

Małgorzata Rzewuska

Kwas walproinowy w leczeniu zaburzeń afektywnych

Samodzielna Pracownia Farmakoterapii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Streszczenie

Praca przedstawia aktualny stan wiedzy o wynikach leczenia CHAD przy użyciu kwasu walproinowego.

Summary

The article reviews the present data concerning use valproate in the acute and maintenance treatment of bipolar disorder.

Kwas walproinowy jest stosowany w leczeniu padaczki od ponad 30 lat. Jest lekiem z wyboru w padaczkach uogólnionych idiopatycznych i w napadach absence. Jest także zaliczany do leków normotymicznych, obecnie częściej określanych terminem leków stabilizujących nastrój. Grupa ta obejmuje leki, które charakteryzuje (Bowden 1996) działanie wyrównujące zaburzenia afektywne, ale i redukujące częstość epizodów i nie wpływające niekorzystnie na przebieg choroby (nie powodujące zmiany fazy). Idealny lek powinien działać przeciwmaniakalnie, przeciwdepresyjnie i zapobiegać nawrotom zaburzeń. Pierwszym wprowadzonym lekiem stabilizującym nastrój jest lit. Spełnia on wymienione kryteria, jednak nie zawsze jest skuteczny, a ze względu na działania uboczne nie może być stosowany u wszystkich chorych.

Kolejną grupą leków normotymicznych są leki przeciwpadaczkowe. Ustaloną pozycję leków normotymicznych ma karbamazepina i kwas walproinowy, ale coraz szerzej stosowane są inne leki (lamotrygina, topiramata, gabapentyna).

Karbamazepina i kwas walproinowy są najczęściej dołączane do soli litu, ale także stosuje się je w monoterapii u chorych, u których lit jest nieskuteczny lub przeciwwskazany.

Działanie kwasu walproinowego

W lecznictwie stosowanych jest kilka pochodnych kwasu walproinowego: sól sodowa, amidy: walpromid i dipropylacetamid, kombinacja kwasu walproinowego i soli sodowej (Divalproex, Depakine-Chrono), kwas walproinowy (2-propylwalerianowy). Preparaty pochodnych nie różnią się aktywnością biologiczną,

za którą odpowiada kwas walproinowy, ale różnią się okresem biologicznego półtrwania (wynosi on dla depamidu 8–15 godz., dla depakiny 15–17 godz.).

O ile więc kwas walproinowy i jego pochodne nie różnią się skutecznością, to stosowanie preparatu łączonego (zawierającego kwas walproinowy i jego sól sodową) – divalproeksu łączy się z mniejszym ryzykiem wystąpienia (zwłaszcza dyspeptycznych) objawów niepożądanych (Zarate i in. 1999) i jest wygodniejszy w użyciu (można go stosować w dwóch dawkach w ciągu doby).

Kwas walproinowy hamuje aktywność enzymów katabolizujących GABA (transaminazy GABA-T i dehydrogenazy SSAD), toteż powoduje zwiększenie stężenia i uwalniania do szczeliny synaptycznej GABA. W konsekwencji w części postsynaptycznej stymuluje receptory GABAA związane z kanałem chlorowym. Zwiększone stężenie wewnątrzkomórkowe chloru powoduje hiperpolaryzację błony neuronalnej i spadek pobudliwości neuronalnej. Stabilizacja przepływu jonów przez błony komórkowe wiąże się z wpływem na uwalnianie neuroprzekazników (dopaminy i serotoniny) i aminokwasów pobudzających. Wykazano, że podanie kwasu walproinowego stymuluje przekazywanie serotonergiczne oraz dopaminergiczne poprzez zwiększenie obrotu i syntezy neuroprzekazników (Biggs i in. 1992).

Farmakologia kwasu walproinowego

Biodostępność i farmakokinetyka są indywidualnie zmienne, zależą od wielu czynników (współistniejących schorzeń, diety). Kwas walproinowy jest wchłaniany niemal całkowicie, 70–95% leku wiąże się z białkami, zwłaszcza z albuminami. Stąd u chorych z niskim poziomem albumin utrzymuje się wysokie stężenie wolnego, nie związanego kwasu walproinowego, nieodzwierciedlające stałego stężenia (steady state). Wraz ze wzrostem stężenia, po wysyceniu połączeń z białkami, zwiększa się wolna frakcja leku powodując występowanie objawów toksycznych (Janicak 1993). Nasilenie działania toksycznego może wystąpić, jeśli równocześnie z kwasem walproinowym stosowane są inne leki wypierające lek z miejsc wiązania z albuminami (np. salicylaty, niesterydowe środki przeciwzapalne). Z kolei kwas walproinowy może wypierać karbamazepinę z miejsc wiązania z białkami, co przy stosowaniu obu leków może prowadzić do wystąpienia objawów intoksykacji karbamazepiną.

Kwas walproinowy ulega przemianie na drodze utleniania i sprzęgania z kwasem glukuronowym. Główna droga metabolizmu w przypadku monoterapii to beta-oksydacja w mitochondriach. Jej główny metabolit (kwas 2-en-walproinowy) ma długi okres biologicznego półtrwania i wykazuje także działanie przeciwdrgawkowe. U dzieci i u osób z uszkodzoną wątrobą przeważa metabolizm na drodze utleniania, z czym wiąże się większe działanie hepatotoksyczne (Dreifuss i in. 1984).

Inna droga przemiany przebiega przy udziale cytochromu P 450, co należy uwzględnić przy stosowaniu leku łącznie z lekami metabolizowanymi przy

udziale tych enzymów (np. z karbamazepiną, fenytoiną, klonazepamem, TLPD, neuroleptykami).

Kwas walproinowy redukuje stężenie karnityny, która bierze udział w transporcie błonowym kwasów tłuszczowych. W porównaniu z karbamazepiną, która pobudza aktywność enzymów mikrosomalnych, pochodne kwasu walproinowego działają przeciwnie, hamują bowiem system utleniaczy P450 2D6. Podczas stosowania pochodnych kwasu walproinowego u chorych z powolnym metabolizmem (także np. u osób w wieku podeszłym) istnieje większe ryzyko wystąpienia hiperamonemii i encefalopatii. Także obfita w tłuszcze dieta zwiększa ryzyko nasilenia się objawów toksycznych (Bowden 1996).

Działanie teratogenne kwasu walproinowego jest związane z obniżeniem stężenia selenu, który działa przeciwutleniająco i wychwytuje wolne rodniki (Hurd i Wilder 1991).

Leczenie manii – pozycja kwasu walproinowego

Standardy farmakoterapii stanów maniakalnych w krajach amerykańskich i europejskich istotnie różnią się. W USA i Kanadzie leczenie manii według standardów (Suppes i in. 1995, Fawcett i in. 1999, Shiloh i in. 2000) należy rozpoczynać od jednego z trzech leków normotymicznych, przy czym wybór zależy od obrazu psychopatologicznego, rodzaju przebiegu zaburzeń afektywnych i innych cech uważanych za predyktory dobrej skuteczności (p. niżej). Kolejnym krokiem jest zmiana lub dołączenie innego leku normotymicznego, dalszym wyborem są elektrowstrząsy, w końcu próby dołączenia klonidyny, blokerów kanału wapniowego, klonazepamu lub klozapiny.

Neuroleptyki są przez standardy amerykańskie uważane za leki, które można ewentualnie dołączać do podstawowego leku normotymicznego. Preferuje się neuroleptyki słabe (Shiloh i in. 2000), o działaniu uspokajającym, haloperidol lub atypowe leki przeciwpsychotyczne (risperidon, klozapinę, olanzapinę – Montgomery 2000).

Autorzy standardów (Shiloh i in. 2000) podnoszą, że neuroleptyki nie są skuteczniejsze od leków normotymicznych i podkreślają ujemne strony stosowania neuroleptyków, głównie ze względu na działania niepożądane i to, że mogą wpływać na zaostrzenie przyszłych epizodów depresyjnych.

Zespół ekspertów amerykańskich (Sachs i in. 2000) w kwietniu 2000 zaproponował następujące zasady postępowania w chorobie afektywnej dwubiegunowej:

- leki normotymiczne należy stosować w każdej fazie leczenia choroby afektywnej dwubiegunowej,
- jeśli niezbędny jest lek przeciwpsychotyczny, od początku leczenia preferowane są leki atypowe,
- łagodne depresje powinny być leczone początkowo lekiem normotymicznym w monoterapii,

- cięższe depresje powinny być leczone kombinacją leku przeciwdepresyjnego i stabilizującego nastrój,
- zarówno w maniach jak i w depresjach z szybką zmianą faz leczenie należy zaczynać od leku normotymicznego, preferowane są pochodne kwasu walproinowego.

W standardach europejskich podstawowymi lekami w manii są neuroleptyki, a w hipomanii lit lub neuroleptyki. Leki przeciwpadaczkowe są uważane za postępowanie II rzutu w hipomanii, nie są w ogóle zalecane w manii (Puzyński i in. 1998). Spośród neuroleptyków autorzy polskich standardów leczenia wymieniają silnie uspokajające (zুক্লópentiksol, haloperidol, lewomepromazyne).

W bazie danych medycznych tylko 50 stanowią poprawnie przeprowadzone badania (z losowym doбором chorych) poświęcone ocenie wyników farmakoterapii w zespołach maniakałnych (Licht 1998). Grupy badanych we wszystkich próbach oceniających wyniki leczenia manii były nieliczne (średnia liczba badanych wyniosła 33). Do większości badań włączano chorych dobrze współpracujących, a w przypadku ocen skuteczności kwasu walproinowego tych, u których uprzednie leczenie litem było nie dość skuteczne lub źle znoszone. W pracach sprzed 1987 r. zazwyczaj nie stosowano skal oceny manii, które zresztą nadal są niedoskonałe.

W badaniach kontrolowanych wykazano istotną różnicę w opanowywaniu zaburzeń maniakałnych neuroleptyków (głównie badano chlorpromazyne, haloperidol) w porównaniu do placebo (Garfinkel i in. 1980, Shopsin i in. 1975, Johnston i in. 1971) i podobną skuteczność benzodiazepin (Lenox i in. 1992). Wykazano, że w odróżnieniu od benzodiazepin neuroleptyki są równie skuteczne (Platman 1970, Shopsin i in. 1975) lub lepsze od litu w początkowym okresie (tygodnia) w zaostrzeniu maniakałnym (Garfinkel i in. 1980, Prien i in. 1972), zwłaszcza nasilonym. W dłuższym okresie leczenia (2–3 tygodni) wykazano jednak silniejsze niż neuroleptyków przeciwmaniakałne działanie leków normotymicznych (Platman 1970, Shopsin i in. 1975, Johnstone i in. 1988, Spring i in. 1970, Johnson i in. 1971, Takahashi i in. 1975). W metaanalizie wyników (Janicak i in. 1992) dobry efekt stosowania litu uzyskano u 89% chorych, a neuroleptyków u 54% leczonych. Lit działa jednak po dłuższym czasie leczenia.

W przypadku kwasu walproinowego, zwłaszcza przy dość szybkim zwiększaniu dawek do 20 mg/kg/dz. można uzyskać poprawę równie szybko (w ciągu pierwszych kilku dni leczenia) jak podczas stosowania haloperidolu (McElroy i wsp. 1996, 1993, Keck i in. 1996).

Porównanie skuteczności neuroleptyków i litu (siedem badań z udziałem chorych dobranych losowo) w maniach z objawami psychotycznymi wskazują na podobny odsetek popraw (Licht 1998). W jedynym badaniu z użyciem placebo Lichta i wsp. (1997) nie było różnicy w działaniu litu i zুক্লópentiksolu. Badanie Johnstone i wsp. (1988) przemawia za tym, że pimozyd działa lepiej na objawy psychotyczne, ale nie na afektywne. W badaniach porównujących (Cookson i in. 1981, Janicak i in. 1992, Shopsin i in. 1975, Spring i in. 1970) chlorpromazyne, tiotiksen, pimozyd i haloperidol korzystniejsze

działanie wywierał jedynie haloperidol. W pozostałych badaniach neuroleptyki działały lepiej tylko u skrajnie pobudzonych chorych. Klozapina zaś działała szybciej niż chloropromazyna (Barbini i in. 1997), i przyniosła poprawę u 18 z 25 leczonych z lekooporną manią (Calabrese i in. 1996).

Wyniki porównań skuteczności w manii w CHAD litu i neuroleptyków (Ahlfors i in. 1981, Garfinkel i in. 1980, Gouliavaev i in. 1996, Johnson i in. 1971, McElroy i in. 1996, Prien i in. 1972, Sernyak i in. 1994, Shopsin i in. 1975, Takahashi i in. 1975) są niejednorodne. Wskazują na to, że działanie przeciwmaniakalne litu i neuroleptyków w pierwszym tygodniu leczenia obserwuje się u podobnego odsetka leczonych (u ok. 50%) chociaż niektóre dane przemawiają za bardziej specyficznym działaniem litu (Johnson i in. 1971, Spring i in. 1970, Takahashi i in. 1975).

Müller-Oerlinghausen i wsp. (2000) oceniali w badaniu wielośrodkowym efektywność leczenia manii neuroleptykiem lub neuroleptykiem łączonym z kwasem walproinowym u 136 chorych maniakalnych. Haloperidolem lub perazyną w monoterapii leczono 67 chorych a w połączeniu z kwasem walproinowym 69 pacjentów. Wykazano, że lepszy wynik przyniosło leczenie kombinowane. Poprawę w tej grupie uzyskano wcześniej w drugim i trzecim tygodniu leczenia, możliwa była u tych chorych redukcja dawki neuroleptyku, a odsetek znacznych popraw był większy (70% u leczonych neuroleptykiem i kwasem walproinowym i u 46% leczonych wyłącznie neuroleptykiem). Jedynym objawem niepożądanym częściej notowanym w kuracji łączonej była astenia.

Badaniami kontrolowanymi porównującymi skuteczność w manii kwasu walproinowego w monoterapii i placebo objęto 297 chorych. We wszystkich wynik leczenia był istotnie lepszy od uzyskanego podczas stosowania placebo (Bowden i in. 1994, Brennan i in. 1984, Emrich i in. 1981, Freeman i in. 1992, Pope i in. 1991). Z podsumowania wyników tych badań, w których kwas walproinowy lub jego pochodne otrzymywało 112 chorych wynika, że dobrą poprawę obserwowano u 56% leczonych.

Skuteczność kwasu walproinowego i litu była podobna (Freeman i in. 1992) lub większa (Brennan i in. 1984, Pope i in. 1991). Wyniki badań kontrolowanych zestawiono w tabeli 1.

W badaniu prowadzonym przez Pope'a i wsp. (1991) dobry wynik leczenia kwasem walproinowym korelował z wyższym stężeniem leku we krwi, z późniejszym wiekiem zachorowania i krótszym czasem trwania choroby. Wyniki leczenia nie zależały od rodzaju manii (zespołów atypowych i dysforii), ani nie korelowały z częstością nawrotów.

Badania efektu stosowania pochodnych kwasu walproinowego w warunkach próby otwartej przeprowadzono u 147 chorych. Wykazały one działanie przeciwmaniakalne leku także u chorych, u których nie uzyskano poprawy stosując sole litu. Wyniki obserwacji wskazywały na to, że podczas stosowania pochodnych kwasu walproinowego częściej poprawa występowała u chorych z nasilonymi objawami dysforycznymi lub w stanowiących 41% wszystkich zespołów – maniakalnych zespołach mieszanych, tj. maniakalno-depresyjnych.

Tabela 1. Badania kontrolowane leczenia manii pochodnymi kwasu walproinowego

Autor rok badania	N	Lek porówny- walny	Pochodne kwasu walproinowego		Wyniki	
			dawka/24h	stężenie we krwi µg/ml	poprawa/ leczeni VPA	odsetek popraw >30%
Bowden i in. 1994	179	placebo lit	–	do 150	33/68	66
Brennan i in. 1984	8	placebo	900–3600	–	6/8	75
Emrich i in. 1981	12	placebo	1800–3800	50–102	4/5	80
Freeman i in. 1992	27	lit	1500–3000	–	9/14	64
Keck i in. 1996	19	–	20 mg/kg	–	10/19	53
McElroy i in. 1993	36	haloperidol	20 mg/kg	–	VPA = HLP	
Pope i in. 1991	36	placebo lit	–	50–100	9/17	54

VPA – kwas walproinowy

W badaniach kontrolowanych (Swann i in. 1995, Bowden 1995) porównanie działania przeciwmaniakalnego litu i kwasu walproinowego wykazało, że lit istotnie częściej przyniósł poprawę (mierzoną redukcją objawów o 20%) w maniach o typowym obrazie, niż w zespołach mieszanych (u 81 i u 37%). Podczas leczenia kwasem walproinowym uzyskano podobny odsetek popraw (u 67 i 72% chorych) niezależnie od różnic w obrazie psychopatologicznym zespołów maniakalnych.

Udokumentowano skuteczność kwasu walproinowego (Bowden i in. 1997) w nasilonych zespołach maniakalnych, z wybitnie podwyższonym nastrojem, z pobudzeniem i znacznie wzmożoną aktywnością, z obecnymi treściami wielkościami i z niepokojem.

Calabrese i wsp. (1993) stwierdzili największą skuteczność kwasu walproinowego u chorych z niezmienną lub malejącą w dotychczasowym przebiegu choroby liczbą faz maniakalnych.

Dobry wynik leczenia kwasem walproinowym w badaniach Elroy'a i wsp. (1987, 1988) nie wiązał się ze skutecznością wcześniejszego leczenia przy użyciu litu lub karbamazepiny.

Steffens i Krishnan (1997) porównali lit, kwas walproinowy, neuroleptyki, klonazepam i wstrząsy pod względem skuteczności, tolerancji i kosztu leczenia stosując skalę 0–10. Wyniki oceny przedstawia tabela 2.

Wyniki porównania wskazują na przewagę leków stabilizujących nastroj nad pozostałymi formami terapii. Kwas walproinowy oceniono najlepiej pod względem tolerancji leku.

Podsumowanie danych dotychczas opublikowanych w piśmiennictwie pozwala zdaniem Shiloha i wsp. (2000) na określenie zbliżonej charakterystyki zespołów maniakalnych częściej wrażliwych na poszczególne leki normotymiczne. Czynniki, które stanowią wskaźniki do stosowania litu są na podstawie dotychczas zebranych danych:

- obecność zaburzeń afektywnych u krewnych pierwszego stopnia,

Tabela 2. Porównanie ocen leczenia manii (Steffens i Krishnan 1997)

	skuteczność	tolerancja	koszt leczenia
lit	4,9	5,0	7,0
kwask walproinowy	4,8	7,0	5,0
karbamazepina	4,7	6,0	6,0
klonazepam	2,5	8,0	5,0
neuroleptyki	4,9	4,5	7,0
EW	4,9	4,0	2,0

- manie radosne (u 60–80% chorych można oczekiwać dobrego efektu, podczas gdy w drażliwych maniach i w zespołach mieszanych u 20%),
- dobra współpraca w leczeniu i brak tendencji samobójczych,
- rzadkie epizody (nie więcej niż 3) manii,
- brak zaburzeń psychiatrycznych,
- dobry wynik leczenia w poprzedniej fazie choroby.

W ostrych maniach lit jest skuteczny u 40–80% chorych, odsetek popraw jest większy niż po lekach przeciwpsychotycznych i karbamazepinie.

Czynnikami, które przemawiają za wyborem karbamazepiny w leczeniu manii są:

- inne, niż endogenne przyczyny (manie polekowe, po urazach, w schorzeniach organicznych mózgu),
- manie dysforyczne,
- współistnienie uzależnienia od alkoholu lub leków,
- dobry wynik leczenia poprzednich zaostrzeń,
- brak objawów psychiatrycznych,
- otyłość,
- gorsza współpraca w leczeniu,
- zespoły mieszane maniakalno-depresyjne,
- przebieg choroby z częstą zmianą faz (w tych maniach wyniki stosowania karbamazepiny są lepsze niż litu, ale gorsze niż leczonych kwasem walproinowym),
- ostre manie w psychozie schizoafektywnej,
- ryzyko ciąży (kobiety w wieku rozrodczym) jeśli leczenie jest niezbędne.

Karbamazepina działa w stanach manii istotnie lepiej niż placebo, co najmniej tak, jak neuroleptyki. Nie ma badań kontrolowanych bezpośrednio porównujących skuteczność karbamazepiny i litu. Wyniki leczenia (poprawa u 60% leczonych) wskazują na słabsze od litu działanie przeciwmaniakalne karbamazepiny.

Wyniki leczenia kwasem walproinowym zdaniem Shiloh i wsp. (2000) są najlepsze:

- w chorobie afektywnej z szybką zmianą faz oraz w przebiegu o stałej lub malejącej liczbie faz maniakalnych,

w maniach:

- bez objawów psychotycznych,
- dysforycznych,
- o lżejszym nasileniu,
- niewrażliwych na lit lub karbamazepinę,
- w zespołach mieszanych (maniakalno-depresyjnych).

Skuteczność kwasu walproinowego u chorych w maniach w których uprzednio poprawę przyniosło stosowanie soli litu jest prawdopodobnie mniejsza (Montgomery i Cassano 2000, APA Practice Guidelines 1994) chociaż w niektórych grupach badanych uzyskano poprawę u 25–30% chorych u których lit był nieskuteczny oraz u 25–50% chorych u których odstawiono lit z powodu objawów niepożądanych (Prien i Gelenberg 1989).

Kwas walproinowy jest przez część autorów preferowany u chorych w starszym wieku, ponieważ lit i karbamazepina mogą nasilać zaburzenia funkcji poznawczych i niekorzystnie wpływać na mięsień sercowy (Mirchandani i Young 1993, Mc Farland i in. 1990). Wykazano także, że zmiana leczenia z litu na divalproex przynosi poprawę w zakresie deficytu funkcji poznawczych, działania i w apatii (Stall i in. 1996)

Niektórzy autorzy uważają, że pochodne kwasu walproinowego są szczególnie przydatne u chorych maniakalnych uzależnionych od alkoholu lub leków, z objawami organicznego uszkodzenia o.u.n., z nieprawidłowym zapisem eeg (Brady i in. 1995, Karas i in. 1983, Mc Elroy i wsp. 1987).

Podsumowując opublikowane dotychczas wyniki badania działania terapeutycznego kwasu walproinowego w maniach, Calabrese i wsp. (1995) stwierdzają, że najczęściej (u 94% leczonych) znaczną lub dobrą poprawę odnotowano u chorych w stanach mieszanych, nieco rzadziej w maniach o typowym obrazie zaburzeń (u 89%). Rzadziej obserwowano (u 58% leczonych) poprawę w maniach występujących w psychozach schizofrenicznych.

Kwas walproinowy w depresjach

Wyniki uzyskane w kilku badaniach (Calabrese i wsp. 1990, Lambert 1984) w których stosowano kwas walproinowy w depresjach wskazują na nieskuteczność tego leczenia (poprawę uzyskano tylko u 1/3 leczonych) chociaż Davis i wsp. (1996) uzyskali poprawę u 66% chorych i u 86% chorych, którzy ukończyli 8 tygodni leczenia.

Kwas walproinowy w profilaktyce nawrotów w chorobie afektywnej dwubiegunowej

„Złoty standard” zapobiegania nawrotom w chorobie afektywnej dwubiegunowej określa potrzebę stosowania leków normotymicznych u chorych po przebyciu dwóch epizodów zaburzeń w chorobie przebiegającej z rozwiniętymi

maniami (typ I) lub po dwóch epizodach w ciągu 5 lat w zaburzeniach II typu (Bauer i in. 1999).

Zdaniem Calabrese i wsp. (1995) wskazania do podjęcia leczenia profilaktycznego w chorobie dwubiegunowej I typu istnieją już po przebyciu jednego epizodu maniakalnego, jeśli objawy były nasilone lub gdy istnieje rodzinne obciążenie chorobą. W chorobie afektywnej dwubiegunowej typu II wskazaniem do leczenia profilaktycznego jest wystąpienie hipomanii polekowej lub trzech hipomanii, częstych i ciężkich depresji i istnienie obciążenia rodzinnego.

Lekiem z wyboru w chorobie dwubiegunowej typu I jest lit, do którego w zależności od potrzeby (znaczne pobudzenie, nasilona depresja,) można dołączyć okresowo neuroleptyki lub leki przeciwdepresyjne. W razie niepełnej poprawy lub braku poprawy po licie należy dołączyć karbamazepinę lub kwas walproinowy.

Metaanaliza leczenia zapobiegającego nawrotom u 600 chorych z rozpoznaniem choroby dwubiegunowej typu I wykazała, że nawrót wystąpił w ciągu roku u 74% biorących placebo i u 29% leczonych litem (Davis i in. 2000). Badania naturalnego przebiegu zaburzeń dwubiegunowych (Maj i in. 1998, Silverstone i in. 1998, Kulhara i in. 1999) sugerują, że pełny efekt terapeutyczny litu występuje u mniej niż 1/3 leczonych. Tak mały odsetek jest wiązany z brakiem współpracy w leczeniu. Johnson i Mc Farland (1996) ustalili, że wśród 1.549 chorych którym zalecono lit średni czas przyjmowania leku wyniósł 76 dni w ciągu 6 lat. Wiadomo także, że nagłe odstawienie litu wiąże się z dużym ryzykiem nawrotu (Goodwin 1995). Dlatego też istotne jest zwracanie uwagi na to, czy rzeczywiście pacjent przyjmuje lek i czy nie cierpi z powodu objawów niepożądanych. Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia litem jest występowanie takich objawów ubocznych jak nadmierne pragnienie, poliuria, zmęczenie, zaburzenia koncentracji, drżenia, przyrost masy ciała, reakcje z przewodu pokarmowego (biegunki, rozstrój żołądka).

Roczne porównanie leczenia profilaktycznego litem (94 pacjentów), kwasem walproinowym (187 pacjentów) i placebo (94 pacjentów) w CHAD I (Bowden i in. 2000) wykazało, że najrzadziej chorzy przestawali brać divalproex. Nawrót zaburzeń maniakalnych obserwowano niezależnie od rodzaju leczenia w podobnym czasie, ale więcej chorych biorących divalproex nie przerwało leczenia.

Opublikowano kilkanaście badań w których oceniano wyniki stosowania kwasu walproinowego i jego pochodnych u 786 pacjentów w leczeniu profilaktycznym. Zestawiono je w tabeli 3.

Pochodne kwasu walproinowego w profilaktyce nawrotów zastosował po raz pierwszy Lambert. Stosował depamid u 393 chorych, w tym u 141 osób z zaburzeniami afektywnymi i u 27 chorych na schizofrenię przez 6–163 miesięcy (w próbie otwartej w dawce dobowej 900–1800 mg) i stwierdził, że lek ten wykazuje terapeutyczne i zapobiegające nawrotom działania przeciwmaniakalne, oraz, że nie wpływa istotnie na częstość i nasilenie objawów depresji.

Wyniki późniejszych badań potwierdziły lepszą niż litu tolerancję kwasu walproinowego oraz wykazały, że u chorych leczonych kwasem walproinowym

Tabela 3. Wyniki badań nad działaniem zapobiegającym nawrotom w dwubiegunowej chorobie afektywnej

Autor	Liczba leczonych	Okres badania w miesiącach (x)	Wyniki – redukcja nawrotów, poprawy
Bowden i in. 2000	186	12	u 64% bez nawrotów, VPA = Li, u leczonych VPA mniej nasilone objawy nawrotu i subdepresyjne
Brennan i in. 1984	4	9–33	bez nawrotów
Brown 1989	405 CHAD I 233, SchA 66	0,5–31	64% w CHAD, 58% w psychozie schizofrenicznej, 60% w pozostałych
Calabrese i in. 1995	101	9–46 (17,8)	redukcja faz manii z 3,92 do 0,61 i hospitalizacji z 4,12 do 0,51 w ciągu 24 mies. u 94%; rzadziej objawy niepożądane (4%), niż po litie (10%)
Emrich 1992	12	18–66	10/12 bez nawrotów
Guscott i Taylor 1994	22	3–12	41% w lekoopornej CHAD I
Hayes 1989	14	7,7	mniej objawów niepożądanych niż podczas stosowania litu
Kłósiewicz 1985	37	26–51	redukcja nawrotów o 62%
Lambert 1984	141	6–163	wyraźne działanie przeciwmaniakalne i zapobiegające fazom manii
Lambert i Venaud 1992	121	24	efekt działania VPA i litu podobny, rzadziej przerywano stosowanie VPA; spadek liczby hospitalizacji z 0,76 do 0,18/rok
Semadeni 1967	32	6–48	redukcja nawrotów o 50%

x – średnia

CHAD I – choroba afektywna dwubiegunowa, typ przebiegu I

SchA – psychozy schizofreniczne

liczba nawrotów uległa zmniejszeniu. Były to jednak próby otwarte, toteż wyniki nie pozwalają na jednoznaczną ocenę skuteczności leku. Pozwoliły jednak na próby określenia rodzaju zaburzeń w których kwas walproinowy działa korzystniej od pozostałych leków normotymicznych.

Wyniki jedyne badania z losowym doбором chorych w którym w ślepej próbie porównywano wyniki ambulatoryjnego rocznego leczenia kwasem walproinowym, litem i placebo opublikowano w b.r. (Bowden i in. 2000). Wykazano w nim, że nie było istotnych różnic w badanych grupach co do nawrotu zaburzeń. W ocenianej grupie (278 pacjentów) nawrót zaburzeń wystąpił u 26,3%, a w grupie która ukończyła roczny okres leczenia (166 pacjentów) u 44% badanych. Nawrót obserwowano u 24,1% (z grupy 187 chorych) biorących kwas walproinowy, w tym u 38,8% leczonych przez rok. W grupie leczonej

litem odsetek chorych (włączono do badania 91 osób) u których doszło do nawrotu wyniósł 30,8%, a wśród leczonych przez rok (50 osób) u 56%.

Wyniki dotyczące skuteczności litu są zbieżne z rezultatami wcześniejszych badań, w których w grupie 360 pacjentów leczonych litem nawrót zaburzeń obserwowano u 38% po roku i 54% po 2 latach (Baldessarini i wsp. 1999, 2000).

W ciągu roku w chorobie dwubiegunowej nieleczonej nawroty występują u połowy pacjentów z I typem CHAD. Średni okres eutymii w grupie 360 badanych wyniósł 335 dni u chorych z typem I i 289 dni u pacjentów z typem II choroby.

Nagle przerwanie litu zwiększa ryzyko nawrotu w ciągu pół roku i roku 2,5 krotnie (Baldessarini i in. 1999), mniejsze ryzyko nawrotu związane jest z przerwaniem stosowania kwasu walproinowego (Bowden i in. 2000).

W kilku badaniach oceniano wyniki stosowania kwasu walproinowego w tzw. rapid cycling, tzn. w chorobie dwubiegunowej przebiegającej z częstą zmianą faz. CHAD przebiega z częstą zmianą faz u 13–20% chorych. W tej postaci choroby dwubiegunowej lit nie jest skuteczny u 72–82% leczonych (Dunner i wsp. 1977, Kukopulos i in. 1980).

Calabrese i in. (1993) stosowali kwas walproinowy u 101 pacjentów w przebiegu choroby z częstą zmianą faz w manii a następnie w okresie leczenia podtrzymującego. Wykazano poprawę u 64% w nasilonych maniach, u 87% chorych z zaburzeniami mieszanymi i w 42% depresji. W okresie oceny (średnio trwającym 17,2 mies.) nie doszło do nawrotu u 77% chorych z nasiloną manią, u 89% chorych z zaburzeniami mieszanymi i u 45% chorych depresyjnych. Wyniki wskazują na to, że kwas walproinowy można uznać za skuteczny zarówno w leczeniu zaburzeń afektywnych jak i w zapobieganiu nawrotom faz CHAD z częstą zmianą faz (Bowden i in. 1997). W najnowszych standardach amerykańskich (Shiloh i in. 2000, Montgomery 2000) kwas walproinowy jest lekiem z wyboru w chorobie afektywnej z częstą zmianą faz.

Znaczenie kwasu walproinowego w leczeniu kombinowanym z innymi lekami normotymicznymi

W 15 próbach otwartych oceniano działanie kwasu walproinowego dołączonego do litu, karbamazepiny lub do obydwu leków. Z podsumowania tych badań wynika, że znaczną poprawę uzyskano u 50–80% leczonych. W badaniach retrospektywnych z zastosowaniem kwasu walproinowego wiązała się znaczna poprawa u 254 (70%) z 362 leczonych (Davis i wsp. 2000).

W badaniu otwartym Emrich i wsp. (1984) dołączyli u 12 chorych, u których lit działał niedostatecznie, kwas walproinowy. Okres intermisji po dołączeniu kwasu walproinowego wzrósł z 10 ($\pm 4,3$) miesięcy do 41 ($\pm 18,5$).

Solomon i wsp. (1995) porównywali kwas walproinowy z dodatkiem litu i lit z placebo w ciągu rocznego leczenia podtrzymującego. Kombinacja leków spowodowała istotnie mniejszy odsetek nawrotów, ale odnotowano także więcej objawów niepożądanych.

Kilka badań jest poświęconych ocenie leczenia kombinowanego u pacjentów z lekoopornymi zaburzeniami dwubiegunowymi. Wyniki badania (Guscott i Taylor 1994) w którym oceniano efekt dołączenia kwasu walproinowego u 22 chorych lekoopornych świadczą o tym, że stosowanie łącznie dwóch leków może przynieść poprawę u chorych, u których jeden lek nie działa.

Denicoff i wsp. (1997) badali skuteczność litu z kwasem walproinowym w porównaniu ze stosowanymi łącznie kwasem walproinowym z litem i z karbamazepiną u 24 chorych (16 CHAD I i 8 CHAD II) w trójfazowej próbie naprzemiennej. Wszyscy chorzy brali przez rok kwas walproinowy z litem, a przez kolejny rok trzy leki łącznie. Sześciu chorych przerwało leczenie z powodu objawów niepożądanych lub odmowy dalszego leczenia. Z pozostałych w badaniu 18 chorych 6 (1/3) zareagowało korzystnie na kwas walproinowy z litem. Jeden chory przestał brać lit i przyjmował tylko kwas walproinowy. Trzech z siedmiu pozostałych zareagowało na stosowanie łącznie 3 leków normotymicznych. Mała liczba ocenianych, brak grupy kontrolnej oraz stosowanie leków dodatkowych nie pozwala na pełną ocenę wyników tej pracy. W standardach leczenia łączenie dwóch leków jest kolejnym etapem postępowania w lekooporności (Sachs i in. 2000, Pużyński i in. 1998).

Opublikowano wiele prac wskazujących na przydatność dołączania kwasu walproinowego do leczenia innych zaburzeń psychicznych.

Leki normotymiczne są bardzo często w USA dołączane do leków przeciwpsychotycznych u chorych na schizofrenię, chociaż brak jest prac dowodzących skuteczność takiego postępowania. Citrome (2000) podał, że w 1994 r. wśród 8.405 chorych hospitalizowanych z rozpoznaniem schizofrenii leki normotymiczne dołączano u 2.201 chorych, tj. u 26,2%, w tym u 13,2% lit, u 12,3% pochodne kwasu walproinowego. W roku 1998 leki normotymiczne przyjmowało dwa razy więcej chorych na schizofrenię. W grupie 4.922 pacjentów stosowano je u 43,4%: pochodne kwasu walproinowego u 35% (średnia dawka dobową 1.520 mg), lit u 11,3%, karbamazepinę u 3,5%, gabapentynę u 3,7% leczonych.

Często pochodne kwasu walproinowego są dołączane u chorych z zachowaniami impulsywnymi, agresywnymi w psychozach, ale także w zaburzeniach spowodowanych organicznym uszkodzeniem o.u.n. (Davis i in. 2000, Bowden 1999). W monoterapii pochodne kwasu walproinowego w tych zaburzeniach nie są dostatecznie skuteczne. Są niekiedy stosowane u chorych z zaburzeniami lękowymi i uzależnieniem.

Sposób prowadzenia leczenia kwasem walproinowym

Przeciwwskazaniem do kwasu walproinowego są zaburzenia funkcji wątroby i układu krwiotwórczego, toteż przed rozpoczęciem leczenia należy zbadać leukocytozę, obraz krwi, płytki, parametry krzepnięcia, próby czynnościowe wątroby. Należy pacjenta uprzedzić o możliwości wystąpienia objawów niepożądanych takich jak: senność, drżenia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe a tak-

że o ważnych objawach świadczących o nadwrażliwości na lek lub o zaburzeniach funkcji wątroby (np. łatwość występowania siniaków, wzdęcia, wysypka, żółtaczką, obrzęki). Zaburzenia z przewodu pokarmowego, przyrost masy ciała, wypadanie włosów są najczęstszymi przyczynami rezygnacji z leku (Davidson 1983).

Wielu chorych dobrze znosi dawkę początkową 250 mg 2–3 × dziennie. Dawkę należy zwiększać stopniowo do dawki przy której stężenie we krwi mieści się w granicach 50–125 mg/ml (do 1500 mg/dz). W czasie zwiększania dawek należy co 1–2 tyg. badać leukocyty, płytki i próby wątrobowe, następnie po ustabilizowaniu dawki badanie to należy wykonywać co miesiąc przez 6 miesięcy a później raz na pół roku (Sachs 1996).

Lek należy odstawiać stopniowo (o 250–300 mg/miesiąc).

Podsumowanie

Kwas walproinowy wywiera działanie przeciwmaniakalne u około połowy leczonych, a więc u mniejszego odsetka chorych, niż lit, który przynosi poprawę o 60–90% leczonych. Działa jednak skuteczniej niż lit i karbamazepina w maniach w chorobie afektywnej dwubiegunowej z częstą zmianą faz (lit działa u 28% chorych tej grupy, karbamazepina u 30%, zaś kwas walproinowy u 64% leczonych), w maniach z dysforiami i zespołach mieszanych maniakalno-depresyjnych.

Wyniki kilku badań przemawiają za tym, że kwas walproinowy jest skuteczny u części chorych u których nie działa lit, ani karbamazepina.

Spośród leków normotymicznych jest najlepiej tolerowany przez pacjentów, najrzadziej samowolnie odstawiany.

Dotychczas nie przeprowadzono dłuższych niż rok badań kontrolowanych, toteż nie ma danych które udowodniłyby skuteczność kwasu walproinowego w zapobieganiu nawrotom CHAD.

Jedynie badanie trwające przez rok nie wykazało różnicy nawrotów u chorych leczonych litem i kwasem walproinowym. Wskazuje jednak na lepsze działanie kwasu walproinowego wobec objawów subdepresyjnych.

Nagle przerwanie leczenia kwasem walproinowym, w odróżnieniu od zaprzestania brania litu, nie wiąże się z nasileniem ryzyka nawrotu zaburzeń. Przemawia to za wyborem kwasu walproinowego dla chorych niewspółpracujących w leczeniu.

Tylko 10% farmakoterapii profilaktycznej w CHAD jest prowadzonych kwasem walproinowym w monoterapii (częściej, bo w 18% stosowany jest lit, w pozostałych przypadkach 2 leki, połowa chorych bierze równocześnie trzy leki normotymiczne). Wiele danych przemawia za tym, że kwas walproinowy dołączony do litu zwiększa odsetek popraw w lekoopornych maniach, nie wiadomo jednak czy poprawia działanie zapobiegające nawrotom zaburzeń afektywnych.

Niezależnie od tego, jakie zespoły ekspertów ustalały zasady farmakoterapii w chorobie afektywnej dwubiegunowej, kwas walproinowy zajmuje w nich stałe miejsce, jeśli nie jako lek z wyboru, to co najmniej jako alternatywny lek w stosunku do litu w maniach w CHAD z częstą zmianą faz i w zespołach mieszanych maniakalno-depresyjnych oraz jako lek potencjalizujący działanie litu.

Pośród preparatów kwasu walproinowego najbezpieczniejszym, bowiem powodującym mniej objawów niepożądanych ze względu na wolniejsze wchłanianie, jest postać łączona soli sodowej i kwasu walproinowego (wśród preparatów kwasu walproinowego zarejestrowanych w Polsce formą ta jest Depakine-Chrono).

Piśmiennictwo

1. Ahlfors U.G., Baastrup P.C., Dencker S.J. i in.: Flupenthixol decanoate in recurrent manic-depressive illness: a comparison with lithium. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1981, 64, 226–237
2. American Psychiatric Association, Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. *Am. J. Psychiatry*, 1994, suppl. 151, 12
3. An algorithmic approach to the pharmacologic treatment of acute mania. *Intercom. J. Clin. Psychiatry*, 1996, 1–12
4. Baldessarini R.J., Tohen M., Tondo L.: Maintenance treatment in bipolar disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 2000, 57, 490–492
5. Baldessarini R.J., Tondo L., Floois G. I in.: Latency and episodes before starting treatment, and response to lithium maintenance in bipolar – I and II disorders. *Bipolar Dis.*, 1999, 2, 91–97
6. Baldessarini R.J., Tondo L., Suppes T. I in.: Pharmacological treatment of bipolar disorder throughout the life-cycle. w: Shalman K.L., Tohen M., Kutcher S. (red.): *Bipolar Disorder Through the life-cycle*, New York, Wiley & Sons, 1996, 299–338
7. Baldessarini R.J., Tondo L., Viguera A.C.: Effects of discontinuing lithium maintenance treatment. *Bipolar Dis.*, 1999, 1, 17–24
8. Barbini B., Scherillo P., Benedetti F.: Response to clozapine in acute mania is more rapid than that of chlorpromazone. *Int. Clin. Psychopharmacology* 1997, 12, 109–112
9. Bauer M.S., Callahan A.M., Jampala C., Petty F.: Clinical practice guidelines for bipolar disorder from the department of veterans affairs. *J. Clin. Psychiatry*, 1999, 60, 1, 9–21
10. Biggs C.S., Pearce B.R., Fowler L.J., Whitton P.S.: Regional effects of sodium valproate on extracellular concentrations of 5-hydroxy-tryptamine, dopamine, and their metabolites in the rat brain: an in vivo microdialysis study. *J. Neurochem.* 1992, 59, 1702–1798
11. Bowden C.L., Brugger A.M., Swan A.C. i in.: Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. *JAMA* 1994, 271, 918–924
12. Bowden C.L., Calabrese J.R., McElroy S.L. i in.: A randomised, placebo-controlled 12 month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 2000, 57, 481–489
13. Bowden C.L., McElroy S.L.: History of the development of valproate for treatment of bipolar disorder. *J.Clin. Psychiatry* 1995, 56 (suppl. 3), 3–6
14. Bowden C.L., Swann A.C., Calabrese J.R. i in.: Maintenance clinical trials in bipolar disorder: design implications of the divalproex-placebo study. *Psychopharmacol Bull*, 1997, 33, 693–699
15. Bowden C.L.: Predictors of response to divalproex and lithium. *J. Clin. Psychiatry* 1995, 56 (suppl. 3), 25–30
16. Bowden C.L.: Role of newer medications for bipolar disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1996, 16 (suppl. 1) 48S–55S

17. Bowden C.L.: The clinical efficacy of divalproex in the treatment of affective disorders. *Rev. Contemp. Pharmacother.* 1995, 6, 557–571
18. Bowden C.L.: The use of mood stabilizers in the treatment of psychiatric disorders. *J. Clin. Psychiatry*, 1999, 60, (suppl. 5) 3–4
19. Brady K.T., Sonne S.C., Anton R., Ballenger J.C.: Valproate in the treatment of acute bipolar affective episodes complicated by substance abuse; a pilot study. *J. Clin. Psychiatry* 1995, 56, 118–121
20. Brennan M.J.W., Sandyk R., Borsook D.: Use of sodium valproate in the management of affective disorders: basic and clinical aspects. w: Emrich H.M., Okuma T., Muller A.A. (red.): *Anticonvulsants in affective disorders*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1984, 56–65
21. Brown R.: Us experience with valproate in manic depressive illness: a multicenter trial. *J. Clin. Psychiatry*, 1989, 50, (suppl. 3), 13–16
22. Calabrese J.R., Bowden C., Woysville M.J.: Lithium and the anticonvulsants in the treatment of bipolar disorder. w: Bloom F.E. i Kupfer D.J. (red.): *Psychopharmacology, the fourth generation on progress*. Raven Press, New York, 1995, 1099–1111
23. Calabrese J.R., Delucchi G.A.: Spectrum of efficacy of valproate in 55 patients with rapid-cycling bipolar disorder. *Am. J. Psychiatry* 1990, 147, 431–434
24. Calabrese J.R., Kimmel S.E., Wayshville M.J. I in.: Clozapine for treatment refractory mania. *Am. J. Psychiatry*, 1996, 153, 759–764
25. Calabrese J.R., Markovitz P.J., Kimmel S.E., Wagner S.C.: Spectrum of efficacy of valproate in 78 rapid-cycling bipolar patients. *J. Clin. Psychopharmacol* 1992, 12, (suppl. 1), 53S–56S
26. Calabrese J.R., Woysville M.J., Kimmel S.E., Rapport D.J.: Mixed states and bipolar rapid cycling and their treatment with divalproex sodium. *Psychiatr. Ann. Clin.* 1993, 70–78
27. Calabrese J.R., Woysville M.J., Kimmel S.E., Rapport D.J.: Predictors of valproate response in bipolar rapid cycling. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1993, 13, 280–283
28. Calabrese J.R., Woysville M.J.: A medication algorithm for treatment of bipolar rapid cycling? *J. Clin. Psychiatry*, 1995, 56 (suppl. 3), 11–18
29. Calabrese J.R., Rapport D.J.: Mood stabilizers and the evaluation of maintenance study designs in bipolar I disorder. *J. Clin. Psychiatry* 1999, 60, (suppl. 5), 5–13
30. Citrome L.L.: Adjunctive valproate in schizophrenia. *APA Annual Meeting 2000, Chicago (abstrakt)*
31. Cookson J., Solverstone T., Wells H.: Double-blind comparative clinical trial of pimozide and chlorpromazine on mania. *Acta Psychiatr. Scand.* 1981, 64, 381–397
32. Davidson D.L.W.: A review of the side-effects of sodium valproate. *Brit. J. Clin. Prac. (suppl.)* 1983, 27, 79–85
33. Davis L.L., Kabel D., Patel D. I in.: Valproate as an antidepressant in major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull.* 1996, 32, 647–652
34. Davis L.L., Ryan W., Adinoff B., Petty F.: Comprehensive review of the psychiatric uses of valproate. *J. Clin. Psychopharmacology*, 2000, 1S–17S
35. Davis R., Peters D.H., McTavish D.: Valproate acid. *Drugs*, 1994, 47, 332
36. Denicoff K.D., Smith-Jackson E.E., Disney E.R., Ali S.O., Leverich G.S., Post R.M.: Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine, and the combination in bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatry* 1997, 58, 470–478
37. Dilsaver S.C., Swann A.C., Shoaib A.M., Bowers T.C.: The manic syndrome: factors which may predict a patient's response to lithium, carbamazepine and valproate. *J. Psychiatry Neurosci.* 1993, 18 (2), 61–66
38. Dreifuss F.E., Langer D.H., Moline K.A. i in.: Valproic acid hepatic fatalities. II US experience since 1984. *Neurology* 1989, 39, 201–207
39. Dunner D.L., Patrick V., Fieve R.R.: Rapid cycling manic depressive patients. *Compr. Psychiatry*, 1977, 18, 561–566
40. Emilien G., Maloteaux J.M., Següers A., Charles G.: Lithium compared to valproic acid and carbamazepine in the treatment of mania: a statistical meta-analysis. *Eur. Neuropsychopharmacology* 1996, 6, 245–252

41. Emrich H.M., Dose M., von Zerssen D.: Action of sodium-valproate and oxcarbamazepine in patients with affective disorders. w: Emrich H.M., Okuma T., Müller (red.): Anticonvulsants in affective disorders. Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam 1984, 45–55
42. Emrich H.M., von Zerssen D., Kissling W. i in.: Therapeutic effect of valproate in mania. *Am. J. Psychiatry* 1981, 138L–256
43. Emrich H.M., Wolf R.: Valproate treatment of mania. *Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry* 1992, 16, 691–701
44. Freeman T.W., Clothier J.L., Pazzaglia P., Lasem M.D., Swann A.C.: A double-blind comparison of valproate and lithium in the treatment of acute mania. *Am. J. Psychiatry* 1992, 149, 108–111
45. Garfinkel P.E., Stancer H.C., Persad E.: A comparison of haloperidol, lithium carbonate and their combination in the treatment of mania. *J. Affect Dis.* 1980, 2, 279–288
46. Gelenberg A.J., Hopkins H.S.: Antipsychotics in bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatry* 1996, 57 (suppl. 9), 49–52
47. Goodwin G.M.: Lithium revisited. A reply. *Br. J. Psychiatry* 1995, 167, 573–574
48. Gouliavaev G., Licht R.W., Vestergaard P., Merinder L., Lund H., Bjerre L.: Treatment of manic episodes: zuclopenthixol and clonazepam versus lithium and clonazepam. *Acta Psychiatr. Scand.* 1996, 93, 119–124
49. Guscott R., Taylor L.: Lithium prophylaxis in recurrent affective illness: how far have we come? *Psychopharmacol Bull.*, 1994, 30, 27–37
50. Hayes S.G.: Long-term use of valproate in primary psychiatry disorders. *J. Clin. Psychiatry* 1989, 50, (suppl. 3), 35–39
51. Hurd R.W., Wilder B.J.: Free radical scavenger deficiency and valproic acid. w: Levy R., Pery J.K. (red.): Idiosyncratic reactions to valproate: clinical risk patterns and metabolism of toxicity. Raven Press, New York 1991, 89–95
52. Janicak P.G., Newman R.H., Davis J.M.: Advances in the treatment of manic and related disorders: a reappraisal. *Psychiatr. Ann.* 1992, 22, 92–103
53. Janicak P.G.: The relevance of clinical pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring: anticonvulsant mood stabilizers and antipsychotics. *J. Clin. Psychiatry*, 1993, 54, (suppl. 9), 35–41
54. Johnson F.N.: Emerging clinical applications of divalproex. *Rev. Contemp. Pharmacother.* 1995, 6, 573–585
55. Johnson G., Gershon S., Burdock E.I., Floyd A., Hekiman L.: Comparative effects of lithium and chlorpromazine in the treatment of acute manic states. *Br. J. Psychiatry* 1971, 119, 267–276
56. Johnson R.E., Farland B.H.: Lithium use and discontinuation in a health maintenance organization. *Am. J. Psychiatry* 1996, 153, 993–1000
57. Johnstone E.C., Crow T.J., Fritii C.D., Owens D.G.C.: The Northwick park „functional” psychosis study: diagnosis and treatment response. *Lancet* 1988, 2, 119–125
58. Kane J.M.: The role of neuroleptics in manic-depressive illness. *J. Clin. Psychiatry*, 1988, 49 (11, supl.), 12–13
59. Karas B.J., Wilder B.J., Hammond E.J., Baumann E.W.: Treatment of valproate tremors. *Neurology* 1983, 33, 1380–1382
60. Keck P.E., McElroy S.L.: Outcome in the pharmacologic treatment of bipolar disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1996, 16, (suppl. 1), 15S–23S
61. Keller M.B., Lavori P.W., Coryell W. i in.: Bipolar I: a five-year prospective follow-up. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1993, 181, 238–245
62. Kemp L.I.: Sodium valproate as an antidepressant. *Br. J. Psychiatry* 1992, 160, 121–123
63. Kłosiewicz L.: Wpływ profilaktyczny amidu kwasu walproinowego w chorobach afektywnych. *Psychiatr. Pol.* 1985, 19, 23–29
64. Kukopulos A., Reginaldi D., Laddomada P. i in.: Course of the manic depressive cycle and changes caused by treatments. *Pharmakopsychiatr. Neuropsychopharmacol* 1980, 13, 156–167
65. Kulhara P., Basu D., Mattoo S.K., Sharan P., Chopra R.: Lithium prophylaxis of recurrent bipolar affective disorder: long-term outcome and its psychosocial correlates. *Affect. Disord* 1999, 54, 87–96

66. Lambert P.A., Venaud G.: Comparative study of valpromide versus Li in treatment of affective disorders. *Nervuue* 1992, 5 (2), 57–67
67. Lambert P.A.: Acute and prophylactic therapies of patients with affective disorders using valpromide. w: Emrich H.M., Okuma T., Müller A.A. (red.): *Anticonvulsants in affective disorders*. Amsterdam, Excerpta Medica, 1984, 33–44
68. Lenox R.H., Newhouse P.A., Creelman W.L. i in.: Adjunctive treatment of manic agitation with lorazepam versus haloperidol: a double-blind study. *J. Clin. Psychiatry* 1992, 53, 47–52
69. Licht R.W., Gouliav G., Vestergaard P., Frydenberg M.: Generalisability of results from randomised drug trials. A trial on antimanic treatment. *Br. J. Psychiatry* 1997, 170, 264–267
70. Licht R.W.: Drug treatment of mania: a critical review. *Acta Psychiatr. Scand.* 1998, 97, 387–397
71. Maj N., Pirozzi R., Magliano L., Bartoli L.: Long-term outcome of lithium prophylaxis in bipolar disorder: a 5 year perspective study of 402 patients at a lithium clinic. *Am. J. Psychiatry* 1998, 155, 30–35
72. McCoy L., Votolato N.A., Schwarzkopf S.B., Nasrallah H.A.: Clinical correlates of valproate augmentation in refractory bipolar disorder. *Ann. Clin. Psychiatry*, 1993, 5, 29–33
73. McElroy S., Keck P.E. Jr., Stanton S.P., Tugrul K.C., Bennett J.A., Strakowski S.M.: Oral loading of divalproex versus haloperidol in the treatment of acute psychotic mania. *J. Clin. Psychiatry*, 1996, 57, 142–146
74. McElroy S., Keck P.E., Pope H.G., Hudson J.L.: Valproate in the treatment of rapid-cycling bipolar disorder. *J. Clin. Psychopharmacol* 1988, 8, 275–279
75. McElroy S., Keck P.E., Pope H.G., Hudson J.L.: Valproate in the treatment of bipolar disorders: literature review and clinical guidelines. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1992, 12, 42S–52S
76. McElroy S.L., Keck P.E., Pope H.G.: Sodium valproate: its use in primary psychiatric disorders. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1987, 7, 16–24
77. McElroy S.L., Keck P.E., Turgul K.C., Bennet J.A.: Valproate as a loading treatment in acute mania. *Neuropsychobiology* 1993, 27, 146–149
78. McElroy S.L., Pope H.G., Keck P.E., Hudson J.I.: Treatment of psychiatric disorders with valproate: a series of 73 cases. *Psychiatr. Psychobiol.* 1988, 3, 81–85
79. McFarland B.H., Miller M.R., Straumfjörð A.A.: Valproate use in the older manic patient. *J. Clin. Psychiatry* 1990, 51, 479–481
80. Mirchandani I.C., Young R.C.: Management of mania in the elderly: an update. *Ann. Clin. Psychiatry*, 1993, 5, 67–77
81. Montgomery S.: Guidelines for the management of bipolar disorder. Management of bipolar disorder in the third millenium, Paryż 20.6.2000
82. Müller-Oerlinghausen B., Retzow A., Henn F.A., Giedke H., Walden J.: 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. Psychopharmacology* 2000, 2, 195–203
83. Platman S.R.: A comparison of lithium carbonate and chlorpromazine in mania. *Am. J. Psychiatry* 1970, 127, 351–353
84. Pope H.G., Jr. McElroy S.L., Keck P.E., Hudson J.I.: Valproate in the treatment of acute mania: a placebo-controlled study. *Arch. Gen. Psychiatry* 1991, 48, 62–68
85. Prasad A.J.: The role of sodium valproate as an antimanic agent. *Pharmacotherapeutica*, 1984, 6–8
86. Prien R.F., Caffey E.M. Jr, Klett C.J.: Comparison of lithium carbonate and chlorpromazine in the treatment of mania. *Arch. Gen. Psychiatry* 1972, 26, 146–153
87. Prien R.F., Gelenberg A.J.: Alternatives to lithium for pervertive treatment of bipolar disorder. *Am. J. Psychiatry* 1989, 146, 840–848
88. Pużyński S., Kalinowski A., Kiejna A. i in.: Standardy i algorytmy postępowania terapeutycznego w zaburzeniach afektywnych. *Farmakoter. Psychiatr. Neurol.*, 1998, 2, 15–27
89. Pużyński S., Kłosiewicz L.: Valproic acid amide a prophylactic agent in affective and schizo-affective disorders. *Psychopharmacol Bull.* 1984, 20, 151–159
90. Rimmer E.M., Richens A.: An update on sodium valproate. *Pharmacotherapy* 1985, 5, 171–184

91. Sachs G.S., Printz D.J., Kahn D.A., Carpenter D., Docherty J.P.: The expert Consensus Guideline Series. A Postgraduate Medicine Special Report, 2000, 1–104
92. Sachs G.S.: Bipolar mood disorder: practical strategies for acute and maintenance phase treatment. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1996, 2, suppl. 1, 32S–46S
93. Schaff M.R., Fourcett J., Zajecka J.M.: Divalproex sodium in the treatment of refractory affective disorders. *J. Clin. Psychiatry*, 1993, 54, 380–384
94. Sernyak M.J., Griffen R.A., Johnson R.M. i in.: Neuroleptic exposure following inpatient treatment of acute mania with lithium and neuroleptic. *Am. J. Psychiatry*, 1994, 151, 133–135
95. 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 (2), 137–139
96. Shopsin B., Gershon S., Thompson H., i in.: Psychoactive drugs in mania: a controlled comparison of lithium carbonate, chlorpromazine, and haloperidol. *Arch. Gen. Psychiatry* 1975, 32, 34–42
97. Silverstone T., Mc Pherson H., Hunt N., Romans S.: How effective is lithium in the prevention of relapse in bipolar disorder? a prospective naturalistic follow-up study. *Austr. N. Z. J. Psychiatry* 1998, 32, 61–68
98. Solomon D.A., Keitner G.I., Miller I.W., Shea M.T., Keller M.B.: Course of illness and maintenance treatments for patients with bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatry*, 1995, 56 (1), 5–13
99. Solomon D.A., Ryan C.E., Keitner G.I., Miller I.W., Shea M.T., Kazim A., Keller M.B.: A pilot study of lithium carbonate plus divalproex sodium for the continuation and maintenance treatment of patients with bipolar I disorder. *J. Clin. Psychiatry*, 1997, 58, 3, 95–99
100. Sovner R.: The use of valproate in the treatment of mentally retarded persons with typical and atypical bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatry* 1989, 50, (suppl. 3), 40–43
101. Spring G., Schweid D., Gray C., Steinberg J., Horwitz M.: A double-blind comparison of lithium and chlorpromazine in the treatment of manic states. *Am. J. Psychiatry* 1970, 126, 1306–1310
102. Steffens D., Krishnan K.R.R.: Decision model for the acute treatment of mania. *Depression and Anxiety* 1996/1997, 4, 289–293
103. Stoll A.L., Locke C.A., Vuckovic A., Mayer P.V.: Lithium-associated cognitive and functional deficits reduced by a switch to divalproex sodium: a case series. *J. Clin. Psychiatry*, 1996, 57, 356–359
104. Suppes T., Calabrese J., Mitchell P. i in.: Algorithms for the treatment of bipolar manic depressive illness. *Psychopharmacol. Bull* 1995, 31, 3, 469–474
105. Suppes T., Habermacher E., Potter W.: Bipolar disorder w: Fawcett J., Stein D.J. i Jobson K.O. (red.): *Textbook of Treatment Algorithms in Psychopharmacology*. Wiley & Sons, 1999, 59–66
106. Swann A.C., Bowden C.L., Morris D. i in.: Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1997, 54, 37–42
107. Swann A.C.: Mixed or dysphoric manic states: psychopathology and treatment. *J. Clin. Psychiatry*, 1995, 56, (suppl. 3), 6–10
108. Takahashi R., Sakuma A., Itoh H., Kurihara M.: Comparison of efficacy of lithium carbonate and chlorpromazine in mania. Report of collaborative study group on treatment of mania in Japan. *Arch. Gen. Psychiatry* 1975, 32, 1310–1318
109. Tohen M., Castillo J., Pope H.G. Jr.: Concomitant use of valproate and carbamazepine in bipolar and schizoaffective disorders. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1994, 14, 67–70
110. Tohen M., Zarate C.A.: Antipsychotic agents and bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatry* 1998, 59 (suppl. 1), 38–45
111. Trimble M.R., Thompson P.J.: Sodium valproate and cognitive function. *Epilepsia* 1984, 25, (suppl.), 60–64
112. Zarate C.A. Jr., Tohen M., Naredran R., Tomassini E.C., McDonald J., Sederer M., Madrid A.R.: The adverse effect profile and efficacy of divalproex sodium compared with valproic acid: a pharmacoepidemiological study. *J. Clin. Psychiatry*, 1999, 60, 4, 232–236