambivastane ravim intrave-

noosseks manustamiseks – levetiratsetaam –, mis võeti 2006. a epilepsiahoogude raviks kasutusele patsientidel, kellel ei ole võimalik ravimeid suu kaudu manustada. Levetiratsetaami (LEV) turustatakse tablettidena, suukaudse lahuseana (100 mg/ml) ning kontsentraadina, millest valmistatakse infusioonilahus (100 mg/ml), mis manustatakse alati perifeersesse veeni. Soovitatav annus 1000–3000 mg päevas tuleb lahjendada 100 ml 0,9% NaCl või glükoosilahusega ja manustada 15–30 min jooksul (19).

LEV oli hästi talutatv tervetel täiskasvanutel isegi siis, kui seda kiiresti manustada suurtes annustes (kuni 4000 mg 15 min või 2500 mg 5 min jooksul) (19).

On vähe andmeid levetiratsetaami kasutamise kohta epileptilise staatuse korral, kuid mõned andmed näitavad, et LEV võib olla tõhus ja hästi talutatv ravim ESi ravis (20). Levetiratsetaam võib olla toimiv ESi ravis juhtudel, kui ravi bensodiasepiinide, fenütoiini või valproaadiga ei ole andnud soovitud efekti. LEVd soovitatakse kasutada vanemaalistel vaskulaarse geneesiga ESi korral (20).

Svetlana.Seeman@kliinikum.ee

KIRJANDUS

- Henry TR. The history of valproate in clinical neuroscience. *Psychopharmacol Bull* 2003;37:5–16.
- Trinka E. The use of valproate and new antiepileptic drugs in status epilepticus. *Epilepsia* 2007;48(8):49–51.
- Limdi NA, Knowlton R, Stacey S, et al. Safety of rapid intravenous loading of valproate. *Epilepsia* 2007;48(3):478–483.
- Ramsay RE. Safety and tolerance of rapidly infused Depacon. A randomized trial in subjects with epilepsy. *Epilepsy Res* 2003;52:189–201.
- Hodges BM, Mazur JE. Intravenous valproate in status epilepticus. *Ann Pharmacother* 2001;35:1465–70.
- Agarwal P. Randomized study of intravenous valproate and phenytoin in status epilepticus. *Seizure* 2007;16(6):527–32.
- Alvarez L. Safety and dose/level relationship in rapid intravenous loading of valproic acid in children under age 12 years. *Epilepsia* 1999;40(7):143–6.
- Sinha S, Naritoku DK. Intravenous valproate is well tolerated in unstable patients with status epilepticus. *Neurology* 2000;55:722–4.
- Larch J, Trinka E. Intravenous valproate in status epilepticus. A systematic review of the evidence. *Epilepsia* 2006;47:39.
- Lawrence JH. The status of intravenous valproate for status epilepticus. *Epilepsy Curr* 2007;7:96–8.
- Misra, Kalita J, Patel R, et al. Sodium valproate vs phenytoin in status epilepticus: A pilot study. *Neurology* 2006;67:340–2.
- Gilad R, Izkovitz N, Dabby R, et al. Treatment of status epilepticus and acute repetitive seizures with i.v. valproic acid vs phenytoin. *Acta Neurol Scand* 2008;118:296–300.
- Knake S, Rosenow F. Intravenous sodium valproate in the treatment of status epilepticus. *Epilepsia* 1999;40 (Suppl 7):150.
- Olsen KB, Tanbøll E, Gjerstad L, et al. Valproate is an effective, well-tolerated drug for treatment of status epilepticus/serial attacks in adults. *Acta Neurol Scand* 2007;187:51–4.
- Peters CNA, Pohlmann-Eden B. Intravenous valproate as an innovative therapy in seizure emergency situations including status epilepticus—experience in 102 adult patients. *Seizure* 2005;14:164–9.
- Minicucci F, Muscas G, Perucca E, et al. Treatment of status epilepticus in adults: guidelines of the Italian League Against Epilepsy. *Epilepsia* 2006;47:9–15.
- Rosenow F, Knake S. Recent and future advances in the treatment of status epilepticus. *Ther Adv Neurol Dis* 2008;1(1):25–32.
- Meierkord H, Boon P, Engelsen B, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus. *Eur J Neurol* 2006;13:445–50.
- Ramael S et al. Levetiracetam intravenous infusion: a randomized, placebo-controlled safety and pharmacokinetic study. *Epilepsia* 2006;47(7).
- Gamez-Leyva G, aristol JL, Fernandez E. Experience with intravenous levetiracetam in status epilepticus: a retrospective case series. *CNS Drugs* 2009;28:983–7.

SUMMARY

The role of intravenous valproate sodium in the treatment of status epilepticus

Emergency treatment of seizures is an important practical issue, in particular, therapy of status epilepticus. The aim of the study was to evaluate the role of intravenous valproate sodium (IV VPA) in the treatment of status epilepticus (SE).

A loading dose of IV valproate can be administered safely and rapidly. VPA seems to be a safe and effective treatment of SE in adults. Experience with IV VPA in the treatment of SE is too limited to recommend its use as a first-line agent.

Intravenous application of VPA is as effective as IV phenytoin. It is easy to use, better tolerated and can be used as an alternative to IV phenytoin in patients of benzodiazepine refractory SE in all seizure emergency situations including status epilepticus.

The IV VPA may represent a third- or fourth-line option in cases of SE when other agents are ineffective or contraindicated.