



## Właściwości farmakologiczne kwasu walproinowego

*Pharmacological properties of valproic acid*

DAGMARA MIROWSKA, ANDRZEJ CZŁONKOWSKI

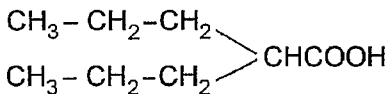
Z Katedry i Zakładu Farmakologii Doświadczalnej  
i Klinicznej Akademii Medycznej w Warszawie

**STRESZCZENIE.** W pracy przypomniano podstawowe właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne, zasady stosowania, działania niepożądane oraz interakcje kwasu walproinowego (red.).

**SUMMARY.** Basic pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of valproic acid are overviewed in the paper, as well as the principles of VPA administration, side effects, and interactions (Ed.).

**Słowa kluczowe:** kwas walproinowy / farmakologia  
**Key words:** valproic acid /pharmacology

Kwas walproinowy (kwas 2-propylenopentanowy, 2-propylenowalerianowy) jest analogiem kwasu tłuszczowego z końcową grupą karboksylową.



Jego działanie zostało odkryte przypadkowo w trakcie badań nad substancjami o potencjalnych właściwościach przeciwdrgawkowych, w których kwas walproinowy był wykorzystywany jako rozpuszczalnik. Wyniki doświadczeń wskazywały, że wszystkie te związki chemiczne mają aktywność przeciwdrgawkową – wysnuto więc wniosek, że odpowiedzialny za nią był stosowany rozpuszczalnik [8].

W Europie pierwsze badania kliniczne kwasu walproinowego przeprowadzono w 1964 r. W 1967 r. został zarejestrowany we Francji, a w Stanach Zjednoczonych w 1978 r. Kolejne, po formach tabletkowanych, postacie farmaceutyczne leku pojawiały się stopniowo, jak np. przeznaczony specjalnie

dla dzieci proszek do przygotowania roztworów musujących, czy substancja do wstrzyknięć dożylnych [8].

Oprócz kwasu walproinowego wykorzystuje się również jego sól sodową i magnezową, które w porównaniu ze związkiem wyjściowym są znacznie lepiej rozpuszczalne w wodzie, co ułatwia ich stosowanie. Wszystkie te trzy związki mają zbliżony efekt terapeutyczny w podobnych dawkach, ale zawsze należy zachować ostrożność przy zamianie preparatu [2, 16].

Kwas walproinowy wykazuje szerokie spektrum działania przeciwdrgawkowego, zarówno w doświadczalnych modelach zwierzęcych, jak i u ludzi.

Indeks terapeutyczny (4-8) jest porównywalny do fenytoiny, karbamazepiny czy fenobarbitalu [8]. Początkowo wykorzystywano tylko właściwości przeciwdrgawkowe kwasu walproinowego. Ostatnie lata wykazały jednak jego rolę w leczeniu migreny i innych typów bólów głowy oraz w zaburzeniach psychicznych, zwłaszcza w chorobie afektywnej dwubiegunowej (omówione w innych artykułach tego suplementu).

## MECHANIZM DZIAŁANIA

Mechanizm działania kwasu walproinowego i jego pochodnych nie został jak dotąd jednoznacznie wyjaśniony, uważa się, że jest on wielokierunkowy [12]. W wysokich dawkach związek ten hamuje aktywność dehydrogenazy semialdehydu sukcyńlowego (transaminazy GABA) – enzymu zaangażowanego w metabolizm kwasu gamma-aminomasłowego (GABA). GABA należy do grupy aminokwasów hamujących przekazywanie synaptyczne i wyładowania neuronalne w ośrodkowym układzie nerwowym (o.u.n.) [8]. Osłabione przekazywanie GABA-ergiczne może odgrywać znaczącą rolę w patogenezie niektórych postaci padaczki. W związku z tym hamowanie aktywności głównego enzymu degradującego GABA zwiększa stężenie GABA w o.u.n., co sprzyja wyciszeniu spontanicznej aktywności elektrycznej neuronów odpowiedzialnej najprawdopodobniej za wystąpienie napadów drgawkowych [10]. Dodatkowo *in vivo* zaobserwowano nasilenie aktywności dekarboksylazy kwasu glutaminowego – kluczowego enzymu biorącego udział w syntezie GABA, co wiąże się ze zwiększeniem wyładowań w neuronach GABA-ergicznych [18].

Szlaki syntezy i metabolizmu GABA zostały przedstawione na rysunku 1.

Poza tym kwas walproinowy poprzez oddziaływanie na kanały sodowe i wapniowe reguluje przewodnictwo jonowe. Wykazuje także hamujący wpływ na wzgórzowo-korowe krążenie impulsów nerwowych, co obniża pobudliwość neuronów korowych i hipokampalnych (wydłuża czas refrakcji i zmniejsza liczbę wyładowań neuronalnych w o.u.n.) [12, 18]. W badaniach na mózgach zwierzęcych kwas walproinowy wykazuje także wielostopniowe bezpośrednie działanie hamujące na receptory NMDA zaangażowane w aktywację o.u.n. [18].

## FARMAKOKINETYKA

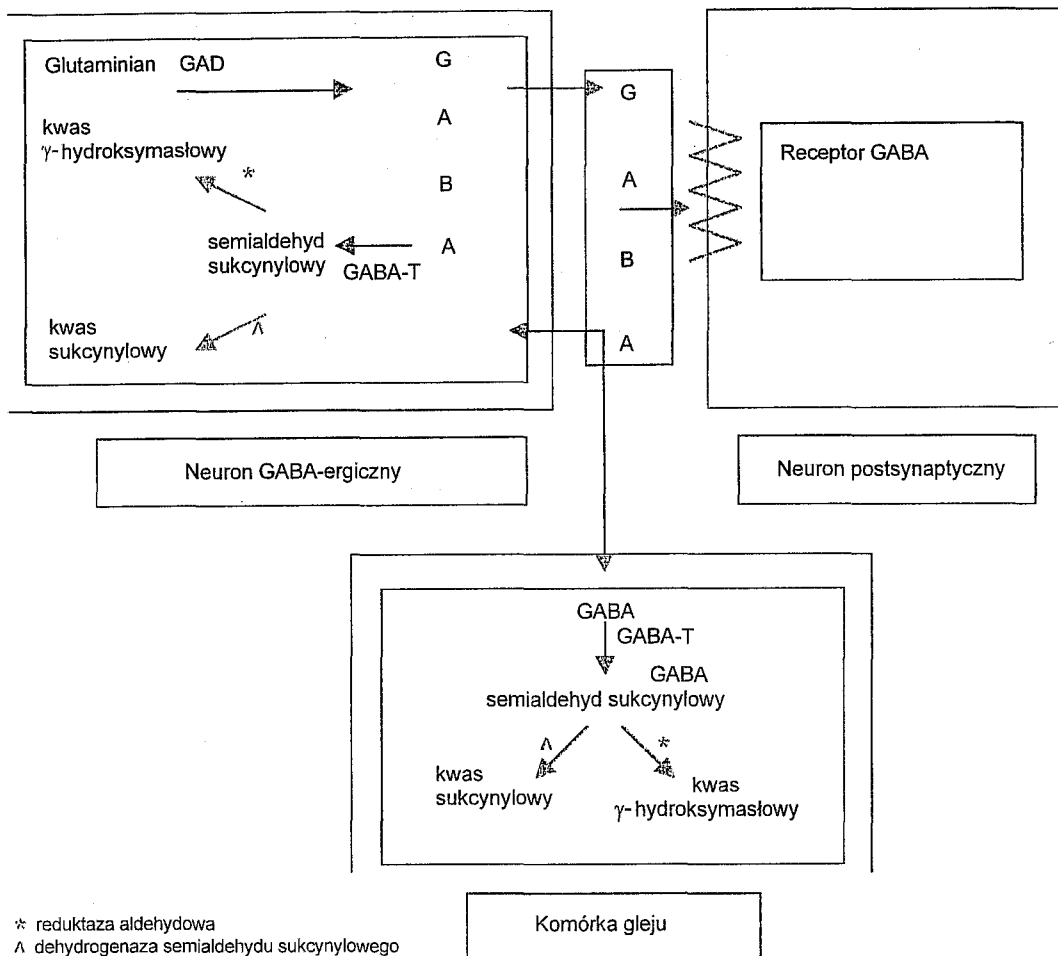
Chociaż kwas walproinowy i jego sole po podaniu doustnym są szybko i całkowicie

wchłaniane z przewodu pokarmowego, rozwinięcie jego pełnej aktywności przeciwdrgawkowej wymaga dłuższego czasu [17].

Spożycie pokarmu nie zmienia stopnia absorpcji, ale zwalnia ten proces [13]. Postać leku może wpływać na szybkość jego wchłaniania, ale w prawidłowo prowadzonej terapii długotrwałej, jest to mało istotne klinicznie. Jednocześnie badania wykazały, że niezależnie od drogi podawania walproinianu, osiągnięte stężenie minimalne ( $C_{min}$ ), podobnie jak i maksymalne ( $C_{max}$ ), we krwi jest równe dla identycznych dawek. Takie samo  $C_{max}$  i  $C_{min}$  uzyskuje się zarówno po jednorazowym, jak i przewlekłym stosowaniu leku [15].

Czas niezbędny do osiągnięcia stężenia maksymalnego we krwi ( $T_{max}$ ) dla form doustnych to ok. 1 godz. od rozpoczęcia infuzji, podczas gdy w przypadku postaci doustnych waha się w granicach od 1 do 4 godz., dla preparatów złożonych: 3–8 godz. [17]. Stopień wiązania kwasu walproinowego z białkami osocza zależy od jego zawartości w surowicy krwi i wynosi ok. 90–95% przy stężeniu 50  $\mu\text{g/ml}$ , obniżając się do 80–85% przy 100  $\mu\text{g/ml}$  [13]. Stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym jest równe ilości leku niezwiązanego z białkami osocza (ok. 10%) [15]. Jego biodostępność ( $F$ ) jest bardzo wysoka i osiąga nawet 100%. Okres półtrwania ( $T_{0,5}$ ) wynosi 12–16 godzin, ale może być krótszy u chorych przyjmujących równocześnie inne leki przeciwpadaczkowe indukujące enzymy wątrobowe [17]. Sam kwas walproinowy nie wzmacnia ich aktywności [13] i w związku z tym nie zmienia stężenia doustnych środków antykoncepcyjnych, co ma szczególne znaczenie dla młodych kobiet chorych na padaczkę [21]. Za stężenie docelowe leku uznaje się wartość 40–100  $\mu\text{g/ml}$ , ale monitorowanie jego poziomu w surowicy nie ma znaczenia klinicznego [16].

Kwas walproinowy jest metabolizowany w wątrobie, ok. 20–40% ulega sprzężaniu z kwasem glukuronowym pod wpływem enzymów mikrosomalnych: mitochondrialnej lub peroksysomalnej oksydazy. Wydalany jest przez nerki pod postacią dwóch głównych



Rysunek 1. Szlaki syntezy i metabolizmu GABA na podstawie Experimental studies and controlled clinical testing of valproate & vigabatrin, L. Gram [10].

metabolitów: kwasu 2-propylo-3-keto-pentanowego i kwasu 2-propylohydroksypentanowego. Inne metabolity to związki nierozpuszczalne. Zaledwie 2% leku jest wydalane z moczem w formie niezmienionej [17].

## STOSOWANIE KWASU WALPROINOWEGO W SZCZEGÓLNYCH SYTUACJACH

### Podeszły wiek

Stosowanie leku u osób starszych wymaga redukcji dawki. Jest to związane zarówno z osłabioną zdolnością do jego wydalania z or-

ganizmu, jak i ze zwiększoną frakcją wolnego leku w surowicy krwi obwodowej [15, 17].

### Dzieci

Do 2 miesiąca życia dzieci mają znacznie obniżoną zdolność do eliminacji leku z organizmu, po pierwsze ze względu na upośledzony klirens (wynikający najprawdopodobniej z niedojrzałości układów enzymatycznych zaangażowanych w metabolizm walproinianu), po drugie w związku z zwiększoną objętością dystrybucji (częściowo uzależnioną od zmniejszonego wiązania leku z białkami osocza). Dzieci od 3 miesiąca do 10 roku życia

wykazują o 50% wyższy niż dorośli klirens w przeliczeniu na kilogram masy ciała. Powyżej 10 roku życia parametry farmakokinetyczne są takie same jak dla osób dorosłych [15].

### **Uszkodzenie nerek**

Wydaje się, że generalnie w takich przypadkach nie jest wymagana modyfikacja dawki, jakkolwiek trzeba pamiętać, że frakcja walproinianu niezwiązanego z białkami może wzrastać w przebiegu mocznicy [17].

### **Uszkodzenie wątroby**

Ze względu na zdolność do uszkodzania komórki wątrobowej, kwas walproinowy jest przeciwwskazany u osób z chorobą wątroby w wywiadzie. W skrajnych przypadkach i przy nie zachowaniu ostrożności może on doprowadzić do zgonu [17].

### **Ciąża i karmienie piersią**

Kwas walproinowy należy do kategorii D, a więc leków o udowodnionym działaniu teratogennym. Jego stosowanie w ciągu pierwszych 6 tygodni ciąży zwiększa ryzyko wystąpienia wad cewy nerwowej, przede wszystkim rozszczepu kręgosłupa [9]. Ta wada pojawia się u 1–2% płodów matek przyjmujących walproinian [12]. Istnieje także prawdopodobieństwo innych uszkodzeń, np. układu sercowo-naczyniowego, części twarzowo-mózgowej czaszki [17], budowy i ilości palców oraz rozszczepu wargi i podniebienia [13]. W związku z tym, u kobiet leczonych walproinianem powinno się monitorować rozwój płodu, wykonując badania poziomu alfa-fetoproteiny i ocenę ultrasonograficzną w pierwszym trymestrze ciąży (zalecane między 16 a 18 tygodniem) [17].

Należy bardzo ostrożnie podejmować decyzję o stosowaniu walproinianu u kobiet karmiących, bo chociaż tylko niewielka jego ilość przenika do mleka matki (stosunek stężenia w mleku do stężenia w surowicy wynosi 0,03), to nie wiemy jaki wpływ mają nawet śladowe ilości leku na rozwój dziecka [17]. Udowodniono natomiast, że niemowlęta takie są w większym stopniu narażone na

wystąpienie trombocytopenii i anemii. Nieprawidłowości w obrazie krwi zwykle ustępują po zaprzestaniu karmienia piersią [13].

## **POTENCJALNE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE**

Schmidt na podstawie wyników 16 badań klinicznych obejmujących 1140 chorych stwierdził, że większość działań niepożądanych u dorosłych przyjmujących kwas walproinowy występuje we wczesnym okresie leczenia, ma nasilenie niewielkie do umiarkowanego i nie wymaga obniżenia dawki [20].

### **Przewód pokarmowy**

W przebiegu leczenia kwasem walproinowym mogą pojawić się nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunka, dyspepsja, zaparcia, anoreksja [15]. Częstość ich jest mniejsza przy stosowaniu postaci dojelitowych [5].

U około 11% chorych leczonych kwasem walproinowym obserwowano przemijający wzrost poziomu enzymów wątrobowych (fosfatazy alkalicznej i/lub aminotransferazy alaninowej i asparaginowej). Jest on z reguły bezobjawowy, zależny od dawki i ustępuje po jej obniżeniu lub odstawieniu leku [5].

Jednakże stosowanie kwasu walproinowego może być również przyczyną uszkodzenia komórki wątrobowej doprowadzającego w skrajnych przypadkach do zgonu. Częstość jego występowania szacowano początkowo na ok. 1 na 10 000 przypadków [6], po zweryfikowaniu grup ryzyka zmniejszyła się do 1 na 49 481 przypadków [7]. Powikłanie to najczęściej występuje w trakcie pierwszych 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Jego ryzyko jest statystycznie wyższe u dzieci poniżej 2 roku życia, szczególnie z genetycznie uwarunkowanymi zaburzeniami metabolicznymi, z organicznymi chorobami o.u.n. i w trakcie terapii skojarzonej padaczki. U pacjentów tych trzeba zachować szczególną ostrożność, tym bardziej, że objawy poprzedzające są często niecharakterystyczne: utrata kontroli napadów drgawkowych, złe samopoczucie, osłabienie, obrzęk twarzy, anoreksja, wymioty. Chorzy

powinni być obserwowani, a testy wątrobowe należy przeprowadzać przed rozpoczęciem terapii i w jej trakcie, szczególnie w ciągu pierwszych 6 miesięcy [13]. Warto zwrócić uwagę, że rozwój mało specyficznych objawów klinicznych bywa wcześniejszym i bardziej wartościowym sygnałem hepatotoksyczności związanej z działaniem kwasu walproinowego niż wyniki testów wątrobowych [5].

Wykazano, że walproinian może być przyczyną ostrego zapalenia trzustki, którego występowanie nie zależy od dawki, a może pojawić się tak w bardzo wczesnych okresach leczenia (3 miesiące), jak i po dłuższym czasie (4,5 roku) od jego rozpoczęcia. Uważa się co prawda, że nie ma potrzeby monitorowania poziomu amylazy w surowicy krwi, ale wystąpienie epizodu zapalenia trzustki jest przeciwwskazaniem do stosowania kwasu walproinowego [13].

#### **Układ krwiotwórczy**

Odnotowano epizody występowania trombocytopenii, anemii, leukopenii, neutropenii, eozynofilii, uszkodzenia czynników krzepnięcia krwi, a także upośledzenia funkcji krwiotwórczej szpiku kostnego [15, 18]. Choć z reguły są one bezobjawowe, zaleca się badanie krzepliwości i liczby płytek krwi przed leczeniem i okresowo podczas terapii.

#### **Skóra i włosy**

W trakcie terapii opisywano przypadki przemijającego lub nawet trwałego łysienia, bardzo rzadko epizody nadmiernego kręcenia włosów. Zmiany dotyczące włosów najczęściej występują w pierwszym półroczu leczenia, zwykle wycofują się samoistnie, bez konieczności zmniejszenia dawki [5].

#### **Ośrodkowy układ nerwowy**

W porównaniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi wykazuje mniej działań niepożądanych ze strony układu nerwowego. Jeden z najczęstszych objawów – to drżenie. Drobne drżenia rąk przypominające łagodne drżenie samoistne obserwowano u 1 do 5% badanych [3]. Kontrolę tego objawu można uzyskać

zmniejszając dawkę dobową kwasu walproinowego lub podając propranolol [5, 19]. Senność i ataksję stwierdzano u 1,4% pacjentów otrzymujących kwas walproinowy w monoterapii i u 14,4%, u których stosowano kwas walproinowy wraz z innymi lekami [20].

Ze względu na swój mechanizm działania walproinian wykazuje potencjalną zdolność do wywoływania depresji o.u.n., częściej występującą przy jego stosowaniu w terapii skojarzonej. Do zaburzeń psychicznych należy obniżenie nastroju z depresją włącznie, psychozy, agresja, nadreaktywność, zaburzenia zachowania [15].

#### **Układ dokrewny**

Nie jest jasne, czy zaburzenia hormonalne u kobiet z padaczką wynikają z samej choroby, czy są wywołane przez stosowane leki. Istnieją doniesienia o występowaniu u pacjentek przyjmujących kwas walproinowy szeregu zmian endokrynnych objawiających się m.in. zaburzeniami miesiączkowania, wtórnym brakiem miesiączki, powiększeniem gruczołów sutkowych, mlekotokiem, hiperandrogenizmem, hiperglikemią [13, 15]. Na początku lat dziewięćdziesiątych pojawiły się dane o występowaniu u kobiet leczonych walproinianem zespołu policystycznych jajników. W nowszych badaniach nie ustalono związku pomiędzy tym zaburzeniem a stosowaniem kwasu walproinowego [1].

Warto zaznaczyć, że w ostatnich latach coraz chętniej stosuje się formy kwasu walproinowego o przedłużonym działaniu. Zmniejszają one ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, gdyż te same dawki terapeutyczne zapewniają bardziej wyrównane stężenie leku w surowicy krwi [4]. Jest to bardzo korzystne z punktu widzenia bezpieczeństwa, jak i skuteczności terapii.

#### **WYBRANE INTERAKCJE KWASU WALPROINOWEGO**

##### **Wpływ kwasu walproinowego na inne leki**

Kwas walproinowy może hamować metabolizm karbamazepiny lub wypierać ją

z miejsc wiązania z albuminami. Obserwano także wzrost poziomu metabolitu karbamazepiny – CBZ-E, który prawdopodobnie jest odpowiedzialny za niektóre działania niepożądane karbamazepiny [5].

Istotna klinicznie jest interakcja z lamotryginą. Kwas walproinowy wydłuża okres półtrwania lamotryginy i skłania do zmniejszenia jej dawki w trakcie terapii skojarzonej.

Kwas walproinowy powoduje także zwiększenie poziomu fenobarbitalu, wymagające redukcji stosowanej dawki walproinianu u ok. 80% chorych. Nasilenie tego zjawiska w dużym stopniu zależy od wyjściowego poziomu fenobarbitalu we krwi [14]. Uważa się, że u podłoża mechanizmu tej interakcji leży hamowanie metabolizmu fenobarbitalu poprzez zwiększenie średniego okresu jego półtrwania [11].

Kwas walproinowy ze względu na swoje silne wiązanie z białkami osocza wypiera z tych połączeń fenytoinę zwiększając jej wolne stężenie we krwi, jest on także uważany za słaby inhibitor metabolizmu fenytoiny. Powoduje to niewielki i przejściowy wzrost aktywności farmakologicznej i/lub toksycznej fenytoiny, nie wymaga jednak zwykle zmiany jej dawki [14].

Hamuje on także metabolizm etosuksymidu, co wymaga monitorowania poziomu obu leków w surowicy krwi [15].

Zarówno metabolizm diazepam, jak i jego wiązanie z białkami osocza są upośledzone przy jednoczesnym podawaniu kwasu walproinowego. Ma to znaczenie kliniczne, ponieważ terapia taka znajduje zastosowanie w przypadku drgawek z towarzyszącą spastycznością i niepokojem [11].

### **Wpływ wybranych leków na poziom kwasu walproinowego**

Jednoczesne podawanie aspiryny i kwasu walproinowego powoduje zwolnienie jego metabolizmu, zmniejsza wiązanie z białkami osocza, osłabia klirens, co doprowadza do wzrostu jego wolnej frakcji w surowicy krwi [11, 15].

Terapia skojarzona felbamatem i kwasem walproinowym wymaga mniejszych dawek

walproinianu niż w monoterapii ze względu na osiągane wyższe jego stężenie maksymalne w surowicy krwi [15].

Biorąc pod uwagę właściwości farmakologiczne i skuteczność, kwas walproinowy uważany jest za jeden z podstawowych leków pierwszego rzutu w terapii padaczki [4]. Nadal prowadzi się jednak badania, które umożliwiłyby rozszerzenie zakresu wskazań do jego stosowania. W 1997 r. kwas walproinowy zarejestrowano w Stanach Zjednoczonych jako preparat do profilaktyki migreny, którego skuteczność udowodniono w badaniach klinicznych. Został on również dopuszczony do leczenia i profilaktyki epizodów manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej [17], także w Polsce.

### **PIŚMIENNICTWO**

1. Bauer J, Jarre A, Klingmuller D, Elger CE. Polycystic ovary syndrome in patients with focal epilepsy: a study in 93 women. *Epilepsy Res* 2000; 41: 163–7.
2. British National Formulary, British Medical Association & Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. London: 2000: 474–6.
3. Covanis A, Gupta AK, Jeavons PM. Sodium valproate: monotherapy and polytherapy. *Epilepsia* 1982; 23: 693–720.
4. Członkowska A, Członkowski A. Leczenie w neurologii. Kompendium. Warszawa: PWN; 1997.
5. Davis R, Peters DH, McTavish D. Valproic acid. A reappraisal of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs* 1994; 47: 332–72.
6. Dreifuss FE, Santilli N, Langer DH, Sweeney KP, Moline KA, Menander KB. Valproic acid hepatic fatalities: a retrospective review. *Neurology* 1987; 37: 379–85.
7. Dreifuss FE, Langer DH, Moline KA, Maxwell JE. Valproic acid hepatic fatalities. II US experience since 1984. *Neurology* 1989; 39: 201–7.
8. Enna SJ, Coyle JT. Pharmacological management of neurological and psychiatric disorders. New York, NJ: The MacGraw – Hill Companies Inc; 1998.
9. Feely M. Drug treatment of epilepsy. *BMJ* 1999; 318: 106–9.

10. Gram L. Experimental studies and controlled clinical testing of valproate & vigabatrin. Praca doktorska. University Hvidovre Hospital 1988.
11. Griffin JP, D'Arcy PF. A manual of adverse drug interaction. Amsterdam: Elsevier Science BV; 1997.
12. Guberman A, Bruni J. Essentials of clinical epilepsy. Woburn, MA: Butterworth-Heinemann; 1999.
13. Martindale. The complete drug reference, red. Partiff K, i wsp. London: Pharmaceutical Press; 1999.
14. Patsalos PN, Duncan JS. Antiepileptic drugs. A review of clinically significant drug interactions. Drug safety 1993; 3: 156–84.
15. Physician's Desk Reference. Montvale, NJ: Medical Economics Company; 2000.
16. Przewodnik Farmakoterapii, red. Czarnecki A, Członkowski A, Janiec W, Jędrasik M, Szajewski J. Warszawa: PTFiNIL; 1995.
17. Rapoport A. Treatment of migraine headache with antiepileptic drugs. W: Pellock JM, red. Broadening the spectrum of clinical uses of antiepileptic drugs. The Royal Society of Medicine Press; 2000: 59–64.
18. Scheuer ML, Van Cott AC. Antiepileptic drugs. W: Rowland LP, red. Current neurologic drugs. Philadelphia PA: Current Medicine Inc; 1998: 25 (suppl 1): 44–9.
19. Scheyer RD, Cramer JA, Toftness BR, Mattson RH. Valproate-related tremor. Epilepsia 1989; 30: 639.
20. Schmidt D. Adverse effects of valproate. Epilepsia 1984; 25 (suppl 1): 44–9.
21. Shen DD, Levy RH. Valproate. W: Eadie MJ, Vajda FJE, red. Antiepileptic drugs pharmacology and therapeutics. Berlin: Springer-Verlag; 1999: 359–69.
22. Trimble MR. Women and epilepsy. West Sussex: John Wiley & Sons Ltd; 1991.

*Adres: Dr Dagmara Mirowska,  
Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Akademii Medycznej,  
ul. Krakowskie Przedmieście 26/28, 00-927 Warszawa*