

Halina Matsumoto, Elżbieta Woźny, Anna Dziklińska, Małgorzata Abramowska, Szymon Niemcewicz, Waldemar Szelenberger

Terapia monitorowana stężeniem kwasu walproinowego we krwi u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi

Therapeutic drug monitoring of valproic acid in patients with psychiatric disturbances

Katedra i Klinika Psychiatryczna AM w Warszawie

Streszczenie

Kwas walproinowy (walproiniany) stosowany jest w farmakoterapii zaburzeń psychicznych najczęściej w skojarzeniu z innymi lekami psychotropowymi. Celem pracy była ocena poziomu kwasu walproinowego (VPA) w surowicy pacjentów, u których zlecono monitorowanie stężenia leku. Badaniami objęto 130 pacjentów w trakcie dwuletniej obserwacji. Wszyscy pacjenci leczeni byli kwasem walproinowym w skojarzeniu z neuroleptykami (I i II generacji) lub lekami przeciwdepresyjnymi. Rozkład stężeń VPA oznaczanych w surowicy metodą fluorescencji w świetle spolaryzowanym (FPIA) nie różnił się istotnie w badanych grupach pacjentów. Spośród wszystkich wyników badań stężeń VPA: 39% było poniżej poziomu terapeutycznego i wynosiło średnio: $34,4 \pm 11,2 \mu\text{g/ml}$, 58% wyników badań znajdowało się w zakresie terapeutycznym ($50\text{--}100 \mu\text{g/ml}$) i wynosiło średnio: $66,7 \pm 11,3 \mu\text{g/ml}$ oraz 3% w zakresie potencjalnie toksycznym (średnio: $107,9 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$). Autorzy wskazują na przydatność monitorowania stężenia VPA u pacjentów poddanych politerapii oraz na konieczność ograniczenia polipragmazji ze względu na jej wpływ na skuteczność i bezpieczeństwo leczenia.

Summary

In the pharmacotherapy of psychiatric disturbances valproic acid (valproate) is very often applied in combination with other psychotropic drugs. The purpose of this study was to assess the level of valproic acid (VPA) in serum of the patients subjected to the monitoring of the drug concentration. 130 patients, in 2 years of the observation, have been examined. All patients were treated with VPA in combination with neuroleptics (I or II generation) or antidepressants. The range of VPA concentration, determined by FPIA method did not show significant differences in the studied groups of patients. Among all results obtained, 39% indicated VPA concentration on a subtherapeutic range with the mean value: $34,4 \pm 11,2 \mu\text{g/ml}$, 58% were within the limits of the therapeutic range ($50\text{--}100 \mu\text{g/ml}$) with mean value: $66,7 \pm 11,3 \mu\text{g/ml}$ and 3% on a potentially toxic range (mean: $107,9 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$). The authors conclude that therapeutic monitoring of VPA concentration is useful in the patients submitted to polypharmacotherapy, and they indicate that it is necessary to limit polypharmacology, because of its influence upon the efficacy and safety of the treatment.

Słowa kluczowe: kwas walproinowy, terapia monitorowana stężeniem leku we krwi, zaburzenia psychiczne

Key words: valproic acid, therapeutic drug monitoring, psychiatric disturbances

Wstęp

Kwas walproinowy i jego pochodne (amid, sole sodowe i magnezowe oraz połączenie kwasu walproinowego i walproinianu sodu) stosowane są w leczeniu od ponad 35 lat, głównie jako leki przeciwpadaczkowe (Jędrzejczak 2001; Loscher 2002, Johannessen i Johannessen 2003). Równie długa jest historia zastosowania kwasu walproinowego i jego pochodnych w leczeniu zaburzeń psychicznych (Davis i wsp. 2002; Perucca 2002). Główne wskazania do stosowania kwasu walproinowego (walproinianów) w psychiatrii dotyczą terapii oraz profilaktyki nawracających zaburzeń afektywnych, zwłaszcza manii i dwubiegunowej choroby afektywnej z częstą zmianą faz (Grunze i Walden 2000; Keck i McElroy 2003; Pużyński 2001, 2002; Pużyński i wsp. 2004; Rybakowski 2003, Rzewuska 2000, 2003). W ostatnich latach pojawiło się szereg prac przeglądowych na temat zastosowania walproinianów w leczeniu schizofrenii (Citrome 2003), zaburzeń zachowania z agresją (Lindermayer i Kotsafis 2000), w terapii zaburzeń związanych z nadużywaniem alkoholu i kokainy (Myrick i Brandy 2003) oraz różnych zespołów neuropsychiatrycznych u osób w podeszłym wieku (Tarriot 2003). Ze względu na duże znaczenie kwasu walproinowego w farmakoterapii zaburzeń neurologicznych i psychiatrycznych aktualnie trwają poszukiwania nowych jego pochodnych o co najmniej równej skuteczności oraz mniejszej toksyczności (Henry 2003; Trojnar i wsp. 2004). W praktyce klinicznej częste jest łączenie kwasu walproinowego i jego pochodnych z innymi lekami psychotropowymi – zwłaszcza neuroleptykami oraz lekami przeciwdepresyjnymi (Grunze i Walden 2002). Interakcje lekowe mogą wpływać na stężenie kwasu walproinowego (walproinianów) we krwi zmniejszając skuteczność, a zwłaszcza bezpieczeństwo farmakoterapii (Kozik 1994; DeVane 2003).

Cel pracy

Celem pracy była analiza wyników stężenia kwasu walproinowego (VPA) w krwi pacjentów z różnymi zaburzeniami psychicznymi w oparciu o dane zawarte w standaryzowanym formularzu zlecenia badań.

Material i metoda

Pacjenci

Materiał do badań stanowiło 130 pacjentów (60 mężczyzn i 70 kobiet), w wieku: 18–75 lat (średnio: $42,3 \pm 13,5$ lat) z różnymi zaburzeniami psychicznymi, którzy byli hospitalizowani, bądź leczeni w trybie ambulatoryjnym w Klinice Psychiatrycznej AM lub SWZPZPOZ – Warszawa, w okresie od czerwca 2002 do kwietnia 2004.

Wszyscy pacjenci leczeni byli kwasem walproinowym (walproinianami) w skojarzeniu z innymi lekami psychotropowymi, głównie neuroleptykami: I (per-

fenazyną, haloperidolem, zuklopentiksolem) i II generacji (olanzapiną, klozapiną, risperidonem, kwetiapiną) oraz różnymi lekami przeciwdepresyjnymi (dezipraminą, mianseryną, trazodonem, citalopramem, fluoksetyną, fluwoksaminą, sertralina i wenlafaksyną).

Charakterystykę pacjentów przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Charakterystyka pacjentów, u których monitorowano stężenie kwasu walproinowego (VPA) w trakcie farmakoterapii

Nazwa grupy	Liczba (n)	Wiek (lata)	Płeć	Diagnoza wg ICD-10:
VPA + neuroleptyk I generacji	n = 43	40,8 ± 12,1 (19–70)	19 M 24 K	F-20 n = 20 (47%) F-25 n = 13 (30%) F-30 n = 1 (2%) F-31 n = 4 (9%) Inne n = 5 (12%)
VPA + neuroleptyk II generacji	n = 73	41,6 ± 12,8 (18–67)	33 M 40 K	F-20 n = 18 (25%) F-25 n = 27 (37%) F-30 n = 11 (15%) F-31 n = 7 (10%) Inne n = 10 (13%)
VPA + lek przeciwdepresyjny	n = 14	50,2 ± 16,0 (22–75)	8 M 6 K	F-25 n = 3 (21%) F-31 n = 7 (50%) F-32 n = 1 (7%) Inne n = 3 (22%)

F-20: schizofrenia

F-25: zaburzenia schizoafektywne

F-30: epizod maniakalny

F-31: zaburzenia afektywne dwubiegunowe

F-32: epizod depresyjny

Jak wynika z tabeli 1, wśród pacjentów, u których monitorowano stężenie VPA największą grupę stanowiły osoby leczone VPA łącznie z neuroleptykiem II generacji (56%). Grupa pacjentów leczonych VPA w skojarzeniu z neuroleptykiem klasycznym stanowiła 33% badanych, natomiast pacjenci leczeni VPA z lekiem przeciwdepresyjnym byli najmniej liczną grupą (11% badanych). Średnia wieku pacjentów w tej ostatniej grupie była wyższa niż w pozostałych, ale bez cech istotności statystycznej. W grupie pacjentów leczonych VPA z neuroleptykiem I generacji, blisko połowę (47%) stanowili pacjenci z rozpoznaniem schizofrenii, 1/3 pacjenci z diagnozą zaburzeń schizoafektywnych. Czterech pacjentów miało diagnozę zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, jeden epizodu maniakalnego. Wśród innych rozpoznań znalazły się: organiczne zaburzenia nastroju (F06.3) oraz osobowości (F07) – po dwóch pacjentów i lekkiego niedorozwoju umysłowego (F70) – jeden pacjent. W grupie leczonych VPA w skojarzeniu z neuroleptykiem II generacji najwięcej było rozpoznań zaburzeń schizoafektywnych (37%), a następnie: schizofrenii (25%), epizodu maniakalnego (15%) oraz

zaburzeń afektywnych dwubiegunowych (10%). Wśród innych diagnoz (13%) występowały: epizod mieszných zaburzeń afektywnych ($n = 2$), organiczne zaburzenia osobowości ($n = 2$) i nastroju ($n = 3$). W trzech przypadkach brak było danych o diagnozie. Wśród pacjentów leczonych VPA łącznie z lekiem przeciwdepresyjnym (VPA + lek przeciwdepresyjny) połowę pacjentów stanowiły osoby z rozpoznaniem zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, 1/4 pacjenci z zaburzeniami schizoafektywnymi. Trzech pacjentów miało rozpoznania zaburzeń lękowych, a jeden epizodu depresyjnego. W całej grupie badanych częstość diagnoz była następująca: zaburzenia schizoafektywne (33%), schizofrenia (29%), zaburzenia afektywne dwubiegunowe (13%), epizod maniakałny (9%), epizod depresyjny (1%). Inne diagnozy stanowiły 15%.

Terapia monitorowana stężeniem leku we krwi

Krew do badań pobierano rano, na czczo, przed kolejną dawką leku (po osiągnięciu stanu stacjonarnego). Oznaczenia stężenia kwasu walproinowego (walproinianów) wykonywano w surowicy krwi metodą fluorescencji w świetle spolaryzowanym (ang. *Fluorescence Polarization Immunoassay* = FPIA) na analizatorze TDx firmy Abbott. Jako zakres stężeń terapeutycznych przyjęto 50–100 $\mu\text{g/ml}$ (Kozik 1994, Pużyński 2004).

U każdego z pacjentów wypełniany był standaryzowany formularz zlecenia badań, dotyczący daty pobrania krwi do badań, imienia i nazwiska pacjenta, wieku, lekarza zlecającego badania, nazwy (międzynarodowej, handlowej) leku, dawki dobowej (od kiedy stałej), innych leków podawanych jednocześnie pacjentowi, rozpoznania wg ICD-10 oraz powodu, dla którego zlecana jest analiza (opisu problemu klinicznego).

Uzyskane wyniki oznaczeń stężeń kwasu walproinowego we krwi analizowano następnie w kontekście informacji zawartych w formularzu zlecenia badań, zwłaszcza w odniesieniu do terapii skojarzonej z neuroleptykami (I i II generacji) oraz z lekami przeciwdepresyjnymi. Niektórzy pacjenci badani byli 2–4-krotnie. W sumie wykonano 151 analiz stężenia VPA we krwi.

Wyniki

Uzyskane wyniki badań stężenia VPA we krwi przedstawiono w tabelach: 2–5.

W grupie pacjentów leczonych VPA (600–2000 mg/d) w skojarzeniu z neuroleptykiem I generacji (perfenazyną: 16–48 mg/d; haloperidolem: 6–10 mg/d lub zyklopentiksolem: 30–40 mg/d) średnie stężenie VPA we krwi wynosiło $57,4 \pm 21,4 \mu\text{g/ml}$, a wskaźnik C/D (stężenie do dawki) wynosił $0,051 \pm 0,022$. Wyniki badań uzyskane od pacjentów leczonych różnymi neuroleptykami nie różniły się między sobą istotnie pod względem średnich stężeń, dawki dobowej oraz wskaźnika C/D dla VPA.

Tabela 2. Stężenie VPA w surowicy pacjentów leczonych kwasem walproinowym w skojarzeniu z neuroleptykiem I generacji

Nazwa i dawka leku (mg/d)	Liczba badań	Stężenie VPA (µg/ml) x ± SD (min-max)	VPA (mg/d) x ± SD (min-max)	VPA C/D* (µg/ml/mg) x ± SD (min-max)	Istotność statystyczna różnic
Perfenazyna (16–48)	15	55,4±19,1 (21–82,6)	1114±282 (600–1800)	0,054±0,015 (0,016–0,075)	n.s
Haloperidol (6–10)	15	59,5±25,6 (20–111,5)	1087±333 (600–1800)	0,057±0,026 (0,020–0,096)	n.s
Zuklopentiksol (30–40)	16	55,7±19,8 (17,6–80,8)	1407±412 (900–2000)	0,051±0,022 (0,010–0,096)	n.s
Razem	46	57,4±21,4 (17,6–111,5)	1195±365 (600–2000)	(0,051±0,022) (0,010–0,096)	

* Wskaźnik C/D (stężenie do dawki VPA)

n.s – różnica statystycznie nieistotna w teście t-Studenta

x ± SD – średnia ± odchylenie standardowe

(min-max) – zakres

Tabela 3. Stężenie VPA w surowicy pacjentów leczonych kwasem walproinowym w skojarzeniu z neuroleptykiem II generacji

Nazwa i dawka leku (mg/d)	Liczba badań (n)	Stężenie VPA (µg/ml) x ± SD (min-max)	VPA (mg/d) x ± SD (min-max)	VPA C/D* (µg/ml/mg) x ± SD (min-max)	Istotność statystyczna różnic
Olanzapina (7,5–30)	50	53,6±22,7 (0–116,8)	1143±439 (600–2000)	0,050±0,022 (0–0,128)	n.s
Klozapina (300–600)	15	54,4±19,6 (27,7–90,0)	1192±499 (600–2500)	0,052±0,022 (0,020–0,102)	n.s
Risperidon (1–7)	20	53,5±16,8 (28,6–81,1)	1110±441 (300–2000)	0,056±0,028 (0,034–0,069)	n.s
Kwetiapina (400)	3	59,5±8,9 (51,5–69,0)	1233±252 (1000–1500)	0,051±0,017 (0,034–0,069)	n.s
Razem	88	53,6±20,4 (0–116,8)	1145±438 (300–2500)	0,052±0,023 (0–0,128)	

* Wskaźnik C/D (stężenie do dawki VPA)

n.s – różnica statystycznie nieistotna w teście t-Studenta

x ± SD – średnia ± odchylenie standardowe

(min-max) – zakres

W grupie pacjentów leczonych VPA (300–2500 mg/d) w skojarzeniu z neuroleptykiem II generacji (olanzapina: 7,5–30 mg/d, klozapina: 300–600 mg/d, risperidonem: 1–7 mg/d, kwetiapina: 400 mg/d) analizowano 88 wyników badań. Średnie stężenie VPA we krwi wynosiło: 53,6 + 20,4 µg/ml, dawka dobowo:

Tabela 4. Porównanie stężeń VPA w surowicy pacjentów leczonych neuroleptykami (I i II generacji) i lekami przeciwdepresyjnymi

Nazwa i dawka leku (mg/d)	Liczba badań (n)	Stężenie VPA ($\mu\text{g/ml}$) $\bar{x} \pm \text{SD}$ (min-max)	VPA (mg/d) $\bar{x} \pm \text{SD}$ (min-max)	VPA C/D* ($\mu\text{g/ml/mg}$) $\bar{x} \pm \text{SD}$ (min-max)	Istotność statystyczna różnic
Neuroleptyki (I i II generacji)	134	$55,1 \pm 20,8$ (0–116,8)	1150 ± 403 (300–2500)	$0,051 \pm 0,022$ (0–0,122)	n.s
Leki przeciwdepresyjne	17	$60,3 \pm 26,8$ (10,4–100,1)	1056 ± 297 (600–1500)	$0,059 \pm 0,029$ (0,007–0,128)	n.s

* Wskaźnik C/D (stężenie do dawki VPA)

n.s – różnica statystycznie nieistotna w teście t-Studenta

$\bar{x} \pm \text{SD}$ – średnia \pm odchylenie standardowe

(min-max) – zakres

1145 ± 438 mg, wskaźnik C/D: $0,052 \pm 0,023$. Nie stwierdzono istotnie statystycznie różnic dotyczących wyników uzyskanych od pacjentów leczonych różnymi neuroleptykami II generacji.

W tabeli 4 porównano wyniki monitorowania stężeń VPA w grupie pacjentów leczonych VPA łącznie z neuroleptykiem I lub II generacji z wynikami uzyskanymi w grupie pacjentów leczonych różnymi lekami przeciwdepresyjnymi (dezypraminą, mianseryną, trazodonem, citalopramem, fluoksetyną, fluwoksaminą, sertralina i wenlafaksyną). Średnie stężenie VPA w grupie pacjentów leczonych VPA z lekiem przeciwdepresyjnym ($60,3 \pm 26,8$ $\mu\text{g/ml}$) było wyższe niż w grupie pacjentów leczonych VPA łącznie z neuroleptykiem: I lub II generacji ($55,1 \pm 20,8$ $\mu\text{g/ml}$), średnia dobową dawką VPA była wyższa w grupie pacjentów, którzy otrzymywali VPA z neuroleptykiem I lub II generacji (odpowiednio: 1150 ± 403 mg i 1056 ± 229 mg), a wskaźnik C/D VPA niższy (odpowiednio: $0,051 \pm 0,022$ i $0,059 \pm 0,029$). Liczba uzyskanych wyników badań w grupie pacjentów leczonych VPA z lekiem przeciwdepresyjnym była znacznie mniejsza ($n = 17$) niż w przypadku pacjentów leczonych VPA z neuroleptykiem I lub II generacji ($n = 134$), a stwierdzane w teście t-Studenta różnice, nie były statystycznie istotne.

Jak wynika z tabeli 5, odsetek wyników stężeń VPA w zakresie terapeutycznym wahał się od 53% w grupie pacjentów leczonych VPA z neuroleptykiem II generacji, do 65% w grupie pacjentów leczonych VPA w skojarzeniu z neuroleptykiem I generacji. Wśród wszystkich analizowanych wyników stężeń VPA, blisko 60% (58%) to wyniki w zakresie terapeutycznym. Około 40% (39%) wszystkich badań (od 33% uzyskanych w grupie pacjentów leczonych VPA łącznie z neuroleptykiem I generacji, do 44% uzyskanych w grupie osób leczonych VPA w skojarzeniu z neuroleptykiem II generacji) stanowiły wyniki poniżej dolnego zakresu stężeń terapeutycznych. Wyniki potencjalnie toksyczne (> 100 $\mu\text{g/ml}$) stanowiły 2–6% zleconych badań w poszczególnych grupach pacjentów (3% wszystkich analiz).

Tabela 5. Rozkład stężeń VPA wśród badanych pacjentów

Grupa	Stężenia VPA w surowicy ($\mu\text{g/ml}$) w zakresach:		
	subterapeutyczny $x \pm \text{SD}$ (min-max) (%)	terapeutyczny $x \pm \text{SD}$ (min-max) (%)	potencjalnie toksyczny $x \pm \text{SD}$ (min-max) (%)
VPA + neuroleptyk I generacji	$31,8 \pm 10,5$ (17,6–49,06) (33%)	$67,5 \pm 10,4$ (52,72–83,7) (65%)	111,5 (2%)
VPA + neuroleptyk II generacji	$35,7 \pm 10,8$ (0–47,85) (44%)	$64,9 \pm 10,2$ (50,2–89,78) (53%)	$109,4 \pm 6,9$ (103,2–116,8) (3%)
VPA + neuroleptyk I i II generacji	$34,6 \pm 10,8$ (0–49,6) (40%)	$65,9 \pm 10,3$ (50,2–89,78) (58%)	$109,9 \pm 5,72$ (103,2–116,8) (2%)
VPA + leki przeciwdepresyjne	$32,1 \pm 15,2$ (10,4–48,68) (35%)	$73,2 \pm 16,1$ (50,7–96,2) (59%)	100,1 (6%)
Razem	$34,4 \pm 11,2$ (0–49,06) (39%)	$66,7 \pm 11,3$ (50,2–96,2) (58%)	$107,9 \pm 6,6$ (100,1–116,8) (3%)

Analiza zleceń wykazała, że wśród osób z potencjalnie toksycznym poziomem VPA znaleźli się:

1. Pacjentka M.H., l. 48, z rozpoznaniem schizofrenii, leczona Depakine Chrono w dawce 1500 m/die, która jednocześnie otrzymywała haloperidol (10 mg/d), diazepam, pridinol, wit.B6 i kwas foliowy. Stężenie VPA: 111,5 $\mu\text{g/ml}$.
2. Pacjentka M.E., l. 51, z rozpoznaniem zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. Wykonano u niej 4 badania stężenia VPA w odstępach 10 dniowych. Otrzymywała Depakine Chrono w dawkach: 900 mg/d, 1200 mg/d, 1500 mg i 1300 mg/d. Stężenia VPA w kolejnych badaniach wynosiły: 28,6 $\mu\text{g/ml}$; 42,8 $\mu\text{g/ml}$; 103,2 $\mu\text{g/ml}$; 58,0 $\mu\text{g/ml}$. Pacjentka jednocześnie otrzymywała Zolafren (10 mg/d) i węglan litu (2×250 mg).
3. Pacjent G.D., l. 50, z diagnozą zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, leczony Depakine Chrono 2000 mg/d, Zyprexą (20 mg/d), węglanem litu (500 mg/d) oraz Cloraxenem (20 mg/d). Stężenie VPA: 108,1 $\mu\text{g/ml}$.
4. Pacjent Ch.S., lat 23, z rozpoznaniem epizodu maniakalnego, leczony Depakine Chrono w dawce 1800 mg/d i Zyprexą (10 mg/d). Badanie zleczone z powodu wypadania włosów. Stężenie VPA: 116,8 $\mu\text{g/ml}$.
5. Pacjent K.W., l. 42, z diagnozą zaburzeń schizoafektywnych, leczony Depakine (1300 mg/d) i Lerivonem (30 mg/d). Stężenie VPA: 100,1 $\mu\text{g/ml}$.

Jako powód zlecenia monitorowania stężeń VPA wymieniano najczęściej: ocenę poziomu/kontrolę stężenia VPA (55% zleceń), brak efektu terapeutycznego lub pogorszenie stanu klinicznego (28% zleceń), politerapię (14% zleceń) i nasilone objawy niepożądane: drżenia i wypadanie włosów (3%).

Przegląd formularzy zleceń terapii monitorowanej stężeniem VPA we krwi odnośnie innych leków stosowanych łącznie z VPA dostarczył następujących informacji: pacjenci oprócz jednego neuroleptyku lub leku przeciwdepresyjnego otrzymywali dodatkowo benzodiazepiny: klorazepat, diazepam, lorazepam (34% zleceń), leki normotymiczne: węglan litu, karbamazepinę, lamotryginę (14% zleceń), inny neuroleptyk lub lek przeciwdepresyjny (22% zleceń), inne leki niż psychotropowe (16% zleceń).

Dyskusja

Do monitorowania stężenia kwasu walproinowego (walproinianów) we krwi stosowane są różne metody analityczne: chromatograficzne i immunochemiczne (Steijns i wsp. 2002). Niezależnie od postaci leku (kwas, sól, amid) oznaczenia dotyczą zawsze jonu walproinianowego powstającego w organizmie jako produkt dysocjacji (Szmigielski 1994; DeVane 2003). Krew do badań pobiera się przy badaniach w stanie stacjonarnym (po 3–5 dniach stałego dawkowania leku), rano (najlepiej zawsze o 8.00 godz.), przed kolejną dawką leku, czyli w stężeniu minimalnym (c min). Eliminuje to różnice wynikające z czasu do osiągnięcia stężenia malsymalnego we krwi (T max) dla różnych postaci leku: form dożylnych, kapsułek, tabletek dojelitowych, preparatów typu retard (Mirowska i Członkowski 2001) oraz błąd pomiaru spowodowany dużymi wahaniami dobowymi stężeń leku we krwi (Jędrzejczak 2001). Sposób pobierania krwi do badań ma więc istotne znaczenie dla właściwej oceny stężenia VPA, o czym nie zawsze się pamięta w praktyce klinicznej. W naszych badaniach do oznaczeń VPA stosowaliśmy metodę FPIA, która umożliwia pomiar stężenia całkowitego leku we krwi. Jako zakres stężeń terapeutycznych przyjęliśmy 50–100 µg/ml (Kozik 1994; Pużyński 2004a), chociaż górny zakres zalecanych stężeń w leczeniu ostrej manii może być wyższy: 120 µg/ml (Grunze i Walden 2002), 125 µg/ml (Rzewuska 2000; DeVane 2003), a nawet 150 µg/ml (Bowden i wsp. 1996). Zwiększenie stężenia VPA powyżej 100 µg/ml niesie za sobą ryzyko nasilonych działań niepożądanych, takich jak: drżenia, nudności i wymioty, pobudzenie lub nadmierna sedacja. W przypadku cyklotymii i zaburzeń dwubiegunowych typu II (z hypomanią) zalecane są niższe stężenia terapeutyczne 20–45 µg/ml (Keck i McElroy 2003). U osób w wieku podeszłym, z demencją i agresją, średnie efektywne stężenie VPA wynosiło $40,9 \pm 10,8$ µg/ml (Tarriot 2003).

W naszych badaniach, najwięcej analiz VPA wykonano u pacjentów z zaburzeniami schizoafektywnymi (33%) i schizofrenii (29%) – znacznie mniej u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi (13%), epizodem maniakalnym (9%) czy depresyjnym (1%). Blisko 90% zleceń monitorowania dotyczyło

pacjentów leczonych VPA łącznie z neuroleptykami (I i II generacji), zwłaszcza olanzapiną ($n = 50$) i risperidonem ($n = 20$). Wskazuje to na wzrastające znaczenie leczenia kombinowanego: VPA + atypowy neuroleptyk w praktyce klinicznej (Zarate i Quiros 2003).

W piśmiennictwie opisano 1 przypadek zwiększenia stężenia VPA po podaniu 3 mg risperidonu 10-letniemu chłopcu (Van Wattum 2001) oraz nieistotny wzrost stężenia risperidonu i 9-OH risperidonu po podaniu VPA (Spina 2000). Jak dotychczas brak jest kontrolowanych badań dotyczących wpływu olanzapiny na stężenie VPA, choć przypuszcza się, że może ona hamować proces sprzęgania VPA z glukuronianami, zwiększając jego wolną frakcję (DeVane 2003). Wykonaliśmy 15 oznaczeń VPA u pacjentów leczonych łącznie VPA (600–2500 mg/d) z kłozapiną (200–400 mg/d).

W piśmiennictwie brak jest danych na temat wpływu kłozapiny na stężenie VPA, natomiast opisano nieistotny klinicznie wzrost stężenia kłozapiny u 6 pacjentów ze schizofrenią leczonych VPA (900–1200 mg/d) z kłozapiną (200–400 mg/d) (Facciola i wsp. 1999). Trzy badania dotyczyły leczonych VPA (100–1500 mg/d) z kwetiapiną (400 mg/d). Interakcje VPA z kwetiapiną, jak na razie nie są znane. Wśród pacjentów leczonych VPA z klasycznymi neuroleptykami (perfenazyną, haloperidolem, zuklopentiksolem) wykonaliśmy 47 analiz. Haloperidol obniża stężenie VPA (Pużyński 2004b), brak natomiast danych o interakcjach farmakokinetycznych między VPA a perfenazyną i zuklopentiksolem. Wykonaliśmy również 17 badań monitorowania VPA u pacjentów leczonych jednocześnie różnymi lekami przeciwdepresyjnymi, w tym: fluoksetyną ($n = 2$), fluwoksaminą ($n = 1$) i dezypraminą ($n = 1$) oraz innymi ($n = 13$). Dane dotyczące wpływu fluoksetyny na stężenie VPA są niejednoznaczne. Fluoksetyna może obniżać stężenie VPA (Mula i Trimble 2003) lub podwyższać poziom VPA we krwi (Pużyński 2004b). VPA powoduje prawdopodobnie potencjalizację działania przeciwdepresyjnego fluwoksaminy, bez wpływu na stężenie. Połączenie VPA i dezipraminy prowadzi do osłabienia działania walproinianów i podwyższenia stężenia dezipraminy (Mula i Trimble 2003; Pużyński 2004b). W naszych badaniach nie stwierdziliśmy istotnych różnic w średnich stężeniach VPA u pacjentów leczonych VPA w skojarzeniu z neuroleptykami oraz lekami przeciwdepresyjnymi. Jednak aż 39% wyników badań znajdowało się poniżej zakresu terapeutycznego (średnie stężenie: $34,4 \pm 11,2 \mu\text{g/ml}$), 58% wyników mieściło się w zakresie terapeutycznym (średnie stężenie: $66,7 \pm 11,3 \mu\text{g/ml}$), a tylko 5 wyników (3%) przekroczyło granicę stężeń potencjalnie toksycznych (średnie stężenie: $107,9 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$). Trudno o jednoznaczną interpretację uzyskanych wyników badań, ponieważ monitorowanie stężeń VPA wykonywano u pacjentów w toku rutynowej farmakoterapii, w czasie której do neuroleptyku bądź leku przeciwdepresyjnego, stanowiącego zasadniczy kierunek leczenia, dołączano często inne leki psychotropowe: benzodiazepiny, leki normotymiczne, małe dawki innych neuroleptyków bądź leków przeciwdepresyjnych, oraz inne leki niż psychotropowe. Podział na grupy ma więc charakter umowny, a stężenia VPA u badanych pacjentów są wypadkową złożonych interakcji, często między więcej niż dwoma lekami, dla których opisano

rodzaj i znaczenie wzajemnych oddziaływań (DeVane 2003; Pużyński 2004b). Chociaż niektórzy uważają, że monitorowanie stężeń VPA we krwi nie ma kluczowego znaczenia klinicznego (Mirośławska i Członkowski 2001), to ocena stężenia jest niezbędna w przypadku podejrzenia, że pacjent nie stosuje się do zaleceń lekarza oraz w sytuacji politerapii z możliwością wzajemnych interakcji (Jędrzejczak 2001). Van Walkenburg i wsp. już w 1990 r. podnosili kwestię wpływu politerapii na niskie stężenia VPA. Ograniczenie polipragmazji niewątpliwie mogłoby się przyczynić do zwiększenia skuteczności i bezpieczeństwa terapii VPA z innymi lekami psychotropowymi oraz do zmniejszenia odsetka wyników stężeń VPA poniżej zakresu terapeutycznego.

Wnioski

1. Zastosowanie terapii monitorowanej stężeniem VPA we krwi w praktyce klinicznej wykazało, że 38% wyników analiz znajdowało się poniżej zakresu terapeutycznego, 58% mieściło się w zakresie terapeutycznym, a 3% w zakresie potencjalnie toksycznym.
2. Analiza formularzy zleceń wskazuje na powszechne zjawisko politerapii u pacjentów leczonych VPA.
3. Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia VPA można zwiększyć ograniczając polipragmazję.

Piśmiennictwo

1. Bowden C.I., Janicak P.G., Orsulak P. et al.: Relation to serum valproate concentration to response in mania, *Am. J. Psychiatry*, 1996, 153, 765–770.
2. Citrome L.: Schizophrenia and valproate. *Psychopharmacol. Bull.*, 2003, 37 (Suppl. 2), 74–88.
3. Davis L.L., Ryan W., Adinoff B., Petty F.: Comprehensive review of the psychiatric uses of alproate. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 2000, (Suppl. 1), 1S–17S.
4. Facciola G., Avenso A., Scordo M.G., Madia A.G., Ventimiglia A., Perucca E., Spina E.: Small effects of valproic acid on the plasma concentration of clozapine and its major metabolites in patients with schizophrenic or affective disorders. *Ther. Drug Monit.*, 1999, 21, 341–345.
5. Grunze H., Walden J.: Kwas walproinowy w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych. Urban & Partner, Wrocław, 2002.
6. Henry T.R.: The history of valproate in clinical neuroscience. *Psychopharmacol. Bull.* 2003, 37, (Suppl. 2), 5–16.
7. Jędrzejczak J.: Miejsce kwasu walproinowego i jego soli w leczeniu padaczek. *Postępy Psychiatrii i Neurologii*, 2001, 10, (Suppl. 1), 11–18.
8. Johannessen C.V., Johannessen S.I.: Valproate: past, present and future. *CNS Drug Rev.* 2003, Summer, 9, 199–216.
9. Keck P.E., Mc Elroy S.L.: Divalproex in the treatment of bipolar disorder. *Psychopharmacol. Bull.*, 2003, 37 (Suppl. 2), 67–73.
10. Kozik A.: Kwas walproinowy. W Adamska-Dyniewska H. (red.): *Terapia monitorowana*. Wydawnictwo TTM, Łódź, 1994, 177–184.
11. Linder Mayer J.P., Kostafis A.: Use of sodium valproate in violent and aggressive behaviours: a critical review. *J. Clin. Psychiatry*, 2000, 61, 123–128.

12. Loscher W: Basic pharmacology of valproate: a review after 35 years of clinical use for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs*, 2002, 16, 669–694.
13. Mirowska D., Członkowski A.: Właściwości farmakologiczne kwasu walproinowego. *Postępy Psychiatrii i Neurologii*, 2001, 10, (Suppl. 1), 3–9.
14. Mula M., Trimble M.R.: Pharmacokinetics interaction between antiepileptic and antidepressant drugs. *World J. Biol. Psychiatry*, 2003, 4, 21–24.
15. Myrick H., Brody K.T.: The use of valproex in the treatment of addictive disorders. *Psychopharmacol. Bull.*, 2003, 37, (Suppl. 2), 889–97.
16. Perucca E.: Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs*, 2002, 16, 695–714.
17. Pużyński S.: Pochodne kwasu walproinowego w terapii zaburzeń psychicznych, zwłaszcza chorób afektywnych. *Postępy Psychiatrii i Neurologii*, 2001, 13 (Suppl. 1), 25–34.
18. Pużyński S.: Leki przeciwpadaczkowe (karbamazepina, walproinianiany i lamotrygina) w terapii zaburzeń dwubiegunowych. *Psychiatr. Pol.*, 2002, 36, (Suppl.), 53–61.
19. Pużyński S., Kalinowski A., Koszewska I., Pragłowska E., Święcicki Ł.: Zasady leczenia nawracających zaburzeń afektywnych. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*, 2004, 1, 5–46.
20. Pużyński S.: Leki psychotropowe stosowane w terapii epizodów i zapobiegania nawrotom zaburzeń afektywnych. Aneks 1. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*, 2004, 1, 17–93.
21. Pużyński S.: Interakcje leków. Aneks 2. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*, 2004, 1, 95–117.
22. Rybakowski J.: Leki normotymiczne. W; Bilikiewicz A., Pużyński S., Rybakowski J., Wciórka J. (red): *Psychiatria*, t. III, Urban & Partner, Wrocław, 2003, 103–118.
23. Rzewuska M.: Kwas walproinowy w leczeniu zaburzeń afektywnych. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*, 2000, 4, 399–416.
24. Rzewuska M.: *Leczenie zaburzeń psychicznych*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2003.
25. Steijns L., Bouw S.W., van der Weide J.: Evaluation of fluorescence polarization assays for measuring valproic acid, phenytoin, carbamazepine and phenobarbital in serum. *Ther. Drug Monit.*, 2002, 24, 432–435.
26. Szmigielski A.: Leki działające na ośrodkowy układ nerwowy. W Drzewoski J. (red.) *Wybrane zagadnienia z farmakologii klinicznej i farmakoterapii*. Fundacja Akademickiej Służby Zdrowia. Łódź, 1994, 187–201.
27. Trojnar M.K., Wierchowska-Cioch E., Krzyżanowski M., Jagiełło M., Czuwar S.J.: New generation of valproic acid. *Pol. J. Pharmacol.* 2004, 56, 283–288.
28. Van Valkenburg Ch., Kluznik J., Merrill R., Erickson W.: Therapeutic levels of valproate for psychosis. *Psychopharmacol. Bull.*, 1990, 26, 254–255.
29. De Vane L.: Pharmacokinetics, drug interaction and tolerability of valproate. *Psychopharmacol. Bull.*, 2003, 37 (Suppl. 2), 25–42.
30. Zarate C.A., Quiroz J.A.: Combination treatment in bipolar disorder: a review of controlled trials. *Bipolar Disorders*, 2003, 5, 217–225.