

**Praca pogładowa***Review*

PAWEŁ ZATORSKI<sup>1</sup>, HALINA SIENKIEWICZ-JAROSZ<sup>2</sup>, AGNIESZKA KORKOSZ<sup>1</sup>,  
PRZEMYSŁAW BIEŃKOWSKI<sup>1</sup>

**Interakcje farmakokinetyczne kwasu walproinowego***Pharmacokinetic interactions of valproic acid*

<sup>1</sup>Zakład Farmakologii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

<sup>2</sup>I Klinika Neurologii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

**STRESZCZENIE**

Kwas walproinowy (i jego pochodne) jest wciąż szeroko stosowany w leczeniu padaczki oraz choroby afektywnej dwubiegunowej. Lek jest często podawany przez długi czas w kombinacji z innymi lekami, co rzutuje na ryzyko interakcji farmakodynamicznych i farmakokinetycznych. Celem artykułu jest przegląd najważniejszych właściwości farmakokinetycznych kwasu walproinowego, ze szczególnym uwzględnieniem interakcji z lekami wykorzystywanymi w medycynie wewnętrznej.

**SUMMARY**

Valproic acid (and its derivatives) is still widely used in the treatment of epilepsy and bipolar disorder. The drug is often administered on a long-term basis in combination with other therapeutics, and that is what generates a risk of pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. The aim of the present paper is to review major pharmacokinetic properties of valproic acid with special emphasis on its interactions with drugs used in internal medicine.

---

**Słowa kluczowe:** kwas walproinowy, właściwości farmakokinetyczne, interakcje lekowe

**Keywords:** valproic acid, pharmacokinetic properties, drug-drug interactions

---

**WPROWADZENIE**

Leki przeciwpadaczkowe (LP) są z założenia stosowane przez długie lata, czasami towarzyszą pacjentowi do końca życia. Wiąże się to często z koniecznością łączenia LP z lekami z innych grup, w tym przede wszystkim z lekami stosowanymi w medycynie wewnętrznej. Starsi pacjenci (>65 r.ż.) chorujący na padaczkę przyjmują poza LP średnio aż 7 innych leków (31). W związku z powyższym, ryzyko wystąpienia istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych między LP a lekami stosowanymi z innych wskazań jest w tej grupie wiekowej szczególnie duże.

Jednym z częściej stosowanych LP w populacji osób starszych jest – już od prawie 40 lat – kwas

walproinowy i jego pochodne (36). Lek ten jest też chętnie stosowany w długoterminowej profilaktyce choroby afektywnej dwubiegunowej. Mechanizm przeciwdrgawkowego działania kwasu walproinowego nie został dokładnie poznany. Wiadomo, że lek nasila syntezę i uwalnianie oraz spowalnia katabolizm kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego (GABA) w niektórych regionach mózgu (24), zmniejsza też aktywację receptorów glutaminianergicznych NMDA, kanałów wapniowych typu T oraz zależnych od potencjału kanałów sodowych (20, 11, 23, 8). Modułujący wpływ kwasu walproinowego na przekaźnictwo dopaminergiczne i serotoninergetyczne może mieć pewne znaczenie w terapii choroby afektywnej dwubiegunowej (19).

Ze względu na szerokie stosowanie preparatów kwasu walproinowego istotne jest zwrócenie uwagi na farmakokinetykę leku oraz możliwe interakcje farmakokinetyczne z lekami stosowanymi z innych wskazań.

## WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOKINETYCZNE KWASU WALPROINOWEGO

### *Absorpcja*

Kwas walproinowy (kwas *N*-di-propylooctowy) jest dostępny w różnych dawkach, w formie preparatów doustnych i pozajelitowych. Wszystkie dostępne preparaty doustne (dojelitowe tabletki powlekane oraz tabletki i granulaty o przedłużonym uwalnianiu) charakteryzują się niemal całkowitą dostępnością biologiczną, różnią się natomiast rozpuszczalnością, a co za tym idzie – szybkością wchłaniania. W przypadku syropu maksymalne stężenie leku w osoczu obserwuje się zwykle po 2-3 godzinach, dla dojelitowych tabletek powlekanych po 3-5 godzinach, a w przypadku preparatów o przedłużonym uwalnianiu dopiero po 5-10 godzinach (13, 17). Preparaty o przedłużonym uwalnianiu, podawane raz lub dwa razy na dobę, pozwalają na zmniejszenie wahań stężeń leku w surowicy między kolejnymi dawkami. Podawanie powlekanych tabletek dojelitowych wraz z posiłkiem może powodować pozostawanie tabletki w żołądku przez kilka godzin i opóźniać wchłanianie leku. Po przedostaniu się tabletki do jelit rozpoczyna się rozpuszczenie substancji czynnej następuje jednak szybko i bez przeszkód dochodzi do wchłonięcia leku. W przypadku preparatów o przedłużonym uwalnianiu nie obserwuje się opóźnionego wchłaniania leku po przyjęciu go z pokarmem, ponieważ uwalniają one substancję czynną już w żołądku. Stan stacjonarny podczas podawania kwasu walproinowego drogą doustną osiągany jest w ciągu 3-4 dni (26, 36).

### *Dystrybucja*

Kwas walproinowy wiąże się w ponad 90% z białkami osocza – głównie z albuminami. Stopień wiązania z białkami zmniejsza się wraz ze zwiększeniem dawki leku, jednak zależność między dawką leku a stężeniem wolnego leku w osoczu nie odbiega znacząco od zależności liniowej. U osób starszych wiązanie z białkami osocza zmniejsza się (13, 28).

Objętość dystrybucji dla kwasu walproinowego wynosi 0,13-0,19 l/kg. Stosunek stężenia leku w o.u.n. do stężenia w osoczu charakteryzuje się znaczną zmiennością osobniczą i wynosi około 0,1 (dla stężenia całkowitego w osoczu) i 0,5 (dla stężenia leku wolnego). Stosunek stężenia w płynie mózgowo-rdze-

niowym do stężenia w osoczu leku niezwiązanego z białkami przyjmuje wartość 0,6-1,0 (8, 24, 17).

### *Metabolizm i eliminacja*

Niewielka część podanej dawki kwasu walproinowego ulega wydaleniu w postaci niezmięnionej z moczem. Większa część podanej dawki ulega licznym przemianom metabolicznym, głównie w wątrobie, poprzez sprzężanie z kwasem glukuronowym w mikrosomach,  $\beta$ -oksydację w mitochondriach oraz  $\omega$ -oksydację zależną od cytochromu P-450 (CYP2C9) (24, 13).

Okres biologicznego półtrwania kwasu walproinowego wynosi około 9-18 godzin. Krótsze wartości (5-12 godzin) obserwuje się u chorych przyjmujących równolegle LP indukujące enzymy wątrobowe, takie jak: fenytoina, karbamazepina czy barbiturany. Wspomniany wyżej spadek wiązania z albuminami, w połączeniu z naturalnym zwolnieniem metabolizmu u osób starszych, może sprzyjać zwiększeniu stężenia wolnego kwasu walproinowego i pojawianiu się efektów toksycznych, pomimo zasadniczo niezmięnilnego stężenia całkowitego (13, 17, 27).

## WPŁYW KWASU WALPROINOWEGO NA WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOKINETYCZNE INNYCH LEKÓW

W przeciwieństwie do większości LP pierwszego rzutu, kwas walproinowy jest w zasadzie pozbawiony właściwości indukowania enzymów wątrobowych. Z drugiej strony, lek może słabo *hamować* metabolizm innych leków metabolizowanych w wątrobie, a tym samym zwiększać ich stężenia w osoczu. Kwas walproinowy jest inhibitorem izoenzymu CYP2C9 biorącego udział w metabolizmie np. fenobarbitalu, a także transferazy glukuronowej odpowiedzialnej za sprzężanie ksenobiotyków, np. lorazepamu i lamotryginy, z kwasem glukuronowym. W przypadku lamotryginy, interakcja z kwasem walproinowym prowadzi do wzrostu jej stężenia w osoczu, czego skutkiem jest zwiększone ryzyko działań ubocznych, szczególnie reakcji skórnych (24, 27). Innym enzymem hamowanym przez kwas walproinowy jest hydrolaza epoksydowa odpowiedzialna za eliminację 10,11-epoksydu karbamazepiny (36, 28).

### *Leki przeciwdepresyjne i neuroleptyki*

Kwas walproinowy może zwiększać stężenie amitriptyliny, nortriptyliny, klomipraminy, paroksetyny i fluoksetyny, przede wszystkim poprzez hamowanie ich metabolizmu wątrobowego. U pacjentów otrzy-

mujących kwas walproinowy oraz amitriptylinę lub nortriptylinę może dojść do wzrostu stężenia tych ostatnich leków nawet o 50-60%. Dlatego też u osób otrzymujących taką kombinację lekową należy monitorować potencjalne objawy toksyczności (25).

Kwas walproinowy zwiększa o około 20% stężenie chlorpromazyny w osoczu. Dane dotyczące wpływu kwasu walproinowego na stężenie klozapiny w osoczu są sprzeczne. Kwas walproinowy zmniejsza natomiast stężenie metabolitu klozapiny – norklozapiny. Interakcje te są prawdopodobnie mało istotne klinicznie, jednak opisywano nasilenie działań niepożądanych u chorych otrzymujących równolegle kwas walproinowy i klozapinę (26).

#### *Benzodiazepiny*

Kwas walproinowy zwiększa stężenie lorazepamu w surowicy o około 20%, przede wszystkim w wyniku hamowania wspomnianej wyżej glukuronizacji (33).

Diazepam jest wypierany przez kwas walproinowy z białek osocza. Do wzrostu stężenia diazepamu w surowicy przyczynia się także hamowanie jego metabolizmu. Ze względu na umiarkowanie szeroki indeks terapeutyczny benzodiazepin interakcje te rzadko przekładają się na efekty toksyczne (10).

#### *Leki hipotensyjne*

Kwas walproinowy hamując metabolizm nimodypiny doprowadza do wzrostu stężenia tego leku w osoczu o około 50%. W praktyce należy rozważyć możliwość nasilania przez kwas walproinowy działania nimodypiny, a być może także innych pochodnych dihydropirydyny (40). W tabeli 1 zestawiono najważniejsze interakcje kwasu walproinowego (i karbamazepiny) z lekami stosowanymi w medycynie wewnętrznej.

#### *Leki przeciwzakrzepowe*

Kwas walproinowy powoduje przejściowy wzrost działania przeciwzakrzepowego warfaryny, przede wszystkim w wyniku wypierania tego leku z połączeń z białkami osocza (36).

#### *Leki przeciwnowotworowe*

Kwas walproinowy hamuje metabolizm nitrozomocznika stosowanego łącznie z cisplatyną, a także etopozydu. Doprowadza to do wzrostu stężenia tych leków w surowicy oraz nasilenia ich toksycznego oddziaływania na szpik kostny (4, 43).

Możliwość wystąpienia opisanej wyżej interakcji powinna być przesłanką do kontrolowania stężenia leków w surowicy. Patsalos i Perucca (25) zalecają

stosowanie u osób przyjmujących leki przeciwnowotworowe LP nowszej generacji.

#### *Leki przeciwwirusowe*

Kwas walproinowy może 2-3-krotnie zwiększać stężenie zydowudyny w surowicy poprzez hamowanie jej sprzęgania z kwasem glukuronowym. Pacjentów otrzymujących zydowudynę i kwas walproinowy powinno się monitorować pod kątem toksyczności zydowudyny. Nie opisano znaczących interakcji z innymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (didanozyna, lamiwudyna, zalcytabina) (18, 1994; tabela 1).

### **WPŁYW INNYCH LEKÓW NA WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOKINETYCZNE KWASU WALPROINOWEGO**

#### *Leki przeciwdepresyjne i neuroleptyki*

Opisywano zwiększenie stężeń kwasu walproinowego w surowicy po podaniu sertraliny i fluoksetyny (35, 3). Chociaż dane te pochodzą z opisów pojedynczych przypadków, chorych otrzymujących te leki należy monitorować pod kątem toksyczności kwasu walproinowego.

Chlorpromazyna zwiększa stężenie kwasu walproinowego w surowicy, co może przekładać się na potrzebę redukcji dawki walproinianu (36).

#### *Niesteroidowe leki przeciwzapalne*

Kwas acetylosalicylowy, naproksen i fenylbutazon wypierają kwas walproinowy z połączeń z białkami osocza (tabela 1). Kwas acetylosalicylowy może również konkurować z kwasem walproinowym w reakcjach oksydacji mitochondrialnej. O ile interakcja z naproksenem i fenylbutazonem jest prawdopodobnie nieistotna klinicznie, o tyle chorych leczonych równolegle kwasem acetylosalicylowym, w dawce co najmniej 325 mg na dobę, należy uważnie obserwować ze względu na możliwość toksyczności kwasu walproinowego (12, 5, 34). Pomiar całkowitego stężenia leku we krwi może nie odzwierciedlać wzrostu stężenia wolnego (aktywnego farmakologicznie) kwasu walproinowego u chorych przyjmujących kwas acetylosalicylowy.

#### *Antagoniści receptora $H_2$ i leki zobojętniające*

Cymetydyna poprzez wpływ na metabolizm (prawdopodobnie na oksydację mitochondrialną) zwiększa stężenie kwasu walproinowego (27). Leki zmniejszające pH soku żołądkowego nie wywierają natomiast istotnego wpływu na biodostępność kwasu walproinowego (22).

**Tabela 1.** Porównanie istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych kwasu walproinowego i karbamazepiny z lekami stosowanymi w medycynie wewnętrznej (w nawiasach numery prac, cytowania u dołu tabeli)

Grupa leków	Kwas walproinowy (VPA)	Znaczenie kliniczne	Karbamazepina (KBZ)	Znaczenie kliniczne
Inhibitory ACE	Brak danych	–	Brak danych	–
Leki moczopędne	Zwiększenie stężenia furosemidu w surowicy (1)	Możliwość nasilenia działania furosemidu	Brak danych	–
Antagoniści kanałów wapniowych	Wzrost stężenia nimodypiny	Możliwe nasilenie działania nimodypiny	Wzrost stężenia karbamazepiny w surowicy po podaniu diltiazemu lub werapamilu (2)	Wzrost ryzyka działań toksycznych KBZ
Leki przeciwzakrzepowe	Przejściowy wzrost stężenia warfaryny	Bez znaczenia klinicznego	Znamienny wzrost stężenia 10-hydroksywarfaryny (3)	Jeśli nie jest możliwe odstawienie KBZ, należy często monitorować poziom warfaryny
Azotany	Brak danych, patrz – (4)	–	Brak danych, patrz – (4)	–
Statyny	Przy łącznym stosowaniu z simwastatyną wzrost ryzyka hepatotoksyczności (5)	Pojedyncze doniesienie kazuistyczne	Spadek stężenia simwastatyny o 75% (6)	Należy unikać równoczesnego stosowania lub zwiększyć dawkę simwastatyny
Leki przeciwplatekcyjne	Kwas acetylosalicylowy wypiera VPA z połączeń z białkami	Wzrost ryzyka działań niepożądanych VPA	Tiklopidyna zwiększa stężenie KBZ (7)	Pojedyncze doniesienie kazuistyczne
Insuliny	VPA może interferować z wątrobowym metabolizmem insuliny podnosząc jej stężenie (8)	Prawdopodobny związek z przyrostem masy ciała	Brak danych	–

1. Takamura i wsp. (1998); 2. Bahls i wsp. (1991); Macphee i wsp. (1986); 3. Herman i wsp. (2006); 4. Kwas walproinowy i karbamazepina mogą zwiększać stężenie metabolitów endogennego NO w surowicy dzieci (Karabiber i wsp., 2004); 5. Cordato i wsp. (1997); 6. Ucar i wsp. (2004); 7. Brown i Cooper (1997); 8. Pylvanen i wsp. (2006)

*Antybiotyki, leki przeciwgruźlicze i leki przeciwnowotworowe*

Karbapenemy powodują poważny spadek stężenia kwasu walproinowego w osoczu, dlatego też jednoczesne stosowanie tych leków jest odradzane (9, 37). Wstępne dowody, pochodzące z badań przedklinicznych, wskazują, iż podłożem tej interakcji jest hamowanie absorpcji kwasu walproinowego z przewodu pokarmowego (41).

Izoniazyd może powodować zwiększenie stężenia kwasu walproinowego poprzez hamowanie jego metabolizmu (15). Z kolei ryfampicyna, poprzez indukcję metabolizmu, zmniejsza stężenie kwasu walproinowego (1). Obie interakcje mogą mieć pewne znaczenie kliniczne. Stosowanie izoniazydu wymaga rozważenia zmniejszenia dawki kwasu walproinowego, podawanie ryfampicyny odwrotnie – zwiększenia dawek walproinianu. Cisplatylna i me-

totreksat mogą redukować stężenie kwasu walproinowego w osoczu (26, 43).

## PODSUMOWANIE

Dziesiątki lat badań i doświadczeń klinicznych pozwalają stwierdzić, że preparaty kwasu walproinowego charakteryzuje korzystny profil bezpieczeństwa, w tym relatywnie niskie ryzyko interakcji z lekami stosowanymi w innych niż neurologia i psychiatria dziedzinach medycyny (27). Kwas walproinowy jest jednym z nielicznych klasycznych LP, który może być rekomendowany jako lek pierwszego rzutu u osób w podeszłym wieku. Inne korzystne cechy leku w tej populacji obejmują: możliwość szybkiego zwiększania dawki w razie potrzeby (postępowanie niestandardowe i wymagające dużej ostrożności), możliwość poda-

wania leku drogą dożylną, brak wyraźnego działania kardiotoksycznego i sedatywnego w porównaniu – odpowiednio – z karbamazepiną i fenobarbitem (32, 39, 29).

Na zakończenie wypada podkreślić rzecz z pozoru oczywistą: medycyna nie jest nauką ścisłą. Przewidzenie wszystkich interakcji leków, a zwłaszcza interakcji farmakokinetycznych, nie jest i zapewne nigdy nie będzie możliwe. Podawanie kwasu walproinowego z lekami stosowanymi z innych wskazań powinno być przesłanką do współpracy lekarza neurologa (psychiatry) z lekarzami innych specjalności oraz do starannej obserwacji klinicznej pod kątem występowania działań niepożądanych.

## PIŚMIENNICTWO

- Bachmann KA, Jauregui L. Use of single sample clearance estimates of cytochrome P450 substrates to characterize human hepatic CYP status in vivo. *Xenobiotica* 1993; 23: 307-315.
- Bahls FH, Ozuna J, Ritchie DE. Interactions between calcium channel blockers and the anticonvulsants carbamazepine and phenytoin. *Neurology* 1991; 41: 740-742.
- Berigan TR, Harazin JA. A sertraline/valproic acid drug interaction. *Int J Psychiatr Clin Pract* 1999; 3: 287-288.
- Bourg V, Lebrun C, Chichmanian RM, Thomas P, Frenay M. Nitroso-urea-cisplatinum-based chemotherapy associated with valproate: increase of hematologic toxicity. *Ann Oncol* 2001; 12: 217-219.
- Brouwers JR, de Smet PA. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Pharmacokinet* 1994; 27: 462-85.
- Brown RI, Cooper TG. Ticlopidine-carbamazepine interaction in a coronary stent patient. *Can J Cardiol* 1997; 13: 853-854.
- Cordato D, Sharpe D, Barnes P. Valproate toxicity in adult patient taking simvastatin. *J Clin Neurosci* 1997; 4: 500-502.
- Davis R, Peters DH, McTavish D. Valproic acid: a reappraisal of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs* 1994; 47: 332-72.
- De Turck BJ, Diltoer MW, Cornelis PJ, Maes V, Spapen HD, Camu F i wsp. Lowering of plasma valproic acid concentrations during concomitant therapy with meropenem and amikacin. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42: 563-564.
- Dhillon S, Richens A. Valproic acid and diazepam interaction in vivo. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 13: 553-560.
- Gean PW, Huang CC, Hung CR i wsp. Valproic acid suppresses the synaptic response mediated by the NMDA receptors in rat amygdalar slices. *Brain Res Bull* 1994; 33 (3): 333-336.
- Goulden KJ, Dooley JM, Camfield PR, Fraser AD. Clinical valproate toxicity induced by acetylsalicylic acid. *Neurology* 1987; 37: 1392-1394.
- Grunze H, Walden J. Kwas walproinowy w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław, 2002.
- Herman D, Locatelli I, Grabnar I, Peternel P, Stegnar M, Lainscak M i wsp. The influence of co-treatment with carbamazepine, amiodarone and statins on warfarin metabolism and maintenance dose. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 291-296.
- Jonville AP, Gauchez AS, Autret E, Billard C, Barbier P, Nsabiymva F i wsp. Interaction between isoniazid and valproate: a case of valproate overdosage. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 40: 197-198.
- Karabiber H, Yakinci C, Durmaz Y, Temel I, Mehmet N. Serum nitrite and nitrate levels in epileptic children using valproic acid or carbamazepine. *Brain Dev* 1991; 26: 15-18.
- Lagace DC, O'Brien WT, Gurchich N, Nachtigal MW, Klein PS. Valproic acid: how it works. Or not. *Clin Neurosci Res* 2004; 4: 215-225.
- Lertora JJ, Rege AB, Greenspan DL, Akula S, George WJ, Hyslop NE i wsp. Pharmacokinetic interaction between zidovudine and valproic acid in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56: 272-278.
- Löscher W. Valproate: reappraisal of its pharmacodynamic properties and mechanism of action. *Prog Neurobiol* 1999; 58: 31-59.
- Löscher W. Effects of the antiepileptic drug valproate on metabolism and function of inhibitory and excitatory amino acids in the brain. *Neurochem Res* 1993; 18: 485-502.
- Macphee GJ, McInnes GT, Thompson GG, Brodie MJ. Verapamil potentiates carbamazepine neurotoxicity: a clinically important inhibitory interaction. *Lancet* 1986; 29: 700-703.
- May CA, Garnett WR, Small RE, Pellock JM. Effects of three antacids on the bioavailability of valproic acid. *Clin Pharm* 1982; 1: 244-247.
- McLean MJ, Macdonald RL. Sodium valproate, but not ethosuximide, produces use- and voltage-dependent limitation of high frequency repetitive firing of action potentials of mouse central neurons in cell culture. *J Pharmacol Exp Ther* 1986; 237 (3): 1001-1011.
- McNamara JO. Drugs effective in the therapy of the epilepsies. In: Hardman JG, Limbird LE (eds.). *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. McGraw-Hill, New York, 2001.
- Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurol* 2003; 2: 473-81.
- Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs* 2002; 16: 695-714.
- Perucca E. Clinically relevant drug interaction with antiepileptic drugs. *Br J Pharmacol* 2005; 61: 246-255.
- Perucca E, Aldenkamp A, Tallis R, Krämer G. Role of valproate across the ages. *Treatment of epilepsy in the elderly. Acta Neurol Scand Suppl.* 2006; 184: 28-37.
- Pohlmann-Eden B. Issues when treating epilepsy in the elderly. *Acta Neurol Scand* 2005; 112: 40-46.
- Pylvanen V, Pakarinen A, Knip M, Isojarvi J. Characterization of insulin secretion in Valproate-treated patients with epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 1460-1464.
- Ramsay RE, Rowan J, Pryor FM. Special considerations in treating the elderly patient with epilepsy. *Neurology* 2004; 62: 24-29.
- Read CL, Stephen LJ, Stolerek IH, Paul A, Sills GJ, Brodie MJ. Cognitive effects of anticonvulsant monotherapy in elderly patients: a placebo-controlled study. *Seizure* 1998; 7: 159-162.
- Samara EE, Granneman RG, Witt GF, Cavanaugh JH. Effect of valproate on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of lorazepam. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 442-450.
- Sandson NB, Marcucci C, Bourke DL, Smith-Lamacchia R. An interaction between aspirin and valproate: the relevance of plasma protein displacement drug-drug interactions. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1891-1896.
- Sovner R, Davis JM. A potential drug interaction between fluoxetine and valproic acid. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11: 389.
- Stephen LJ. Drug treatment of epilepsy in elderly people: focus on valproic acid. *Drugs Aging* 2003; 20: 141-152.
- Yamagata T, Momoi MY, Murai K, Ikematsu K, Suwa K, Sakamoto K i wsp. Panipenem-betamipron and decreases in se-

- rum valproic acid concentration. *Ther Drug Monit* 1998; 20: 396-400.
38. Takamura N, Shinozawa S, Maruyama T, Suenaga A, Otagiri M. Effects of fatty acids on serum binding between furosemide and valproic acid. *Biol Pharm Bull* 1998; 21: 174-176.
39. Takayanagi K, Hisauchi I, Watanabe J, Maekawa Y, Fujito T, Sakai Y i wsp. Carbamazepine- induced sinus node dysfunction and atrioventricular block in elderly women. *Jpn Heart J* 1998; 39: 469-479.
40. Tartara A, Galimberti CA, Manni R et al. Differential effects of valproic acid and enzyme-inducing anticonvulsants on nismodypine bioavailability in epileptic patients. *Br J Pharmacol* 1991; 32: 335-340.
41. Torii M, Takiguchi Y, Izumi M, Fukushima T, Yokota M. Carbapenem antibiotics inhibit valproic acid transport in Caco-2 cell monolayers. *Int J Pharm* 2002; 233: 253-256.
42. Ucar M, Neuvonen M, Luurila H, Dahlqvist R, Neuvonen PJ, Mjorndal T. Carbamazepine markedly reduces serum concentrations of simvastatin and simvastatin acid. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 59: 879-882.
43. Vecht CJ, Wagner GL, Wilms EB. Interactions between antiepileptic and chemotherapeutic drugs. *Lancet Neurol* 2003; 2: 404-409.

---

*Adres korespondencyjny:*  
*Przemysław Bieńkowski*  
*Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego*  
*Instytut Psychiatrii i Neurologii*  
*ul. Sobieskiego 9*  
*02-957 Warszawa*  
*tel.: 22 – 45 82 676, e-mail: bienkow@ipin.edu.pl*

---