

Undir álögum valpróinsýru

• Sjúkratilfelli •

Ólafur Árni Sveinsson^{1,2} læknir

Ágúst Hilmarsson¹ læknir

Brynhildur Thors¹ læknir

¹Taugalækningadeild Landspítala, ²læknadeild, Háskóla Íslands

Fyrirspurnum svarar Ólafur Árni Sveinsson, olafursv@landspitali.is

Greinin barst 16. maí 2026, samþykkt til birtingar 3. september 2026

Á G R I P

Í þessu tilfelli er lýst alvarlegum en sjaldgæfum aukaverkunum flogalyfsins valpróinsýru hjá 65 ára karlmanni, svokölluðum heilakvilla af völdum valpróinsýru. Meðferðin var hafin á heldur hæpnunum forsendum vegna gruns um stakt flog og var hann á lyfinu í 10 ár áður en versnandi parkinsonlík einkenni voru rakin til aukaverkana lyfsins. Í kjölfarið var lyfið trappað út og var eins og hulu hefði verið svipt af sjúklingi. Jókst starfsþrek hans til muna og andleg líðan batnaði. Hvarf allur grunur um parkinsonveiki. Tilfellið staðfestir mikilvægi þess að ígrunda vel greiningu og meðferð flogasjúklinga, auk þess að hafa í huga aukaverkanir hjá sjúklingum sem eru á flogalyfjum og fá einkenni heilabilunar eða taugahrörnunarsjúkdóma.

Inngangur

Um það bil 10% einstaklinga fá flog einhvern tíma á lífsleiðinni en aðeins 0,7% reynast vera með flogaveiki.¹ Flogaveiki er skilgreind sem endurtekin flog sem koma fram án augljósra utanaðkomandi áreita eða útleysandi þátta. Í gegnum tíðina hefur skilgreining á flogaveiki miðað við tvö flog án útleysandi þátta en á undanförmum árum hefur skilgreiningin verið útvíkuð. Nú telst flogaveiki einnig vera til staðar ef einstaklingur fær eitt flog en líkurnar á því að annað flog komi fram eru yfir 60%. Slík áhætta er metin út frá niðurstöðum rannsókna, annaðhvort ef heilarit sýnir merki um flogavirkni eða ef breytingar á myndgreiningu teljast vera orsök floganna.² Dæmi um slíkar orsakir eru heilaæxli eða örmyndun eftir fyrri heilablóðfall.

Sjúkratilfelli

Um er að ræða 65 ára einstakling sem leitaði til eins höfunda árið 2019 vegna hamlandi einkenna. Hann hafði dottið mjög illa á baðkar 10 árum áður í Japan, sem olli hryggjarbroti. Lagðist

viðkomandi inn á spítala í Japan. Byltan var talin vera vegna flogs og sett var inn meðferð með valpróinsýru (*orfiril*). Eigin kona sjúklings varð ekki vör við neina kippi eða önnur merki flogs í tengslum við fallið. Var eingöngu um þetta tilvik að ræða og hefur sjúklingur hvorki fyrr né síðar fengið köst sem gætu bent til flogaveiki. Nokkru eftir að hann var settur á lyfið fór að bera á hægingu á hreyfingum, versnandi fínhyfingum, álútara göngulagi, minnkuðum svipbrigðum í andliti og skjálfta í höndum. Enn fremur bar á hægingu í hugsun, versnandi minni, versnandi einbeitingu, auk skaptruflana. Höfðu ofan nefnd einkenni mikil áhrif á lífsgæði og starfsorku viðkomandi. Eftir 10 ár á lyfinu hitti sjúklingur taugalækni vegna gruns um parkinsonveiki og jafnvel heilabilun. Taugaskoðun sýndi hægingu á hreyfingum, álútt göngulag, skertar fínhyfingar handa og merki um jafnvægistruflun. Ekki var hvíldarskjálfti til staðar en skjálfti kom fram við beitingu handa.

Lá strax fyrir viss grunur um sjaldgæfa en þekkta aukaverkun lyfsins, svokallaðan heilakvilla af völdum valpróinsýru (*valproa-*

te-induced encephalopathy). Í kjölfarið var lyfið trappað út á tveimur mánuðum. Eftir að lyfinu var hætt varð viðkomandi allt annar maður, var eins og hulu hefði verið svipt af honum. Jókst starfsþrek til muna og andleg líðan batnaði. Hvarf allur grunur um parkinsonveiki. Eftir sátu merki um vægan ættgengan skjálfta (*essential tremor*).

Umræða

Þetta áhugaverða sjúkratilfelli varpar ljósi á hæpna innsetningu flogalyfs af tveimur ástæðum. Í fyrsta lagi var ekki öruggt að flog hefði átt sér stað. Í öðru lagi er flogameðferð yfirleitt hafin eftir tvö flog eða staðfesta flogagreiningu. Hættan er sú að meðferðin sé ekki endurmetin þrátt fyrir augljósar aukaverkanir lyfja og að viðkomandi festist á lyfjunum. Ekki síst á þetta við um flogalyf. Í upphafi skal því endirinn skoða. Án þess að geta sagt með vissu á hvaða hátt sjúklingur veiktist í Japan, er ljóst að sagan frá hans hendi eða ættingja gaf ekki ástæðu til flogameðferðar. Mögulega hafa læknar hugsað meðferðina sem tímabundna en sjúklingur fékk þó engar upplýsingar um slíkt.

Sjúkrasaga og ekki síst lýsingar vitna eru langmikilvægasti þáttur flogagreiningar. Við mat á því hvort um flog sé að ræða, er útlit kastanna (*semiology*) það sem veitir mikilvægustu upplýsingarnar. Því getur nákvæm lýsing á upphafi, framvindu og lokum kastanna skipt sköpum við rétta greiningu. Hér getur verið afar hjálplegt að fanga köstin á myndsríma. Ef vafi leikur á, getur síriti verið gagnlegur en þá liggur viðkomandi inni á taugalækningadeild tengdur við heilarit, hjartalínurit og er tekinn upp á myndband.

Ekki er óalgennt að einstaklingar sem falla í yfirlið, fá stífni og einstaka kippi í tengslum við yfirliðið (*convulsive syncope*). Fyrir leikmann getur verið erfitt að greina á milli þessa og al-flogs. Alflog standa yfirleitt yfir í eina til tvær mínútur en stífni/kippir í tengslum við yfirlið mun skemur (5-30 sekúndur). Alflog geta hafist með öskri þar sem loft þrýstist í gegnum samanþrengd raddbönd, svo tekur við stífnifasi (*tonic phase*) sem fer síðar yfir í kippafasa (*clonic phase*) með eftirfylgjandi ruglástandi (*post-ictal phase*). Ekki sjaldan sést blámi á andliti og froða kemur upp úr vitum viðkomandi. Lækkun á sýrustigi í blóði og töluverð hækkun á laktati eða kreatín-kínasa styðja að um alflog sé að ræða. Aðrar ástæður þess að einstaklingar eru misgreindir með flogaveiki eru starfræn köst (*functional attacks*) og útleyst flog (*provoked, acute symptomatic seizures*). Dæmi um hið síðarnefnda eru fráhrarfskrampar eða flog í bráðafasa heilaslags eða heilabólgu. Í þeim tilvikum er ekki rétt að setja flogagreiningu en að sama skapi er ekki rangt að meðhöndla viðkomandi með flogalyfjum í þrjá mánuði á meðan hættan á nýju flogi er sem mest. Eftir þann tíma er mikilvægt að hætta meðferð þó að einstaklingurinn sé vissulega í aukinni áhættu á nýju flogi í samanburði við almenning. Ef viðkomandi fær endurtekið flog eftir að bráðafasanum er lokið, er aftur á móti ástæða til að setja inn flogameðferð til frambúðar.

Eins og með allar sjúkdómsgreiningar er hættan sú að læknar, sem síðar koma að máli sjúklings, álykti að um staðfesta floga-

veiki sé að ræða og efist ekki um meðferðina. Eftirfarandi tilfelli varpar ljósi á mikilvægi eftirfylgdar í flogaveiki. Þess ber að geta að ef flogalyf hefðu bein áhrif á undirliggjandi orsök og að snemmbær meðferð kæmi í veg fyrir þróun flogaveiki, þá væru rök fyrir því að meðhöndla jafnvel við fyrsta flog, en svo er ekki. Flogalyf minnka eingöngu líkurnar á frekari flogum en ráðast ekki að rótum vandans sem er afar mismunandi. Ef vafi liggur á greiningunni getur verið réttast að bíða með alla flogameðferð og láta tímann skera úr um hvort viðkomandi þrói með sér flogaveiki.

Um er að ræða þekkt en sjaldgæfa aukaverkun lyfsins.^{3,4} Hún vakti þó nokkra athygli í Svíþjóð árið 2010 þar sem lýst var tilfelli eldri konu á hjúkrunarheimili sem fór stöðugt hnignandi án fyllilegrar skýringar.⁵ Var hún talin glíma við hratt versnandi heilabilun og var sett á lífslokameðferð þar sem öll lyf, þar á meðal valpróinsýra, voru stöðvuð. Stuttu síðar hjarnaði konan við, heilabilunin hvarf og hún varð eðlileg aftur. Nokkuð ljóst þótti að um aukaverkun valpróinsýru væri að ræða. Þó að okkar sjúklingur væri ekki eins illa haldinn var hann einnig í „fjötrum“ aukaverkana lyfsins.

Er valpróinsýra þá eingöngu eitru? Alls ekki. Um er að ræða lyf eins og öll lyf lækisfræðinnar, hefur sína kosti og galla. Lyfið er virkt gegn flestum tegundum flogaveiki auk mígrenis og geðhvarfasýki. Svo virðist sem notkun valpróinsýru hafi minnkað á þessari öld. Sterk frábending liggur fyrir því að nota lyfið hjá konum á frjósemisaldri vegna mun hærri áhættu á fósturskaða í samanburði við önnur flogalyf. Með tilkomu lamótrígíns og óhefðbundinna/annarra kynslóða geðklofalyfja hefur notkun lyfsins einnig minnkað við geðhvarfasýki. Hjá eldra fólki með flogaveiki er mælt með lamótrígíni eða levetiracetam þar sem þau eru virk gegn flestum tegundum flogaveiki, þolast yfirleitt vel og lítið er um milliverkanir auk þess sem þau virðast hafa minni neikvæð áhrif á vitræna getu í samanburði við önnur, sérstaklega eldri flogalyf á borð við valpróinsýru.⁶

Ef lækna grunar aukaverkanir lyfsins, ber að spyrja sig hvort aðrir kostir séu mögulegir? Gagnlegt getur verið að mæla styrk lyfsins í blóði, lifrargildi og styrk ammóníums. Heilarit getur sýnt mun hægari bakgrunnsvirkni en ella (*encephalopathy*). Ekkert af þessu er þó öruggt teikn um að um heilakvilla vegna lyfsins sé að ræða. Ef klínískur grunur er til staðar, er réttast að trappa út lyfið. Við það geta flog aukist sem bregðast verður við með öðrum flogalyfjum.

Samantekt

Alvarlegar aukaverkanir valpróinsýru eru sjaldgæfar en mikilvægt er að vera vakandi fyrir þeim og setja lyfið út ef grunur vaknar. Tilfellið sýnir mikilvægi þess að sjúklingum með flogagreiningu sé fylgt eftir af taugalækni og að vel sé farið yfir grundvöll greiningarinnar, jafnvel að bætt sé við rannsóknnum eins og heilariti/sírítu ef vafi er til staðar. Einnig ítrekar tilfellið þá mikilvægu reglu að útiloka lyfjaáhrif við grun um heilabilun eða annan taugahrönnunarsjúkdóm.

Heimildir

1. Murray CJL, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2012;380:2197–223.
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55:475–82.
3. Mahmoud F, Tampi RR. Valproic Acid–Induced Parkinsonism in the Elderly: A Comprehensive Review of the Literature. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2011;9:405–12.
4. Tada H, Ogihara T, Sasayama D, et al. PS55. Parkinsonism induced by valproic acid: a case report and review of literature. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016;19:19.
5. Lindblom U, Taubert B, Fahlqvist MS. Idiosyncratic biverkningar kopplas till 11 års antiepileptisk mediciner. *Läkartidningen*. 2009;106:863–5.
6. Arif H, Buchsbaum R, Pierro J, et al. Comparative Effectiveness of 10 Antiepileptic Drugs in Older Adults With Epilepsy. *Arch Neurol*. 2010;67(4):408–415.

ENGLISH SUMMARY

doi 10.17992/Ibl.2026.10.914

Under the spell of valproic acid

Olafur Arni Sveinsson^{1,2}Agust Hilmarsson¹Brynhildur Thors¹

¹Department of Neurology, University Hospital of Iceland, Reykjavik, Iceland, ²University of Iceland, Faculty of Medicine

Correspondence: Olafur Sveinsson, olafursv@landspitali.is

Key words: valproic acid encephalopathy, epilepsy, side effects, semiology

This case describes a serious but rare adverse effect of the antiepileptic drug valproic acid (valproate-induced encephalopathy) in a 65-year-old man. The patient was started on valproic acid on questionable grounds due to a suspected single seizure. He remained on the medication for 10 years before progressively worsening Parkinsonian symptoms were attributed to side effects of the drug. The medication was subsequently tapered off. Then, it was as if a veil had been lifted from the patient. All suspicion of Parkinson's disease disappeared. This case highlights the importance of a correct epilepsy diagnosis before initiating treatment, as well as maintaining a high level of awareness of adverse effects in patients receiving antiepileptic drugs.

Lunds universitet grundades 1666 och rankas återkommande som ett av världens främsta lärosäten. Här finns omkring 46 000 studenter och 8 500 medarbetare i Lund, Helsingborg och Malmö. Vi förenas i vår strävan att förstå, förklara och förbättra vår värld och människors villkor.

INSTITUTIONEN FÖR KLINISKA VETENSKAPER
I MALMÖ SÖKER

Universitetslektor i gynekologi

FÖRENAD MED ANSTÄLLNING SOM
SPECIALISTLÄKARE/ÖVERLÄKARE

Ansök senast 2026-11-01
ref nr PA2026/468



För mer information se
www.lu.se/ledigajobb

LUND
UNIVERSITET

Aukinn skilningur á flóknum langvinnum veikindum

Ör-ráðstefna, fyrir áhugasama lækna sem hafa ekki tök á, að mæta á ráðstefnuna „Brú milli heimsálfa“ fyrr um daginn.

29. október 2026, klukkan 17:00 - 19:00, í sal
Læknafélags Íslands, Hlíðasmára 8, 201 Kópavogi

Ræðum ME, langvinnt COVID, umhverfisveikindi og POTS.

→ Léttar og hollar veitingar í boði, ásamt góðum tækifærum til samtals og tengslamyndunar.

FYRIRLESARAR



David Systrom, MD, PhD
Lungna- og gjörgæslulæknir hjá Brigham and Women's sjúkrahúsinu í Boston. Dósent við Harvard-háskóla



Jesper Mehlsen, MD, PhD
Sérfræðilæknir og rannsakandi með sérþekkingu á ósjálfráða taugakerfinu, réttstöðuþoli og ME.

FUNDARSTJÓRI

Ingibjörg Heiðdal, MD
sérfræðingur í heimilislækningum



Einnig munu Kristín Sigurðardóttir, slysa- og bráðalæknir, Sigurveig Sigurðardóttir, sérfræðingur í ofnæmis- og klínískri ónæmisfræði og Friðbjörn Sigurðsson, læknir hjá Akureyrarklínikinni halda stutt erindi.

Hvað er í gangi með þessi veikindi og hvað getum við gert?

Lýðheilsuráð
Læknafélags Íslands

Í samstarfi við:

Upplýsingar um fyrirlestra og ráðstefnu fyrr um daginn -> meflag.is/bru-milli-heimsalfa/

