

Асланова А.К.,

*Студент, 5 курс, Педиатрический факультет
ФГАОУ ВО РНИМУ им Н. И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва*

Яхьяева М.М.,

*Студент, 5 курс, Педиатрический факультет
ФГАОУ ВО РНИМУ им Н. И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва*

Лапшина Д. А.,

*Студент, 5 курс, Педиатрический факультет
ФГАОУ ВО РНИМУ им Н. И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва*

Валяев А.В.,

*Студент, 5 курс, Международный факультет
ФГАОУ ВО РНИМУ им Н. И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва*

ТОКСИЧНОСТЬ ВАЛЬПРОАТА

***Аннотация:** Ион вальпроата является терапевтически активным веществом вальпроевой кислоты, вальпроата натрия и дивалпрокса. Вальпроат широко используется для лечения генерализованных и парциальных судорог, биполярных расстройств, шизоаффективных расстройств, невропатической боли и профилактики мигрени. Токсичность вальпроата может возникнуть случайно и намеренно. Токсичность наиболее вероятна при повышении дозы, при гипоальбуминемии, при взаимодействии препарата с препаратом или при попытке причинить себе вред.*

***Ключевые слова:** вальпроевая кислота, токсичность, головной мозг, эпилепсия, мигрень.*

***Annotation:** The valproate ion is the therapeutically active substance in valproic acid, sodium valproate, and divalproex. [1] Valproate is commonly used for generalized and partial seizures, bipolar disorders, schizoaffective disorders,*

neuropathic pain, and migraine prophylaxis.[2] Valproate toxicity can occur accidentally and intentionally. Toxicity is most likely to occur with dose ramping, in hypoalbuminemia, from drug-drug interactions, or in attempts to cause self-harm.

Key words: *valproic acid, toxicity, brain, epilepsy, migraine.*

Этиология

Токсичность вальпроата обычно возникает при повышении дозы для достижения терапевтического эффекта. Токсичность вальпроата может также возникать при повышении уровня свободного или несвязанного препарата. Повышение концентрации свободного препарата характерно для пожилых пациентов и пациентов с гипоальбуминемией, а также для беременных, пациентов с нарушениями функции почек, заболеваниями печени или тех, кто использует препараты, конкурирующие с вальпроатом за места связывания с альбумином. Кроме того, пациенты, намеренно передозировавшие вальпроат при попытке причинить себе вред, испытывают различные степени вальпроатной токсичности.

Эпидемиология

По данным Национальной системы данных по отравлениям Американской ассоциации центров контроля отравлений, число случаев острого приема вальпроата внутрь возросло с 2717 в 1994 г. до 8705 в 2005 г. В последнее время число случаев острого приема вальпроата внутрь стабилизировалось. В 2010 году было зарегистрировано 3211 случаев острого приема вальпроатов внутрь, а в 2018 году - 2996 случаев. Дети могут подвергаться особому риску развития токсичности вальпроатов, хотя она может возникать у пациентов любого возраста.

Патофизиология

У пациентов с вальпроатной токсичностью обычно наблюдаются гипераммонемия, энцефалопатия и гепатотоксичность. Вальпроат снижает

уровень карнитина в тканях, что приводит к микровезикулярному стеатозу и гипераммонемии. Вальпроатная энцефалопатия обычно связана с последствиями гипераммонемии. Однако на отек мозга, вызванный вальпроатом, может также влиять изменение метаболизма вальпроата, что позволяет токсичным метаболитам препарата проникать в мозг. Гепатотоксичность, вызванная вальпроатом, вероятно, связана с ингибированием бета-окисления жирных кислот, что приводит к повреждению митохондрий.

Токсикокинетика

В Соединенных Штатах Америки пероральные препараты вальпроата включают вальпроевую кислоту, вальпроат натрия и дивалпроэкс. Вальпроевая кислота и вальпроат натрия относятся к препаратам с немедленным высвобождением, а дивалпроэкс - к препаратам с замедленным или пролонгированным высвобождением. Вальпроат также выпускается в форме вальпроата натрия для внутривенного применения. Печень метаболизирует вальпроат в основном путем конъюгации с глюкуронидами и бета-окисления. Средний период полувыведения вальпроата составляет около 11 часов. Однако при острой передозировке период полувыведения вальпроата может увеличиться до 30 и более часов, несмотря на то, что он выводится по кинетике первого порядка. При токсичности вальпроата в печени происходит более интенсивное окисление омега-кислот, что повышает риск гепатотоксичности, отека мозга и гипераммонемии. Ферменты цитохрома P (CYP)2C9 и CYP2A6 также играют роль в метаболизме вальпроата. Результаты недавно опубликованного мета-анализа показали, что у пациентов с вариантами генотипов CYP2C9*3 и CYP2A6*4 концентрация вальпроата в сыворотке крови была выше, чем у пациентов без них.

Очень небольшое количество вальпроата выводится с мочой в неизмененном виде. Аспирин повышает уровень свободного вальпроата в

сыворотке крови, конкурируя за места связывания с белками плазмы. Гипоальбуминемия - состояние, характерное для пожилых пациентов и пациентов с заболеваниями печени, - также повышает уровень свободного вальпроата в сыворотке крови. Поскольку общий уровень вальпроата в сыворотке может оставаться неизменным, несмотря на изменения в связывании с белками, измерение уровня свободного или несвязанного вальпроата в сыворотке является наилучшей практикой при токсичности вальпроата.

История болезни и физикальное обследование

При обследовании пациента с подозрением на токсичность вальпроата врач должен выяснить конкретное время приема вальпроата, состав вальпроата, количество принятого вальпроата, другие возможные сопутствующие вещества (например, ацетаминофен или алкоголь), а также перечислить все предшествующие психиатрические или медицинские проблемы пациента. У пациентов с острым приемом 200 мг/кг вальпроата или концентрацией вальпроата в сыворотке крови 180 мг/л или выше часто наблюдается дисфункция центральной нервной системы. Проявления дисфункции центральной нервной системы включают тремор, возбуждение, миоз и другие очаговые неврологические нарушения. У пациентов с гипераммониемической энцефалопатией, вызванной вальпроатом, могут наблюдаться спутанность сознания, судороги и вялость, которые могут переходить в ступор, кому и смерть. Кроме того, у пациентов с токсичностью вальпроата могут наблюдаться угнетение дыхания, гипотония и тахикардия. Желудочно-кишечные симптомы, характерные для токсичности вальпроата, включают рвоту, диарею и боль в животе.

Интересно, что дерматогистопатология токсического действия вальпроата соответствует случаям васкулита гиперчувствительности и псориазiformных высыпаний. У пациентов, получающих хроническую

терапию вальпроатом, также могут наблюдаться симптомы, характерные для облысения вследствие телогеновой эфлювии, включая диффузное выпадение волос, их истончение и поседение. Вальпроат также является потенциальным тератогеном. Воздействие вальпроата на плод во время беременности может привести к широкому спектру врожденных пороков развития, включая *spina bifida*, анэнцефалию, черепно-лицевые аномалии и дефекты мочеполовой системы.

Лечение / Ведение

Первоначальная терапия пациентов с токсичностью вальпроатов должна быть направлена на медицинскую стабилизацию и реанимацию. В частности, первоначальные мероприятия должны быть направлены на поддержание проходимости дыхательных путей, дыхания и кровообращения. Пациентам с тяжелой дыхательной недостаточностью может потребоваться эндотрахеальная интубация и механическая вентиляция легких. Может потребоваться внутривенный доступ для внутривенного введения жидкости и вазопрессоров для пациентов с гипотензией. При возникновении судорог, вызванных токсичностью вальпроата, следует назначить бензодиазепины.

Другими мероприятиями, которые следует рассмотреть на ранней стадии лечения пациентов с токсичностью вальпроатов, являются деконтаминация и промывание желудочно-кишечного тракта. Если пациент поступил в течение 2 часов после передозировки вальпроата, для обеззараживания желудочно-кишечного тракта можно использовать активированный уголь. Вальпроат выпускается с энтеральным покрытием и препаратами с пролонгированным высвобождением, которые медленно всасываются. Применение активированного угля может быть рассмотрено по истечении 2 часов с момента приема пациентами, принимавшими препараты вальпроата с энтеральным покрытием и пролонгированным высвобождением. Доза активированного угля составляет 1 г/кг массы тела. Если пациент не может уверенно глотать, от приема активированного угля следует

воздержаться. Для выведения вальпроата из пищеварительного тракта можно также рассмотреть возможность промывания желудка. Согласно рекомендациям Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств, промывание желудка может быть эффективным в течение 10 или 12 часов после приема препарата.

После первоначальной стабилизации состояния целесообразно рассмотреть возможность применения L-карнитина для пациентов с острой передозировкой вальпроата и измененным психическим статусом. L-карнитин следует вводить внутривенно с нагрузочной дозой 100 мг/кг, а затем по 50 мг/кг внутривенно каждые 8 часов. Одновременно следует измерять уровень аммиака в сыворотке крови, и когда уровень аммиака начнет снижаться, терапию L-карнитином можно прекратить. В педиатрической популяции результаты нескольких сообщений о случаях показывают, что карнитин может изменять образование потенциально токсичных метаболитов, но это не может привести к улучшению клинического прогноза. Интересно, что антагонист мю-опиоидных рецепторов налоксон может обратить вспять депрессию центральной нервной системы в некоторых случаях отравления вальпроатом. Налоксон также может быть полезен при хронической интоксикации вальпроатом.

Гемодиализ показан при концентрации вальпроата в сыворотке крови более 1300 мг/л, а также пациентам с шоком или отеком головного мозга. Гемодиализ может значительно сократить период полувыведения вальпроата. В одном из исследований гемодиализ уменьшил период полувыведения вальпроата с 13 часов до 1,7 часа. Кроме того, гемодиализ способствовал значительному клиническому улучшению состояния пациента уже через 4 часа после начала лечения. Прерывистый гемодиализ является предпочтительным методом лечения пациентов с вальпроатной токсичностью, хотя непрерывная заместительная почечная терапия является приемлемой альтернативой, если пациент не переносит прерывистый гемодиализ. Лечение гемодиализом можно

прекратить, если концентрация вальпроата в сыворотке крови опустится ниже 100 мг/л и у пациента появятся признаки клинического улучшения, включая нормотензию, улучшение психического состояния, нормализацию рН и устранение электролитных нарушений.

Прогноз

Прогноз для пациентов с вальпроатной токсичностью зависит от общего количества принятого вальпроата, возможности реализации стратегий деконтаминации и элиминации, а также от оказываемой поддерживающей помощи. Тяжелые отравления могут пройти без каких-либо последствий после агрессивной деконтаминации, элиминации и адекватной поддерживающей терапии. В одном обсервационном ретроспективном исследовании, включавшем 316 пациентов, прогноз пациентов с острой токсичностью вальпроатов был хорошим при использовании только поддерживающей терапии. По данным многофакторного анализа, проведенного в рамках исследования, кома в начальной стадии заболевания была связана с плохим прогнозом. К другим неблагоприятным прогностическим факторам относятся пожилой возраст, метаболические нарушения и прием большого количества вальпроата.

Осложнения

Острая токсичность вальпроата может приводить к дозозависимой и обратимой гепатотоксичности. Обычно прекращение терапии препаратом приводит к нормализации нарушений функции печени, однако при вальпроатной токсичности сообщалось о фульминантной печеночной недостаточности и смерти. Вызывает беспокойство тот факт, что при трансплантации печени детям с острой печеночной недостаточностью, вызванной вальпроатом, выживаемость снижается по сравнению с трансплантацией печени при других причинах лекарственного поражения печени. Отек головного мозга может привести к грыже, длительному

угнетению центральной нервной системы и коме. Связанная с вальпроатом гипераммониемическая энцефалопатия может привести к спутанности сознания, летаргии и увеличению частоты судорог. Если тяжелую токсичность вальпроатов не лечить, может наступить смерть.

Использованные источники:

1. Delage C, Palayer M, Etain B, Hagenimana M, Blaise N, Smati J, Chouchana M, Bloch V, Besson VC. Valproate, divalproex, valpromide: Are the differences in indications justified? *Biomed Pharmacother.* 2023 Feb;158:114051.
2. Löscher W. Basic pharmacology of valproate: a review after 35 years of clinical use for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs.* 2002;16(10):669-94.
3. Smits JEMP, Wallenburg E, van Spanje A, van Luin M, Marijnissen RM. Valproate Intoxication in a Patient With Blood Valproate Levels Within Therapeutic Range. *J Clin Psychiatry.* 2017 Apr;78(4):e413-e414.
4. Ferrey AE, Geulayov G, Casey D, Wells C, Fuller A, Bankhead C, Ness J, Clements C, Gunnell D, Kapur N, Hawton K. Relative toxicity of mood stabilisers and antipsychotics: case fatality and fatal toxicity associated with self-poisoning. *BMC Psychiatry.* 2018 Dec 27;18(1):399.
5. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Green JL, Rumack BH, Dart RC. 2010 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 28th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila).* 2011 Dec;49(10):910-41.
6. Gummin DD, Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, Beuhler MC, Rivers LJ, Hashem HA, Ryan ML. 2018 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 36th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila).* 2019 Dec;57(12):1220-1413.
7. Powell-Jackson PR, Tredger JM, Williams R. Hepatotoxicity to sodium valproate: a review. *Gut.* 1984 Jun;25(6):673-81.

8. Rupasinghe J, Jasinarachchi M. Progressive encephalopathy with cerebral oedema and infarctions associated with valproate and diazepam overdose. *J Clin Neurosci*. 2011 May;18(5):710-1.
9. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; Bethesda (MD): Jul 31, 2020. Valproate.
10. Schumacher JD, Guo GL. Mechanistic review of drug-induced steatohepatitis. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2015 Nov 15;289(1):40-7.
11. Dupuis RE, Lichtman SN, Pollack GM. Acute valproic acid overdose. Clinical course and pharmacokinetic disposition of valproic acid and metabolites. *Drug Saf*. 1990 Jan-Feb;5(1):65-71.
12. Citrome L. Valproate: do formulations matter? *J Clin Pharm Ther*. 2008 Aug;33(4):457; author reply 458.
13. Chadwick DW. Concentration-effect relationships of valproic acid. *Clin Pharmacokinet*. 1985 Mar-Apr;10(2):155-63.
14. Gram L, Bentsen KD. Valproate: an updated review. *Acta Neurol Scand*. 1985 Aug;72(2):129-39.
15. Yoon HY, Ahn MH, Yee J, Lee N, Han JM, Gwak HS. Influence of CYP2C9 and CYP2A6 on plasma concentrations of valproic acid: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020 Aug;76(8):1053-1058.
16. Doré M, San Juan AE, Frenette AJ, Williamson D. Clinical Importance of Monitoring Unbound Valproic Acid Concentration in Patients with Hypoalbuminemia. *Pharmacotherapy*. 2017 Aug;37(8):900-907.
17. Khoo SH, Leyland MJ. Cerebral edema following acute sodium valproate overdose. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1992;30(2):209-14.
18. Dealberto MJ. Valproate-induced hyperammonaemic encephalopathy: review of 14 cases in the psychiatric setting. *Int Clin Psychopharmacol*. 2007 Nov;22(6):330-7.

19. Chateauvieux S, Morceau F, Dicato M, Diederich M. Molecular and therapeutic potential and toxicity of valproic acid. *J Biomed Biotechnol.* 2010;2010
20. Alsdorf R, Wyszynski DF. Teratogenicity of sodium valproate. *Expert Opin Drug Saf.* 2005 Mar;4(2):345-53.
21. Mortensen PB, Hansen HE, Pedersen B, Hartmann-Andersen F, Husted SE. Acute valproate intoxication: biochemical investigations and hemodialysis treatment. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1983 Feb;21(2):64-8.
22. Davutoglu V, Neyal M, Altunbas G. Valproic Acid as a Cause of Transient Atrio-Ventricular Conduction Block Episodes. *J Atr Fibrillation.* 2017 Feb-Mar;9(5):1520.
23. Meyer S, Kuhlmann MK, Peters FT, Limbach HG, Lindinger A. Severe valproic acid intoxication is associated with atrial tachycardia: secondary detoxication by hemoperfusion. *Klin Padiatr.* 2005 Mar-Apr;217(2):82-5.
24. Sztajnkrycer MD. Valproic acid toxicity: overview and management. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2002;40(6):789-801.
25. Graudins A, Aaron CK. Delayed peak serum valproic acid in massive divalproex overdose--treatment with charcoal hemoperfusion. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1996;34(3):335-41.
26. Liu R, Xiao L, Hu Y, Yan Q, Liu X. Rescue strategies for valproic acid overdose poisoning: Case series and literature review. *Clin Case Rep.* 2024 Jan;12(1):e8367.
27. Perrott J, Murphy NG, Zed PJ. L-carnitine for acute valproic acid overdose: a systematic review of published cases. *Ann Pharmacother.* 2010 Jul-Aug;44(7-8):1287-93.
28. Russell S. Carnitine as an antidote for acute valproate toxicity in children. *Curr Opin Pediatr.* 2007 Apr;19(2):206-10.
29. Alberto G, Erickson T, Popiel R, Narayanan M, Hryhorczuk D. Central nervous system manifestations of a valproic acid overdose responsive to naloxone. *Ann Emerg Med.* 1989 Aug;18(8):889-91.

30. Montero FJ. Naloxone in the reversal of coma induced by sodium valproate. *Ann Emerg Med.* 1999 Mar;33(3):357-8.