



Pochodne kwasu walproinowego w terapii zaburzeń psychicznych, zwłaszcza chorób afektywnych

Valproic acid derivatives in the treatment of mental, and particularly – affective disorders

STANISŁAW PUŻYŃSKI

Z II Kliniki Psychiatrycznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

STRESZCZENIE. Analiza obszernego piśmiennictwa dotyczącego dotychczasowych prób stosowania pochodnych kwasu walproinowego w zaburzeniach psychicznych dowodzi, że kwas walproinowy, oprócz działania przeciwdrgawkowego, wykazuje wyraźny wpływ psychotropowy, który może być efektywnie wykorzystany w zapobieganiu nawrotom zaburzeń afektywnych dwubiegunowych (działanie profilaktyczne) oraz w terapii zespołów maniакаlnych. Przydatność kwasu walproinowego w innych zaburzeniach psychicznych (depresje, zaburzenia lękowe, stany dysforyczne) chociaż prawdopodobna – wymaga dalszych badań. Stosowanie walproinianów wymaga ścisłego przestrzegania przeciwwskazań oraz monitorowania leczenia, ze szczególnym zwróceniem uwagi na funkcje wątroby.

SUMMARY. It follows from a review of the ample literature on the use of valproic acid derivatives in the treatment of mental disorders that valproic acid has in addition to its anticonvulsant action also a clear psychotropic effect. The latter can be effectively applied in the prevention of bipolar affective disorder, as well as in the treatment of manic syndromes. Valproic acid usefulness in other mental disorders (depression, anxiety disorders, dysphoric states) seems probable, but requires further study. Administration of valproates requires that contraindications should be strictly observed and the treatment should be monitored, with particular attention paid to functions of the liver.

Słowa kluczowe: kwas walproinowy / zaburzenia psychiczne / choroby afektywne

Key words: valproic acid / mental disorders / affective diseases

W okresie minionych 40 lat zgromadzono wiele dowodów, które wyraźnie wskazują, że spektrum działania terapeutycznego, i co za tym idzie, zakres wskazań do stosowania niektórych leków przeciwdrgawkowych jest znacznie szerszy niż to wynika z ich pierwotnego przeznaczenia (leczenie różnych form padaczki). Niektórzy przedstawiciele grupy leków przeciwpadaczkowych znaleźli zastosowanie w terapii części innych zaburzeń i schorzeń, którymi zajmuje się psychiatria i neurologia. Coraz częściej są stosowane jako podstawowy sposób leczenia, w połączeniu zaś z innymi lekami psychotropowymi – mogą

wydatnie poprawiać wyniki terapii schorzeń, w których leczenie typowe jest nie w pełni skuteczne. Do takich leków przeciwdrgawkowych należy karbamazepina, pochodne kwasu walproinowego (walproiniany), lamotrygina oraz gabapentyna. W odniesieniu do dwóch pierwszych leków liczba dowodów wskazujących na wpływ psychotropowy jest nieporównywalnie większa niż w odniesieniu do pozostałych.

Działanie psychotropowe wymienionych leków przeciwdrgawkowych wiąże się z ich wpływem na neuroprzeżywalność, które dotyczy nie tylko układu gabaergicznego lecz

również innych układów neuroprzekaznikowych, którym przypisywany jest udział w patogenezie zaburzeń emocji i nastroju. W próbach interpretacji mechanizmów działania terapeutycznego (wpływ profilaktyczny) leków przeciwdrgawkowych w zaburzeniach psychicznych występujących okresowo i nawracających znajduje zastosowanie koncepcja *kindling* [Post i wsp. 1984]. W odniesieniu do działania przeciwmaniakalnego, przeciwdepresyjnego, przeciwłękowego, regulacyjnego wpływu na emocje (działanie „przeciwdysforyczne”) wciąż jest brak spójnych hipotez.

Wyniki badań klinicznych leków przeciwdepresyjnych w zaburzeniach psychicznych są od kilkunastu lat analizowane w formie prac koncepcyjno-przeglądowych publikowanych w czasopismach oraz opracowań monograficznych, które są podsumowaniem *state of art* stanu badań w poszczególnych etapach wdrażania do praktyki klinicznej omawianych leków. Wymienić tu należy opracowania: Balfour i Brysen [1999], Calabrese i wsp. [1995], Keck i McElroy [1998], Davis i wsp. [2000], Lennkh i Simhandl [2000]. Przy opracowaniu tego artykułu korzystano m.in. z analiz zamieszczonych w wymienionych publikacjach.

Pierwszym lekiem przeciwdrgawkowym, który znalazł szerokie zastosowanie w psychiatrii, zwłaszcza w klinice chorób afektywnych, była karbamazepina, chociaż gdy uwzględnimy się chronologię wydarzeń – pierwszeństwo należy się walproinianom [pierwsze publikacje Lamberta i wsp. 1966, 1968 oraz Samadani 1967].

WALPROINIANY W ZABURZENIACH PSYCHICZNYCH

Pierwsze obserwacje dotyczące zastosowania pochodnych kwasu walproinowego w psychozie maniakalno-depresyjnej przedstawili w 1966 r. Lambert i wsp. oraz w rok później Samadani [1967]. Stosowano wówczas amid kwasu walproinowego (dipro-

pylacetamid, preparat Depamid). W okresie minionych ponad 40 lat opublikowano ok. 200 prac, których autorzy oceniali przydatność pochodnych kwasu walproinowego (jest to praktycznie biorąc sól semi-sodowa – Divalproex) w kilkunastu sytuacjach klinicznych, m.in. w profilaktyce zaburzeń afektywnych dwubiegunowych oraz schizoafektywnych, w leczeniu epizodów maniakalnych, w terapii depresji. Badania są kontynuowane.

PROFILAKTYKA ZABURZEŃ AFEKTYWNYCH DWUBIEGUNOWYCH

Opublikowane wyniki niekontrolowanych badań klinicznych przeprowadzonych w grupie ok. 1000 chorych z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi zgodnie wskazują (ponad 20 publikacji), że długoterminowe stosowanie walproinianów wywiera dobroczynny wpływ na przebieg tych zaburzeń w postaci redukcji liczby epizodów maniakalnych i depresyjnych oraz zmniejszenia nasilenia tych epizodów (jeżeli pojawiają się w toku leczenia) – można więc mówić o działaniu profilaktycznym takim, które występuje przy stosowaniu węglanu litu [badania: Brennan i wsp. 1984, Brown 1989, Calabrese i wsp. 1993, Denicoff i wsp. 1996, Deltito i wsp. 1998, Emrich i wsp. 1984, Guscott 1992, Hayes 1992, Jacobsen 1993, Kłosiwicz 1985, Lambert 1984, 1987, Pużyński i Kłosiwicz 1984, Samadani 1967, Sharma i wsp. 1993, Sovner 1989, Vencowsky i wsp. 1984, 1987, Zapletalek i wsp. 1988].

W tablicy 1 zestawiono dane dotyczące wpływu długoterminowego (okres oceny 26–51 miesięcy) stosowania amidu kwasu walproinowego w grupie 15 chorych leczonych w II Klinice Psychiatrycznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii w latach 1979–1984, w tym u 10 osób z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej oraz 5 z diagnozą psychozy schizoafektywnej o przebiegu dwubiegunowym. Porównano przebieg zaburzeń przed leczeniem oraz w czasie stosowania walproinianu [Pużyński i Kłosi-

wicz 1984]. Analiza ta wskazuje na działanie profilaktyczne badanego leku. Potwierdzono je w większej 37-osobowej grupie chorych [Kłósiewicz 1985].

Wyniki pierwszych randomizowanych badań klinicznych, w których zastosowano sól semi-sodową kwasu walproinowego (Divalproex) (187 chorych), węglan litu (90 osób) oraz placebo (90 chorych), opublikowane w bieżącym roku przez Bowden i wsp. [2000], potwierdzają uzyskane w minionym ćwierćwieczu wyniki badań niekontrolowanych. W toku 12-miesięcznej obserwacji autorzy stwierdzili, że chociaż liczba ciężkich epizodów maniakalnych wymagających hospitalizacji we wszystkich trzech grupach była zbliżona, stosowanie walproinianu wiązało się z redukcją większej liczby nawrotów, w tym o nasileniu subklinicznym, mniejszą liczbą przedwcześnie zakończonych kuracji z powodu objawów nietolerancji w porównaniu z węglanem litu. Zwracają jednocześnie

uwagę na stosunkowo dobre wyniki stosowania placebo. Ocenę tolerancji walproinianu i węglanu litu omawiamy w dalszej części tego artykułu.

Zwrócono uwagę, że pochodne kwasu walproinowego są skuteczne u części chorych, u których węglan litu zawiódł lub są przeciwskazania do stosowania tego leku [Puzyński i Kłósiewicz 1984, Kłósiewicz 1985, Schaff i wsp. 1993, Sachs 1996, Vanelle i wsp. 1994]. Dotyczy to m.in. chorych z częstymi nawrotami, w tym o przebiegu naprzemiennym (przebieg typu *rapid cycling*), u których skuteczność profilaktyczna węglanu litu jest wyraźnie mniejsza [m.in. badania Calabrese i wsp. 1990, 1992, 1993]. Pochodne kwasu walproinowego stosowane w formie monoterapii lub łącznie z węglanem litu mogą okazać się cenną formą terapii w takich sytuacjach klinicznych. Uzyskano też zachęcające wyniki przy łącznym stosowaniu kwasu walproinowego, karbamazepiny i węglanu litu

Tablica 1. Łączna liczba i długość nawrotów epizodów afektywnych (zespoły maniakalne i depresyjne o umiarkowanym i dużym nasileniu) przed (I) oraz po (II) zastosowaniu amidu kwasu walproinowego (w porównywalnych okresach obserwacji) [Puzyński i Kłósiewicz 1984]

	Łącznie (15 osób)			BP I (5 osób)			BP II (5 osób)			PSA (5 osób)		
	I	II	%	I	II	%	I	II	%	I	II	%
Długość okresu obserwacji (miesiące)	549	549	–	201	201	–	157	157	–	191	191	–
Liczba nawrotów (ogółem)	68	37a	45,6	32	22	31,2	6	1	83,0	30	16	46,7
Długość nawrotów łącznie (w miesiącach)	122	47b	61,5	46	21	54,3	12	1	91,7	64	26	59,4
Długość nawrotów w odniesieniu do długości okresu obserwacji (%)	22,8	8,6b	–	22,8	10,4	–	7,6	0,6	–	33,5	13,6	–
Liczba epizodów maniakalnych	48	18a	57,1	19	10	47,4	–	–	–	23	8	65,2
Długość epizodów maniakalnych (łącznie)	79	24b	69,6	29	8	72,4	–	–	–	50	16	68,0
Liczba epizodów depresyjnych	26	21	19,2	13	12	7,7	6	1	83,3	7	8	14,3
Długość epizodów depresyjnych (łącznie)	43	24c	48,8	17	13	23,5	12	1	91,7	14	10	28,6

a) $p < 0,01$

b) $p < 0,001$

c) $p < 0,05$

BP I – zaburzenia afektywne dwubiegunowe, typ I

BP II – zaburzenia afektywne dwubiegunowe, typ II

PSA – psychoza schizoafektywna o przebiegu dwubiegunowym

u chorych z przebiegiem naprzemiennym, nie reagujących na inne sposoby postępowania terapeutycznego [Denicoff i wsp. 1996]. Zdaniem Calabrese i wsp. [1993] do czynników o dodatnim znaczeniu prognostycznym w tej grupie chorych należą: niewystępowanie objawów psychotycznych oraz zaburzeń osobowości typu *borderline*.

Przydatność pochodnych kwasu walproinowego w profilaktyce psychozy schizofrenicznej jest prawdopodobna, lecz wymaga dalszych badań kontrolowanych.

W terapii profilaktycznej stosowano różne dawki walproinianów (sól sodowa 10–15 mg/kg masy ciała, 750–1500 mg na dobę), na ogół mniejsze niż w leczeniu napadów padaczkowych. Brak jest wciąż wiarygodnych danych na temat zależności pomiędzy efektem profilaktycznym i poziomem kwasu walproinowego we krwi (autorzy publikacji, którzy oznaczali ten poziom podają wyniki mieszczące się w szerokim przedziale 40–150 µg/ml).

W przypadku pojawienia się w toku terapii profilaktycznej epizodów maniakalnych (hipomaniakalnych) lub depresyjnych jest celowe dołączenie leku neuroleptycznego lub (odpowiednio) przeciwdepresyjnego. Połączenia takie uchodzą za dobrze tolerowane i bezpieczne, chociaż najwięcej danych dotyczy neuroleptyków klasycznych oraz trójpięścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Liczba danych na temat łączenia pochodnych kwasu walproinowego z nowymi neuroleptykami atypowymi oraz lekami przeciwdepresyjnymi II generacji jest mała.

Pojawiły się doniesienia na temat terapeutycznego wpływu długoterminowego stosowania walproinianów w cyklotymii [Deltito 1993, Jacobsen 1994]. W świetle badań Jacobsen [1993] małe dawki (125–500 mg na dobę) mają wydatnie zmniejszać cyklotymiczne wahania nastroju, stabilizować aktywność złożoną, poprawiać funkcjonowanie w grupie społecznej. Wyniki tych obserwacji wymagają potwierdzenia.

Tolerancja długoterminowego stosowania pochodnych kwasu walproinowego w zaburzeniach afektywnych nawracających jest

u większości leczonych dobra i zdaniem niektórych autorów ten sposób postępowania ma istotną przewagę nad litoterapią, gdyż wiąże się z mniejszymi ograniczeniami trybu życia leczonych (m.in. mniejsza częstość wizyt u lekarza, brak potrzeby oznaczania poziomu leku we krwi). Długoterminowe stosowanie pochodnych kwasu walproinowego niektórzy autorzy rozpatrują jako alternatywny w stosunku do węglanu litu sposób profilaktyki zaburzeń afektywnych dwubiegunowych i zaliczają tę grupę środków do leków pierwszego rzutu w postępowaniu profilaktycznym (obok węglanu litu i karbamazepiny), zaś przy przebiegu typu *rapid cycling* – zalecają rozpoczęcie terapii od walproinianów [Sachs 1996]. Autorzy polskich standardów terapii zaburzeń afektywnych [por. Pużyński i wsp. 1998], podobnie jak autorzy w innych krajach europejskich, zaliczają leki przeciwdrgawkowe do leków drugiego rzutu, które należy stosować u chorych, u których węglan litu okazał się nieskuteczny lub przeciwwskazany.

ZESPOŁY MANIAKALNE

Są drugą grupą zaburzeń afektywnych, w których przydatność walproinianów (stosowano sól semi-sodową kwasu walproinowego) można uznać za coraz lepiej udokumentowaną [badania kontrolowane: Bowden i wsp. 1994, 1997, Brennan i wsp. 1984, Emrich i wsp. 1985, Freeman i wsp. 1992, Lambert 1984, McElroy i wsp. 1996, Pope i wsp. 1991, Swann i wsp. 1997, Vasudev i wsp. 2000]. Wyniki badań, w których porównywano efekt terapeutyczny walproinianów z węglanem litu oraz placebo wskazują na szybki, przeciwmaniakalny wpływ leczniczy, przy czym najlepsze wyniki uzyskano w stanach maniakalnych o średnim nasileniu. Obserwowano również działanie lecznicze w manii o dużym nasileniu oraz w zespołach maniakalnych z objawami psychotycznymi [McElroy i wsp. 1996]. W nasilonych zespołach maniakalnych dobre rezultaty uzyskano łącząc walproiniany z neuroleptyka-

mi, co wzmacnia efekt przeciwmaniakalny oraz przyspiesza jego pojawienie się [Müller-Oerlinghausen i wsp. 2000]. W świetle badań Swann i wsp. [1997] walproinian są szczególnie przydatne u chorych, u których w obrazie klinicznym manii występują również objawy depresyjne. Do czynników, które korelują z dobrą reakcją terapeutyczną należą m.in.: późniejszy wiek zachorowania, krótki okres utrzymywania się zaburzeń afektywnych, obecność nasilonych zaburzeń snu [McElroy i wsp. 1991].

Wpływ psychotropowy walproinianów obejmuje wszystkie podstawowe cechy zespołu maniakalnego, w tym zaburzenia nastroju i emocji (dysforia), wzmożony napęd psychoruchowy, zaburzenia rytmów biologicznych.

Amerykańska FDA uznała stany maniakalne za wskazanie do stosowania soli sodowej kwasu walproinowego.

Dotychczasowe badania kliniczne wskazują, że przy leczeniu stanów maniakalnych zachodzi potrzeba stosowania większych dawek walproinianów i zapewnienia wyższego poziomu kwasu walproinowego we krwi (w porównaniu z postępowaniem profilaktycznym). Stosowane dawki soli sodowej kwasu walproinowego mieszczą się w przedziale 1200–2000 mg (ok. 20 mg/kg masy ciała).

DEPRESJE

Dotychczasowe próby stosowania pochodnych kwasu walproinowego w stanach depresyjnych (występujących w przebiegu nawracających zaburzeń afektywnych) nie uprawniają do wiążących konkluzji głównie z powodu małej liczby dotychczas leczonych oraz braku badań kontrolowanych. Oprócz opisów kazuistycznych wskazujących na możliwość działania przeciwdepresyjnego, dobre wyniki uzyskali Davis i wsp. [1996], którzy w grupie 33 chorych z depresją leczonych w warunkach ambulatoryjnych – u 60% obserwowali istotną z punktu widzenia klinicznego poprawę.

Ze względu na małą liczbę dotychczas leczonych chorych oraz brak badań kontrolo-

wanych, wpływ przeciwdepresyjny walproinianów należy traktować jako problem otwarty, który zasługuje na dalsze ukierunkowane badania [por. opracowania przeglądowe: Davis i wsp. 2000, Keck i wsp. 1998, Lennkh i Simhandl 2000, Calabrese i wsp. 1995].

INNE ZABURZENIA PSYCHICZNE

Oprócz zaburzeń afektywnych podejmowane są coraz liczniejsze próby wykorzystania pochodnych kwasu walproinowego w innych zaburzeniach psychicznych. Wymienić tu należy zaburzenia lękowe (w tym lęk napadowy), zaburzenia psychiczne pourazowe (*posttraumatic stress disorders*), zespoły abstynencyjne związane z przerwaniem ciągu picia alkoholu, odstawieniem benzodiazepin, w których walproiniany zmniejszają ryzyko napadów drgawkowych [Hillbom i wsp. 1989], w terapii uzależnień występujących u osób z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi [Brady i Sonne 1995].

Podobnie jak w przypadku depresji – liczba osób dotychczas leczonych oraz niekontrolowany charakter badań klinicznych nie pozwalają na wyciągnięcie definitywnych wniosków i zalecanie pochodnych kwasu walproinowego jako postępowania terapeutycznego pierwszego rzutu w tych sytuacjach klinicznych, wskazują jednak na potencjalną możliwość ich szerszego zastosowania oraz na celowość kontynuowania badań [por. opracowania przeglądowe: Calabrese i wsp. 1995, Balfour i Bryson 1994, Davis i wsp. 2000, Keck i wsp. 1998, Lennkh i Simhandl 2000].

Również szerszych, ukierunkowanych badań weryfikacyjnych wymagają zachęcające wyniki stosowania pochodnych kwasu walproinowego w stanach niepokoju, dysforii, pobudzenia psychoruchowego, zachowaniach agresywnych występujących u osób z zaburzeniami osobowości (w tym typu *borderline*), zespołami organicznymi, z upośledzeniem umysłowym, otępieniem [Deltito i wsp. 1993, 1998, Donovan i wsp. 2000, Lindenmayer i Kotsaftis 2000, Wilcox 1994].

INTERAKCJE KWASU WALPROINOWEGO

(opracowano głównie
na podstawie PDR-2000)

Interakcje farmakokinetyczne

Podstawowy mechanizm przemiany kwasu walproinowego wiąże się z beta-oksydacją oraz sprzężaniem z kwasem glikuronowym. Udział izoenzymów cytochromu P450 jest prawdopodobnie znikomy. Kwas walproinowy jest słabym inhibitorem izoenzymów cytochromu P450, co oznacza, że nie wywiera większego wpływu na metabolizm leków, w których przemianach uczestniczą takie izoenzymy jak 2D6, 3A4 i inne. Również inhibitory izoenzymów cytochromu P450 prawdopodobnie w sposób istotny nie zmieniają farmakokinetyki kwasu walproinowego.

Nie stwierdzono istotnych z punktu widzenia klinicznego interakcji pomiędzy kwasem walproinowym i acetaminofenem, klozapiną, lorazepamem, doustnymi środkami antykoncepcyjnymi. Nie obserwowano też zmian kinetyki węglańku litu.

W czasie stosowania pochodnych kwasu walproinowego należy brać pod uwagę zmianę farmakokinetyki innych leków przeciwdrgawkowych: karbamazepiny (obniżenie poziomu we krwi), klonazepam, diazepam, etosuksymidu, lamotryginy, primidonu. Dotyczy to również niektórych innych leków, m.in. tolbutamidu, warfaryny, zidowudyny, a również zwiększenia poziomu trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych we krwi. Do leków które mogą zmienić farmakokinetykę kwasu walproinowego (przyspieszać metabolizm) należy m.in. fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, primidon. Odstawienie tych leków może wiązać się ze wzrostem poziomu kwasu walproinowego we krwi.

Na szczególną uwagę zasługują wspomniane wzajemne (dwukierunkowe) interakcje kwasu walproinowego i karbamazepiny [Wilder 1992]. Oba leki wykazują wysoki stopień wiązania z białkami (kwas walproinowy

70–95%, karbamazepina 73–88%), wzajemnie wpływają na swój metabolizm i dostępność biologiczną, co należy uwzględnić przy kuracjach skojarzonych. Wilder [1992] zwraca ponadto uwagę na możliwość wzmacniania działania teratogennego przy łączeniu obu leków.

Aspiryna zwiększa ilość wolnej frakcji kwasu walproinowego we krwi (okoliczność tą należy uwzględnić w terapii). Możliwość taką należy brać pod uwagę przy stosowaniu innych leków wykazujących wysoki stopień wiązania z białkami krwi, m.in. niektórych selektywnych inhibitorów wychwyty serotoniny, o czym świadczą opisy kazuistyczne interakcji przy łącznym stosowaniu walproinianów z fluoksetyną [Lucena i wsp. 1998, Sovner i Davis 1991] oraz sertralina [Berigan i Harazin 1999].

Interakcje farmakodynamiczne

Badania kliniczne wskazują, że walproiniany mogą wchodzić w interakcje farmakodynamiczne z niektórymi lekami psychotropowymi, m.in. z neuroleptykami (potencjalizacja działania przeciwmaniakalnego, ale również wpływu depresyjnego na o.u.n.), węglanem litu oraz karbamazepiną (u części leczonych potencjalizacja efektu profilaktycznego). Interakcje farmakodynamiczne z lekami przeciwdepresyjnymi są mało poznane i wymagają dalszych badań.

BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA WALPROINIANÓW W PSYCHIATRII

Tolerancja i objawy niepożądane są omówione w pracy Mirowskiej i Członkowskiego, zamieszczonej w tym numerze *Postępów Psychiatrii i Neurologii* [41]. Problemowi temu poświęciliśmy również pracę przeglądową opublikowaną w *Psychiatrii Polskiej* [Kłosiewicz i Pużyński 1987].

Szczegółowe dane dotyczące częstości występowania objawów niepożądanych występujących w toku stosowania walproinianów w różnych grupach diagnostycznych (chorzy na padaczkę, chorzy na migrenę) zawie-

rają najnowsze wydania *Physician Desk Reference* [2000].

Piśmiennictwo z lat siedemdziesiątych i osiemdziesiątych zawiera liczne opisy działań niepożądanych i powikłań, które obserwowano u chorych na padaczkę, zwłaszcza u dzieci. Szereg przesłanek wskazuje, że liczne z tych powikłań (w tym zgony związane z działaniem hepatotoksycznym) wiązały się z terapią skojarzoną z innymi lekami przeciwpadaczkowymi [por. Jeavons 1983] oraz stosowaniem dużych dawek pochodnych kwasu walproinowego. Keck i McElroy [1998] zwracają uwagę, że liczba groźnych powikłań związanych z hepatotoksycznym działaniem omawianego leku radykalnie zmniejszyła się (w 1978 r. notowano jedno takie powikłanie na 10 tys. leczonych, w latach 1984–1986 jedno na 49 tys.). Do 1989 r. nie zgłoszono ani jednego zgonu osoby powyżej 10 roku życia leczonej pochodnymi kwasu walproinowego (w monoterapii).

Wszyscy autorzy stosujący sól semi-sodową kwasu walproinowego (Divalproex) w zaburzeniach psychicznych podkreślają bardzo dobrą tolerancję, małe ryzyko powikłań oraz istotnie mniejszą częstość przerwanych kuracji z tego powodu, w porównaniu z węglanem litu.

Opinię tą potwierdzają ostatnio opublikowane wyniki badań kontrolowanych [Bowden i wsp. 2000] (tablica 2).

Przytoczone opinie i obserwacje nie uwalniają od prowadzenia kuracji w sposób kontrolowany, w szczególności monitorowania funkcji wątroby oraz układu krwiotwórczego, uwzględniania interakcji z innymi lekami, ścisłego przestrzegania przeciwwskazań. Należy też pamiętać o przestrzeganiu zasady stopniowego obniżania dawek w przypadku zakończenia kuracji (ryzyko drgawek).

Do powszechnie akceptowanych przeciwwskazań należą: ostre i przewlekłe zapalenie wątroby, uszkodzenie funkcji tego narządu, uszkodzenie nerek, porfiria, okres ciąży (zwiększone ryzyko wad wrodzonych).

PODSUMOWANIE

Analiza obszernego piśmiennictwa dotyczącego dotychczasowych prób stosowania pochodnych kwasu walproinowego w zaburzeniach psychicznych dowodzi, że kwas walproinowy, oprócz działania przeciwdrgawkowego, wykazuje wyraźny wpływ psychotropowy, który może być efektywnie wykorzystany w zapobieganiu nawrotom zaburzeń

Tablica 2. Występowanie objawów niepożądanych (procent leczonych) w czasie stosowania soli sodowej kwasu walproinowego, węglanu litu i placebo w okresie 12 miesięcy [za Bowden i wsp. 2000, zmodyfikowane]

Objawy niepożądane	Walproinian (n=187)	Lit (n=94)	Placebo (n=94)	Różnice istotne statystycznie
Nudności	42	45	31	lit > placebo
Biegunka	35	46	30	lit > placebo
Drżenie	41	42	13	lit > placebo
Sedacja	42	26	35	walpr. > placebo
↑ masy ciała	21	13	7	walpr. > placebo
Poliuria	8	19	10	lit > walpr.
Wzmoczone pragnienie	6	15	7	lit > walpr.
Wypadanie włosów	16	8	6	walpr. > placebo
Infekcje	27	13	19	walpr. > lit
Dzwonienie w uszach	6	0	1	walpr. > lit
Tachykardia	1	4	1	lit > walpr.
Akatzja	1	4	1	lit > walpr.
Wysychanie śluzówek oczu	0	3	0	lit > walpr.

afektywnych dwubiegunowych (działanie profilaktyczne) oraz w terapii zespołów maniakalnych. Przydatność kwasu walproinowego w innych zaburzeniach psychicznych (depresje, zaburzenia lękowe, stany dysforyczne), chociaż prawdopodobna – wymaga dalszych badań. Stosowanie walproinianów wymaga ścisłego przestrzegania przeciwwskazań oraz monitorowania leczenia, ze szczególnym zwróceniem uwagi na funkcję wątroby.

PIŚMIENNICTWO

- Balfour JA, Bryson HM. Valproic acid. A review of its pharmacology and therapeutic potential in indications other than epilepsy. *CNS Drugs* 1994; 2: 144–93.
- Berigan T, Harazin J. A setraline valproic acid drug interaction, *Int J Psychiatry Clinical Practice* 1999; 3: 287–8.
- Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, i wsp. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. *JAMA* 1994; 271: 918–24.
- Bowden CL, Davis J, Morris D, i wsp. Effect size of efficacy measures comparing divalproex, lithium and placebo in acute mania. *Depression – Anxiety* 1997; 6: 26–30.
- Bowden ChL, Calabrese JR, Mc Elroy SL, i wsp. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 481–9.
- Brady KT, Sonne SC, Anton R, Ballenger JC. Valproate in the treatment of acute bipolar affective episodes complicated by substance abuse: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 118–21.
- Brady T, Sonne SC. The relationship between substance abuse and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1996; 56 (suppl): 19–24.
- Brennan MJW, Sandyk R, Borsook D. Use of sodium valproate in the management of affective disorders: basic and clinical aspects. W: Emrich HM, Okuma T, Muller AA, red. *Anticonvulsants in affective disorders*. Amsterdam: Excerpta Medica 1994; 56–65.
- Brown E. U.S. experience with valproate in manic depressive illness: a multicenter trial. *J Clin Psychiatry* 1989; 50 (suppl): 13–6.
- Calabrese JR, Delucchi GA. Spectrum of efficacy of valproate in 55 patients with rapid-cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 431–4.
- Calabrese JR, Markowitz PJ, Kimmel SE, Wagner S.C. Spectrum of efficacy of valproate in 78 rapid-cycling bipolar patients. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 18 (suppl 1): 33S–56S.
- Calabrese JR, Rapport DJ, Kimmel SE, i wsp. Rapid cycling bipolar disorder and its treatment with valproate. *Can J Psychiatry* 1993; 38 (suppl 2): S57–S61.
- Calabrese JR, Woysville MJ, Kimmel SE, Rapport DJ. Predictors of valproate response in bipolar rapid cycling. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13: 280–3.
- Calabrese JR, Bowden Ch, Woysville MJ. Lithium and the anticonvulsants in the treatment of bipolar disorder. W: Bloon FE, Kupfer DJ, red. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*, New York: Raven Press; 1995: 1099–111.
- Davis LL, Kabel D, Patel D, i wsp. Valproate as an antidepressant in major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull* 1996; 32: 647–52.
- Davis LL, Ryan W, Adinoff B, Petty F. Comprehensive review of the psychiatric uses of valproate. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20 (suppl 1): 1S–17S.
- Deltito JA, Levitan J, Damore J, i wsp. Naturalistic experience with the use of divalproex sodium on an inpatient unit for adolescent psychiatric patients. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 97: 236–40.
- Deltito JA. The effect of valproate on bipolar spectrum temperamental disorders. *J Clin Psychiatry* 1993; 54: 300–4.
- Denicoff KD, Smith-Jackson ES, Bryan AL, Omar A, Post RM. Valproic prophylaxis in a prospective clinical trial of refractory bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1996; 15: 1456–8.
- Donovan SJ, Stewart JN, Nunes EV, i wsp. Divalproex treatment for youth with explosive temper and mood lability: a double blind, placebo-controlled crossover design. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 818–20.
- Emrich HM, Dose M, Von Zerssen D. Action of sodium-valproate and of oxcarbazepine in patients with affective disorder. W: Emrich HM, Okuma T, Muller AA, red. *Anticonvulsants in affective disorders*. Amsterdam: Excerpta Medica 1984; 45–55.
- Emrich HM, Dose M, Vonzerssen D. The use of sodium valproate, carbamazepine and oxcarba-

- zepine in patients with affective disorders. *J Affect Disord* 1985; 8:243–50.
23. Freeman TW, Clothier JL, Pazzaglia P, i wsp. A double-blind comparison of valproate and lithium in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 1992; 149:108–11.
 24. Guscott R. Clinical experience with valproic acid in 22 patients with refractory bipolar mood disorder (letter). *Can J Psychiatry* 1992; 37: 590.
 25. Hayes SG. Long-term valproate prophylaxis in refractory affective disorders. *Ann Clin Psychiatry* 1992; 4: 55–63.
 26. Hillbom M, Tokola R, Kuusela V, i wsp. Prevention of alcohol withdrawal seizures with carbamazepine and valproic acid. *Alcohol* 1989; 6:223–6.
 27. Jacobsen FM. Low-dose valproate: a new treatment for cyclothymia, mild rapid cycling disorders, and premenstrual syndrome. *J Clin Psychiatry* 1993; 54: 229–34.
 28. Jeavons PM. Hepatotoxicity of antiepileptic drugs. W: Oxley J, i wsp, red. *Antiepileptic therapy: chronic toxicity of antiepileptic drugs*. New York: Raven Press; 1983: 1–45.
 29. Keck PE, Mc Elroy SL. *Antiepileptic drugs*. W: Schatzberg AF, Nemeroff CB, red. *Textbook of Psychopharmacology*. Washington: Amer Psychiatr Press; 1998: 431–54.
 30. Kłosiewicz Ł. Wpływ profilaktyczny amidu kwasu walproinowego w chorobach afektywnych. *Psychiatr Pol* 1985; 19: 23–8.
 31. Kłosiewicz Ł, Pużyński S. Pochodne kwasu walproinowego – toksyczność, objawy niepożądane. *Psychiatr Pol* 1987; 21: 57–61.
 32. Lambert PA, Carraz G, Borselli S, Carrel S. Action neuropsychotrope d'un nouvel antiepileptique: Le Depamide. *Ann Med Psychol* 1966; 1: 707–10.
 33. Lambert PA, Borselli S, Midenat J, i wsp. L'action favorable de Depamide sur l'evolution a long terme des psychoses maniaco-depressives. Extraits du compte rendu de Congress de Psychiatrie et Neurologie du Langue Francaise Clermont-Ferrand 1968; 480–93.
 34. Lambert PA. Acute and prophylactic therapies of patients with affective disorders using valpromide (dipropylacetamide). W: Emrich HM, Okuma T, Muller AA, red. *Anticonvulsants in affective disorders*. Amsterdam: Excerpta Medica; 1984:33–44.
 35. Lambert PA, Venaud G. Utilisation de valpromide en therapeutique psychiatrique. *L'Encephale* 1987; 8:367–73.
 36. Lennkh C, Simhandl C. Current aspects of valproate in bipolar disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; 15:1–11.
 37. Lindenmayer J-P, Kotsaftis A. Use of sodium valproate in violent and aggressive behaviors: a critical review. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 123–8.
 38. Lucena JM, Blanco E, Corrales MA, i wsp. Interaction of fluoxetine and valproic acid (letter). *Am J Psychiatry* 1998; 155: 557.
 39. McElroy SL, Keck PE, Pope HG, i wsp. Correlates of antimanic response to valproate. *Psychopharmacol Bull* 1991; 27:127–33.
 40. McElroy SL, Keck PE, Stanton SP, i wsp. A randomized comparison of divalproex oral loading versus haloperidol in the initial treatment of acute psychotic mania. *J Clin Psychiatry* 1996; 57:142–6.
 41. Mirowska D, Członkowski A. Właściwości farmakologiczne kwasu walproinowego. *Post Psychiatr Neurol (ten zeszyt)*.
 42. Müller-Oerlinghausen B, Retzow A, i wsp. Valproate as an adjunct to neuroleptic medication for the treatment of acute episodes of mania: a prospective, randomized, double-blind, placebo – controlled, multicenter study. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 195–203.
 43. Physician Desk Reference. Wyd. 54. *Companion Guide*, Medical Economics Company 2000.
 44. Pope HG, McElroy SL, Keck PE, Hudson JL. Valproate in the treatment of acute mania. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 62–8.
 45. Post RM, Rubinow DR, Ballanger JC. Conditioning sensitization and kindling implications for the course of affective illness. W: Post RM, Ballanger JC, red. *Neurobiology of Mood Disorders*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1984: 432–66.
 46. Pużyński S, Kłosiewicz Ł. Valproic acid amide in the treatment of affective and schizoaffective disorders. *J Affect Disord* 1984; 6:115–21.
 47. Pużyński S, Kłosiewicz Ł. Valproic acid amide as a prophylactic agent in affective and schizoaffective disorders. *Psychopharmacol Bull* 1984; 20:151–9.
 48. Pużyński S, Kalinowski A, Kiejna A, i wsp. Standardy i algorytmy postępowania terapeutycznego w zaburzeniach afektywnych. *Farmakoterapia w Psychiatr i Neurol* 1998; 2:15–27.
 49. Sachs GS. Bipolar mood disorders: practical strategies for acute and maintenance phase treatment. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16 (suppl 1): 32S–46S.

50. Samadeni GW. Study of the clinical efficacy of dipropylacetamide in mood disorders. *Acta Psychiatr Belg* 1967; 76: 458–66.
51. Schaff MR, Fawcett J, Zajecka JM. Divalproex sodium in the treatment of refractory affective disorders. *J Clin Psychiatry* 1993; 54: 380–4.
52. Sharma V, Persad E, Mazmanian D, Karunaratne K. Treatment of rapid cycling bipolar disorder with combination therapy of valproate and lithium. *Can J Psychiatry* 1993; 38: 137–9.
53. Sovner R. The use of VPA in the treatment of mentally retarded persons with typical and atypical bipolar disorders. *J Clin Psychiatry* 1989; 50: 40–3.
54. Sovner R, Davis J. A potential drug interaction between fluoxetine and valproic acid. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11: 389.
55. Swann AC, Bowden ChL, Morris D, i wsp. Depression during mania. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 37–42.
56. Wilcox J. Divalproex sodium in the treatment of aggressive behavior. *Ann Clin Psychiatry* 1994; 6: 17–20.
57. Wilder BJ. Pharmacokinetics of valproate and carbamazepine. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 1, 12 (suppl): 64S–8S.
58. Vanelle JM, Leigh TH, Loo H, Priest RG. Resistance to lithium: what alternative exist? *Human Psychopharmacol* 1994; 9: 321–7.
59. Vasuder K, Goswami U, Kohli K. Carbamazepine and valproate monotherapy: feasibility, relative safety and efficacy, and therapeutic monitoring in manic disorder. *Psychopharmacology* 2000; 15: 15–23.
60. Vencovsky E, Soucek K, Kabes J. Prophylactic effect of dipropylacetamide in patients with bipolar affective disorder. W: Emrich HM, Okuma T, Muller AA, red. *Anticonvulsants in affective disorders*. Amsterdam: Excerpta Medica 1984; 65–6.
61. Vencowsky E, Peteriva E, Kabes J. Preventive effect of dipropylacetamide in bipolar manic-depressive psychoses. *Psychiatr-Neurol Med Psychol (Leipzig)* 1987; 39: 362–4.
62. Zapletalek M, Hanus H, Kindermayova H. Experiences with the prophylactic action of dipropylacetamide. *esk Psychiatrie* 1988; 7–10.

*Adres: Prof. Stanisław Pużyński, Instytut Psychiatrii i Neurologii,
Al. Sobieskiego 1/9, 02-957 Warszawa*