

Lukasz Świącicki

Interakcje pochodnych kwasu walproinowego

II Klinika Psychiatryczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Streszczenie

Autor omawia najważniejsze interakcje pochodnych kwasu walproinowego, ze szczególnym uwzględnieniem interakcji z lekami psychotropowymi. W piśmiennictwie najczęściej można znaleźć dane odnoszące się do interakcji pochodnych kwasu walproinowego z lekami stosowanymi w leczeniu padaczki, inne interakcje zyskują na znaczeniu ze względu na coraz powszechniejsze stosowanie walproinianów w klinice chorób afektywnych.

Wprowadzenie

Pochodne kwasu walproinowego (amidy, sól sodowa, kombinacja kwasu walproinowego i soli sodowej) są stosowane w zapobieganiu nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej stosunkowo od niedawna. Pierwsze opisy pochodzą wprawdzie z 1966 roku, ale systematyczne badania kliniczne były prowadzone dopiero pod koniec lat 70-tych (za 43). W ostatnich latach pochodne kwasu walproinowego są stosowane w psychiatrii coraz częściej. Według Fenna i wsp. (17) w USA w roku 1989 pochodne kwasu walproinowego niemal nie były stosowane w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej i psychozy schizofrenicznej, tymczasem już 5 lat później leki te stosowano u 25% pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową i 38% pacjentów z psychozą schizofreniczną (głównie jako leki przeciwmaniakalne). W tym samym czasie wyraźnie zmalała popularność monoterapii solami litu. Sytuacja taka sprawia, że zagadnienie interakcji kwasu walproinowego i jego pochodnych nabiera coraz większego znaczenia dla lekarzy psychiatrów.

Kwas walproinowy w szerokim zakresie hamuje aktywność metaboliczną wątroby. Wpływa m.in. hamująco na izoenzymy cytochromu P450 (CYP2C9, CYP2C19, CYP2A6), urydyno-glukuronylotransferazę i hydrolazę epoksydową (2). Wydaje się, że kwas walproinowy nie działa na CYP3A3/4 ponieważ nie upośledza metabolizmu doustnych leków antykoncepcyjnych (12). Kwas walproinowy hamuje także sprzężanie szeregu leków z kwasem glukuronowym.

Inną, istotną z punktu widzenia niebezpieczeństwa interakcji, cechą kwasu walproinowego jest silne wiązanie z albuminami osocza – lek ten może wypierać inne substancje związane z białkami krwi.

Ze względu na wymienione cechy zarówno kwas walproinowy, jak i jego pochodne wchodzi w liczne interakcje z innymi lekami. Większość opisanych

interakcji dotyczy kwasu walproinowego lub jego soli sodowej. Niewiele doniesień poświęcono amidowi kwasu walproinowego. Dla większej jasności w dalszej części tej pracy zostaną osobno omówione interakcje z lekami stosowanymi w psychiatrii i innymi lekami.

I. INTERAKCJE POCHODNYCH KWASU WALPROINOWEGO I LEKÓW PSYCHOTROPOWYCH

1. Leki przeciwdepresyjne

Amitryptylina i nortryptylina

U sześciu chorych przyjmujących kwas walproinowy i amitryptylinę opisano zwiększenie objętości dystrybucji i wydłużenie okresu biologicznego półtrwania kwasu walproinowego. Z kolei badania na zdrowych ochotnikach wskazują, że podanie walproinianu sodowego zwiększa osoczowy poziom amitryptyliny i jej głównego metabolitu – nortryptyliny o około 20% (66).

Mechanizm i znaczenie

Mechanizm tej pierwszej interakcji jest nieznanym. W przypadku równoczesnego podawania obu leków może dojść do zatrucia kwasem walproinowym.

Mechanizm drugiej interakcji jest związany z hamowaniem wątrobowego metabolizmu amitryptyliny przez kwas walproinowy. U pacjentów leczonych TLPD i pochodnymi kwasu walproinowego może zachodzić potrzeba zmniejszenia dawki leku przeciwdepresyjnego.

Dezipramina

Opisano znaczne zwiększenie osoczowego poziomu dezipraminy u pacjenta leczonego dezipraminą i pochodną kwasu walproinowego. Reakcja nastąpiła po odstawieniu walproinianu (26). Mechanizm tej interakcji nie jest znany.

Bupropion

Opisano przypadek zwiększenia poziomu walproinianu sodu po podaniu bupropionu (41). Mechanizm i znaczenie tej interakcji nie są znane.

Fluoksetyna

Opisano chorego z upośledzeniem umysłowym i atypową chorobą afektywną dwubiegunową, leczonego walproinianem sodu, u którego po podaniu fluoksetyny w dawce 20 mg/dobę osoczowy poziom kwasu walproinowego wzrósł o około 50%. Nie obserwowano występowania objawów niepożądanych. Mechanizm i znaczenie tej interakcji nie są znane (55).

Kłomipramina

Opisano wystąpienie stanu padaczkowego u chorego z padaczką, leczonego z dobrym skutkiem przy pomocy kwasu walproinowego, w 12 dni po

dołączeniu klomipraminy w dawce 75 mg/dobę. U pacjenta nie stwierdzono podwyższenia poziomu kwasu walproinowego, natomiast pojawił się znacznie podwyższony poziom klomipraminy (15).

Mechanizm i znaczenie

Jest to pierwsze doniesienie na temat interakcji klomipraminy i kwasu walproinowego. Przyczyną jest najprawdopodobniej hamowanie wątrobowego metabolizmu klomipraminy, być może także jej metabolitów. Autorzy doniesienia uważają, że u chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia napadów padaczkowych należy unikać stosowania takiego połączenia.

2. Anksjolityki

Benzodiazepiny

U dzieci z padaczką leczonych solą sodową kwasu walproinowego obserwowano występowanie zaostrzenia objawów niepożądanych (senność, stany *absence*) po podaniu klonazepamu. Autorzy doniesienia uważają, że należy unikać tego rodzaju kuracji łączonych (24). Sennoune i wsp. nie stwierdzili zwiększenia poziomu kwasu walproinowego u 20 chorych na padaczkę otrzymujących klobazam (52), jednak inni autorzy obserwowali zmniejszenie klirensu kwasu walproinowego po podaniu klobazamu u dzieci z padaczką (58). Z kolei Samara i wsp. (49) stwierdzili, na podstawie badań przeprowadzonych u 16 zdrowych ochotników, że kwas walproinowy powoduje zwiększenie osoczowego poziomu lorazepamu, jednak dodanie lorazepamu do kuracji nie wpływa na parametry farmakokinetyczne kwasu walproinowego. Autorzy nie stwierdzili zwiększenia działania sedatywnego podczas kuracji łączonej.

Mechanizm i znaczenie

Zwiększenie osoczowego poziomu benzodiazepin jest związane z wypieraniem tych leków z wiązań z białkami krwi przez pochodne kwasu walproinowego oraz z zahamowaniem metabolizmu. Przy łącznym podawaniu konieczne może być obniżenie dawki benzodiazepiny.

3. Neuroleptyki

Kłosiewicz (28) podaje, że łączne stosowanie leków przeciwpsychotycznych i pochodnych kwasu walproinowego prowadzi do nasilenia działania neuroleptycznego (zarówno jeśli chodzi o działanie pożądane, jak i wpływ na występowanie objawów pozapiramidowych).

Chlorpromazyna

U 6 chorych leczonych walproinianem sodu obserwowano o 22% zwiększenie osoczowego poziomu leku po podaniu chlorpromazyny (23). Zdaniem autorów ta interakcja nie ma większego znaczenia klinicznego, jednak opisano

jeden przypadek poważnego uszkodzenia wątroby u pacjenta otrzymującego oba leki (4).

Haloperidol

Opisano wystąpienie zaburzeń ruchowych o charakterze akatyzi u siedmioletniego chłopca z autyzmem, upośledzeniem umysłowym, picą i astmą leczonego haloperidolem i pochodną kwasu walproinowego (8). Autorzy nie podają jaki był osoczowy poziom leków u tego pacjenta. Ich zdaniem zaburzenia ruchowe u tego chorego mogły, ale nie musiały, być następstwem łączonej kuracji, mogły także wynikać z samej choroby (autyzmu).

Mechanizm interakcji mógłby polegać na zwiększeniu osoczowego poziomu haloperidolu po podaniu pochodnych kwasu walproinowego, nie zostało to jednak ustalone.

Klozapina

Wyniki badania przeprowadzonego z udziałem 17 chorych leczonych wyłącznie klozapiną i 11 otrzymujących klozapinę i pochodną kwasu walproinowego wskazują, że dodanie walproinianu powoduje niewielkie zwiększenie poziomu metabolitów klozapiny w osoczu (bez znaczenia klinicznego) (11). Ze względu na to, że pochodne kwasu walproinowego mogą niekorzystnie wpływać na obraz krwi, łączenie ich z klozapiną może się wiązać ze zwiększonym niebezpieczeństwem wystąpienia działań niepożądanych, jakkolwiek zdaniem Kando i wsp. jest to połączenie bezpieczne (27).

Risperidon

Zarate i wsp. (70) badali częstość występowania i charakter objawów niepożądanych u 122 chorych w podeszłym wieku leczonych risperidonem. Autorzy stwierdzili, że najczęściej występujące objawy niepożądane to spadki ciśnienia tętniczego krwi, ortostatyczne spadki ciśnienia i zatrzymanie czynności serca (również ze skutkiem śmiertelnym). Ich zdaniem równoczesne przyjmowanie walproinianu i risperidonu zwiększa ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych. Mechanizm interakcji nie jest znany. Stosowanie kuracji łączonych może być szczególnie niebezpieczne u tych pacjentów, u których już przed rozpoczęciem kuracji występowały choroby układu krążenia.

4. Barbiturany

Fenobarbital

Stwierdzono, że podanie kwasu walproinowego powoduje zwiększenie poziomu fenobarbitalu (9). Wydłużeniu ulega także biologiczny okres półtrwania fenobarbitalu (z 96 do 142 godzin) (39). Zwiększa się ośrodkowe działanie fenobarbitalu (29).

Mechanizm interakcji jest związany z hamowaniem metabolizmu fenobarbitalu do hydroksyfenylobarbitalu.

5. Leki normotymiczne

Karbamazepina

Opisy dotyczące interakcji karbamazepiny i pochodnych kwasu walproinowego dotyczą chorych z padaczką. Obecnie tego rodzaju kuracje skojarzone stosuje się coraz częściej w leczeniu profilaktycznym zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, szczególnie w grupie chorych nie reagujących na sole litu.

U pięciu (z siedmiu badanych) chorych z padaczką, leczonych karbamazepiną, obserwowano objawy zatrucia tym lekiem w następstwie dołączenia do kuracji walpromidu. Stwierdzono, że osoczowy poziom karbamazepiny nie uległ u tych pacjentów zmianie, czterokrotnie jednak wzrósł poziom jej metabolitu – 10,11-epoksydu karbamazepiny (36). W innym badaniu obserwowano trzykrotne zwiększenie osoczowego poziomu metabolitów karbamazepiny po dołączeniu walpromidu i o 100% po dołączeniu walproinianu sodu. U dwóch pacjentów wystąpiły zaburzenia świadomości, zawroty głowy i wymioty. Objawy ustąpiły po obniżeniu dawki walpromidu do dwóch trzecich (40). Opisano także wystąpienie napadu wejrzeniowego u 32-letniego mężczyzny z padaczką i upośledzeniem umysłowym leczonego karbamazepiną i solą sodową kwasu walproinowego (19). Łączne podanie karbamazepiny i pochodnych kwasu walproinowego może być także przyczyną wystąpienia objawów hepatotoksycznych (18).

Yukawa i wsp. (68) zwracają uwagę na to, że interakcje pomiędzy pochodnymi kwasu walproinowego i karbamazepiną zależą od takich czynników jak masa ciała i płeć (u kobiet klirens jest niższy o 5,7% niż u mężczyzn), a zależność ta ma charakter nieliniowy. Autorzy zaproponowali specjalny wzór służący do obliczania dawki kwasu walproinowego, jeśli jest podawany łącznie z karbamazepiną. Pochodne kwasu walproinowego powodują także wyraźne zwiększenie osoczowego poziomu oksykarmazepiny, nowego leku przeciwpadaczkowego o strukturze chemicznej podobnej do karbamazepiny (35).

Z kolei podanie karbamazepiny osobie otrzymującej pochodną kwasu walproinowego może obniżyć poziom walproinianu (56, 6).

Opublikowano prace dotyczące korzystnego działania łączonej kuracji karbamazepiną i pochodną kwasu walproinowego u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym. Zdaniem Tohena i wsp. (59) takie połączenie jest bezpieczne. Autorzy tej pracy są zdania, że taka łączona kuracja jest skuteczniejsza w leczeniu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego niż w przypadku zaburzenia schizoafektywnego.

Mechanizm

Dotychczas sądzono, że główną przyczyną interakcji jest hamowanie hydrolazy epoksydu przez kwas walproinowy. Wyniki badania Bernusa i wsp. (5) wskazują, że może raczej chodzić o hamowanie sprzęgania 10,11-trans-diol-karbamazepiny z kwasem glukuronowym oraz przechodzenia 10,11-epoksydu karbamazepiny w 10,11-trans diol.

Karbamazepina jest silnym induktorem cytochromu CYP3A3/4 i innych enzymatycznych układów oksydacyjnych wątroby co tłumaczy jej wpływ na poziom pochodnych kwasu walproinowego.

Znaczenie

Łączna kuracja karbamazepiną i kwasem walproinowym może spowodować toksyczne zwiększenie poziomu metabolitów karbamazepiny. Stosowane rutynowo oznaczenie poziomu karbamazepiny jest w tym przypadku bezużyteczne, ponieważ poziom ten nie ulega zmianie w wyniku interakcji.

Sole litu

W celu zbadania jaki wpływ na farmakokinetykę obu leków ma ich łączne podawanie, przeprowadzono badanie z udziałem 16 zdrowych ochotników. Badani otrzymywali przez 12 dni lit lub placebo, a od 6 do 10 dnia walproinian sodu. Wyniki badań wskazują, że kwas walproinowy nie wywiera istotnego wpływu na farmakokinetykę litu, natomiast lit nieznacznie obniża klirens walproinianu. Autorzy doniesienia uważają, że połączenie obu leków u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową jest bezpieczne (21). W badaniach na szczurach wykazano natomiast, że przy łącznym podaniu kwasu walproinowego i litu poziom tego pierwszego leku w osoczu spada, a poziom drugiego rośnie. U szczurów otrzymujących taką mieszankę leków częściej obserwowano drżenia głowy (60).

Bardzo interesujące wyniki uzyskali Solomon i wsp. (54). Autorzy badali dwie grupy chorych z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym typu I. Pierwsza z grup otrzymywała węglan litu w dawce wystarczającej dla utrzymania poziomu litu we krwi w granicach od 0,8 do 1,0 mmol/l i placebo, druga węglan litu i sól sodową kwasu walproinowego w dawce wystarczającej do uzyskania poziomu we krwi od 50 do 125 $\mu\text{g/ml}$. Badanie miało charakter prospektywny i trwało przez rok. Stwierdzono, że w grupie otrzymującej łączoną kurację walproinianem i węglanem litu ryzyko wystąpienia nawrotu było istotnie mniejsze, natomiast ryzyko wystąpienia przynajmniej jednego średnio lub ciężko nasilonego objawu niepożądanego było istotnie większe. Również Mitchell i wsp. (37) uważają, że łączna kuracja węglanem litu i solą sodową kwasu walproinowego może być skuteczną metodą leczenia zaburzenia afektywnego dwubiegunowego. Wyniki badania przeprowadzonego przez Schaffa i wsp. (51) wskazują, że dobre wyniki leczenia po dołączeniu soli sodowej kwasu walproinowego można osiągnąć u 84% chorych z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym, którzy byli uprzednio bezskutecznie leczeni solami litu. Sharma i wsp. (53) uważają, że łączona kuracja solami litu i pochodnymi kwasu walproinowego stanowi dobrą metodę leczenia zaburzenia afektywnego dwubiegunowego z szybką zmianą faz (*rapid cycling*). Autorzy uważają także, że ta metoda leczenia jest bezpieczna.

II. INTERAKCJE POCHODNYCH KWASU WALPROINOWEGO I ELEKTROWSTRZAŚÓW

Interakcje pochodnych kwasu walproinowego i elektrowstrzaśów nie są dobrze zbadane. Zarate i wsp. (71) badali siedmiu chorych otrzymujących karbamazepinę i walproinian sodowy oraz EW. Wyniki porównywano z wynika-

mi pacjentów leczonych wyłącznie EW. Autorzy stwierdzili, że w grupie otrzymującej leczenie łączone drgawki wywołane przy pomocy zabiegu jednostronnego trwały krócej niż w grupie leczonej tylko przy pomocy EW. Nie stwierdzono jednak żadnych innych różnic zarówno jeśli chodzi o skuteczność leczenia jak i częstość występowania objawów niepożądanych. Zdaniem autorów omawiane połączenie wydaje się bezpieczne, choć badana grupa jest zbyt mała, aby można było wyciągać decydujące wnioski. Ponadto nie wiadomo czy połączenie walproinianu i EW jest celowe z klinicznego punktu widzenia.

Mechanizm interakcji jest z pewnością związany z podwyższaniem progu drgawkowego przez karbamazepinę oraz pochodne kwasu walproinowego.

III. INTERAKCJE POCHODNYCH KWASU WALPROINOWEGO I INNYCH LEKÓW

1. Leki przeciwpadaczkowe

Wyniki badania retrospektywnego przeprowadzonego w USA (10) wskazują, że w okresie od 1987 do 1993 roku pochodne kwasu walproinowego zapisano ponad milionowi chorych. W tym okresie odnotowano 29 przypadków zgonu związanego z uszkodzeniem wątroby spowodowanym przez pochodne kwasu walproinowego. Autorzy podkreślają, że ryzyko wystąpienia takiego powikłania jest większe u osób przyjmujących pochodne kwasu walproinowego i inne (różne) leki przeciwpadaczkowe i wynosi w tym przypadku 1 : 600. König i wsp. (30) podają, że na całym świecie opisano 132 przypadki zgonu z powodu niewydolności wątroby i/lub zapalenia trzustki, które to powikłania wystąpiły w wyniku leczenia pochodnymi kwasu walproinowego. Większość chorych otrzymywała więcej niż jeden lek (jedynie w 23,5% przypadków była to monoterapia pochodną kwasu walproinowego), znaczną część stanowiły dzieci poniżej drugiego roku życia (35,3%). O potencjalnym niebezpieczeństwie związanym z łączeniem pochodnych kwasu walproinowego z lekami przeciwpadaczkowymi, szczególnie u dzieci, wspominają również Kłosiewicz i Pużyński (29).

Etosuksymid

Opisano czworo dzieci z padaczką leczonych kwasem walproinowym, u których do kuracji dodano etosuksymid. U dzieci obserwowano obniżenie osoczowego poziomu kwasu walproinowego. Po odstawieniu etosuksymidu poziom kwasu walproinowego zwiększał się o około 36,7%. Nie stwierdzono, aby wiek badanych dzieci lub poziom etosuksymidu w osoczu miały wpływ na uzyskane wyniki (48).

Mechanizm i znaczenie

Kwas walproinowy wydłuża okres biologicznego półtrwania etosuksymidu i zmniejsza całkowity klirens tego leku przez hamowanie metabolizmu wątrobowego. W przypadku łącznego podawania należy obniżyć dawkę etosuksymidu.

Felbamat

U chorych z padaczką opisano wyraźne zmniejszenie klirensu kwasu walproinowego po podaniu felbamatu (61). U pacjentów leczonych felbamatem dawka pochodnych kwasu walproinowego powinna być zmniejszona.

Fenobarbital

Patrz „Barbiturany”

Fenytoina

Opisano majaczenie wywołane łącznym podawaniem fenytoiny i walproinianu sodu u pacjenta w podeszłym wieku. Mimo to autorzy tego doniesienia sądzą, że u chorych w podeszłym wieku walproinian sodu jest na ogół lekiem dobrze tolerowanym (42). U dzieci leczonych fenytoiną i walproinianem stwierdzono obniżenie osoczowego poziomu walproinianu, obniżenie stężenia metabolitów będących produktami beta-oksydacji oraz względne zwiększenie poziomu walproinianu w stosunku do produktów jego beta-oksydacji. U tych samych dzieci obserwowano zwiększenie poziomu transaminaz wątrobowych (GOT, GPT i LDH) w porównaniu z dziećmi leczonymi samym walproinianem (56). Świadczy to o większej hepatotoksyczności takiego połączenia. Z kolei podanie soli sodowej kwasu walproinowego powoduje wzrost poziomu frakcji wolnej fenytoiny we krwi (44).

Karbamazepina

Patrz „Leki normotymiczne”.

Lamotrygina

Podanie kwasu walproinowego u chorych z padaczką otrzymujących lamotryginę spowodowało niemal dwukrotne zwiększenie średniego osoczowego poziomu tego leku. Zdaniem autorów artykułu interakcja ma istotne znaczenie i powinna być brana pod uwagę przy ustalaniu dawkowania lamotryginy u chorych otrzymujących kuracje łączone (34). Podobne wyniki uzyskano w badaniu z udziałem zdrowych ochotników. Zaobserwowano także niewielki, ale istotny statystycznie, spadek osoczowego poziomu kwasu walproinowego po podaniu lamotryginy (3). Uważa się, że zwiększenie osoczowego poziomu lamotryginy po dodaniu do kuracji pochodnych kwasu walproinowego może być przyczyną wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona (rumienia wielopostaciowego) (47).

Opisano także zwiększenie skuteczności działania walproinianu u chorego z opornym na leczenie zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym po dołączeniu do kuracji lamotryginy (62).

Mechanizm i znaczenie

Prawdopodobną przyczyną jest hamowanie sprzęgania lamotryginy w kwasem glukuronowym w wątrobie (67). W badaniach na zdrowych ochotnikach stwierdzono, że dodanie walproinianu wydłuża czas półtrwania lamotryginy i zmniejsza jej klirens, natomiast dodanie lamotryginy obniża osoczowy poziom walproinianu i zwiększa jego klirens (3). Podobne wyniki uzyskano w badaniu

z udziałem dzieci chorych na padaczkę (16). Przy równoczesnym podawaniu obu leków należy kontrolować ich poziom we krwi.

Prymidon

U siedmiorga dzieci opisano 2–3-krotne zwiększenie osoczowego poziomu prymidonu po podaniu walproinianu sodu. Po upływie 1–3 miesięcy u trojga dzieci zjawisko to ustąpiło, u jednego nadal występowało, nie podano danych dotyczących pozostałych trojga dzieci (65). Opisywano także występowanie ataksji, senności i znacznej sedacji podczas kuracji prymidonom i kwasem walproinowym (64). Opisano jednak także przypadki, w których jednoczesne podawanie obu leków nie prowadziło do zmiany poziomu prymidonu w osoczu (68).

Mechanizm i znaczenie

Mechanizm interakcji nie jest jasny. Wiadomo, że kwas walproinowy hamuje metabolizm fenobarbitalu – metabolitu prymidonu. Podczas kuracji łączonej należy zwracać uwagę na ew. objawy przedawkowania prymidonu.

Remacemid

U 17 chorych z padaczką badano wpływ chlorowodoru remacemidu na parametry farmakokinetyczne walproinianu sodu. Wyniki badania wskazują, że oba leki nawzajem nie wpływają na swoją farmakokinetykę (32).

Tiagabina

Stwierdzono, że u dzieci z częściowymi złożonymi napadami padaczkowymi leczonych tiagabiną dodatkowe podawanie walproinianu sodu powoduje wydłużenie czasu półtrwania i zmniejszenie stopnia eliminacji tiagabiny w porównaniu z dziećmi otrzymującymi tiagabinę i karbamazepinę lub fenytoinę (22). Ponieważ te dwa ostatnie leki indukują metabolizm wątrobowy trudno orzec czy opisane różnice farmakokinetyki tiagabiny wynikają z interakcji z walproinianem, czy też są to głównie różnice względne – występujące „na tle” leków indukujących.

Topiramet

Wpływ topiramatu na farmakokinetykę kwasu walproinowego badano u 12 chorych z padaczką. Stwierdzono, że podanie topiramatu nieznacznie obniża osoczowy poziom kwasu walproinowego. Z kolei kwas walproinowy powoduje niewielki wzrost poziomu topiramatu w porównaniu z pacjentami otrzymującymi monoterapię.

Mechanizm i znaczenie

Mechanizm tej interakcji nie jest znany. Zdaniem autorów doniesienia nie ma ona większego znaczenia klinicznego (46, 7).

Wigabatryna

Opisano niewielkie zmniejszenie klirensu wigabatryny u osób przyjmujących równocześnie pochodne kwasu walproinowego (50). Jak z tego wynika równoczesne podawanie pochodnych kwasu walproinowego może zwiększyć osoczowy poziom wigabatryny. Jest to działanie niekorzystne, ponieważ nie

zwiększa skuteczności działania przeciwpadaczkowego, zwiększa natomiast prawdopodobieństwo wystąpienia objawów zatrucia. Nie ma doniesień na temat występowania takiego efektu w warunkach klinicznych.

2. Inne leki

Cholestyramina

Równoczesne podanie cholestyraminy i kwasu walproinowego sześciu zdrowym ochotnikom spowodowało wyraźne obniżenie osoczowego poziomu kwasu walproinowego. Podanie kwasu walproinowego w odstępie 3 godzin po przyjęciu cholestyraminy nie powoduje istotnego obniżenia poziomu kwasu walproinowego w porównaniu z osobami otrzymującymi jeden lek (33).

Mechanizm i znaczenie

Cholestyramina utrudnia wchłanianie kwasu walproinowego z przewodu pokarmowego. W przypadku łącznego podawania obu leków powinno się zachować 3-godzinną przerwę pomiędzy dawkami.

Cymetydyna

Opisano niewielkie zmniejszenie klirensu kwasu walproinowego (2–17%) u sześciu chorych otrzymujących cymetydynę. Podobny efekt nie występuje podczas leczenia ranitydyną (63).

Mechanizm i znaczenie

Cymetydyna hamuje wątrobowy metabolizm kwasu walproinowego. Podczas kuracji tym lekiem należy brać pod uwagę konieczność odpowiedniego dostosowania dawki kwasu walproinowego lub zmianę leku na ranitydynę czy też famotydynę.

Ketokonazol

Ketokonazol jest środkiem przeciwgrzybiczym stosowanym często w leczeniu chorych z AIDS. Lek wiąże się z albuminami osocza w 99%. Dasgupta i Luke (14) stwierdzili w badaniu *in vitro*, że w przypadku hipalbuminemii (taka sytuacja może występować m.in. u chorych z AIDS) już niewielka dawka ketokonazolu powoduje wyparcie kwasu walproinowego z wiązań białkowych i istotne zwiększenie poziomu wolnego kwasu walproinowego we krwi.

Mechanizm i znaczenie

Przyczyną interakcji jest wypieranie kwasu walproinowego z wiązań z albuminami krwi. O możliwości wystąpienia takiej interakcji trzeba pamiętać szczególnie podczas leczenia chorych z hipalbuminemią (np. w przebiegu AIDS). W warunkach *in vitro* stwierdzono, że pochodne kwasu walproinowego zwiększają przeciwgrzybicze działanie ketokonazolu na *Candida albicans* (31).

Niesterydowe leki przeciwzapalne

U 17-letniej dziewczyny leczonej walproinianem sodu obserwowano wystąpienie nasilonych drżeń po podaniu kwasu acetylosalicylowego. Po odstawieniu tego

leku drżenie ustąpiło. Całkowity osoczowy poziom kwasu walproinowego nie uległ zmianie, jednak po odstawieniu kwasu acetylosalicylowego wolna frakcja kwasu walproinowego obniżyła się z 24 do 14%. Podobne objawy obserwowano u dwojga dzieci leczonych kwasem acetylosalicylowym po podaniu kwasu walproinowego (20). W badaniach *in vitro* obserwowano także zwiększenie osoczowego poziomu kwasu mefenamowego i fenoprofenu po podaniu kwasu walproinowego (13) oraz tolmetinu, ibuprofenu i naproksenu.

Mechanizm

Interakcja jest związana z wypieraniem kwasu walproinowego z jego wiązań z albuminami krwi, co powoduje zwiększenie poziomu wolnego kwasu walproinowego.

Znaczenie

Podawanie pojedynczych dawek niesterydowych leków przeciwzapalnych nie ma prawdopodobnie większego wpływu na występowanie interakcji z kwasem walproinowym. Podczas dłuższych kuracji należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia objawów przedawkowania kwasu walproinowego. Johnson i wsp. (25) uważają, że u chorych leczonych pochodnymi kwasu walproinowego należy zamiast kwasu acetylosalicylowego podawać naproksen w celu zmniejszenia ryzyka interakcji, inni autorzy nie podzielają tego poglądu.

Propranolol

Nemire i wsp. (38) opisali przypadek 40-letniej kobiety, u której w trakcie leczenia padaczki walproinianem sodu wystąpiło drżenie mięśniowe. W celu opanowania drżeń zlecono chorej propranolol. Podczas podawania propranololu obserwowano zmniejszenie klirensu kwasu walproinowego. W celu dokładniejszego zbadania interakcji podawano propranolol 12 chorym otrzymującym kwas walproinowy. W tej grupie pacjentów nie stwierdzono wpływu propranololu na metabolizm kwasu walproinowego.

Zidowudyna

U chorych z AIDS leczonych zidowudyną obserwowano średnio trzykrotny wzrost poziomu leku w osoczu krwi oraz niemal dwukrotne zwiększenie poziomu w płynie mózgowo-rdzeniowym po podaniu zidowudyny (1).

Mechanizm

Przyczyną jest hamowanie sprzęgania zidowudyny z kwasem glukuronowym.

Podsumowanie

Szczególne cechy kwasu walproinowego i jego pochodnych (hamujący wpływ na izoenzymy cytochromu P450 i silne wiązanie z białkami krwi) są przyczyną dużej liczby interakcji. W piśmiennictwie można znaleźć prace dotyczące w pierwszym rzędzie interakcji z lekami przeciwpadaczkowymi, ponieważ kwas walproinowy był do tej pory stosowany głównie w leczeniu padaczki.

Interakcje pochodnych kwasu walproinowego z lekami przeciwpadaczkowymi mogą być bardzo groźne, opisano przypadki zgonów spowodowanych niewydolnością wątroby i/lub zapaleniem trzustki.

Można się jednak spodziewać (a raczej obawiać), że w miarę upowszechniania się stosowania walproinianów w psychiatrii (głównie w profilaktyce zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, ale ostatnio pojawiają się także doniesienia o skutecznym działaniu w leczeniu zaburzeń afektywnych nawracających) pojawiać się będą coraz częściej opisy interakcji z lekami przeciwdepresyjnymi. Dotychczas opisano pojedyncze przypadki, bez większego klinicznego znaczenia. Dopóki nie pojawi się więcej informacji na temat bezpieczeństwa łączenia kwasu walproinowego i jego pochodnych z innymi lekami stosowanymi w psychiatrii, należy przy stosowaniu takich połączeń zachować dużą ostrożność.

Piśmiennictwo

1. Akula S.K., Rege A.B., Dreisbach A.W., DeJace P.M., Lertora J.J.: Valproic acid increases cerebrospinal fluid zidovudine levels in patients with AIDS. *Am J Med Sci.* 1997, 313(4), 244–246.
2. Anderson G.A.: A mechanistic approach to antiepileptic drug interactions. *Ann Pharmacother.* 1998, 32, 554–563.
3. Anderson G.D., Yau M.K., Gidal B.E., Harris S.J., Levy R.H., Lai A.A., Wolf K.B., Wargin W.A., Dren A.T.: Bidirectional interaction of valproate and lamotrigine in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 1996, 60(2), 145–156.
4. Bach N., Thung S.N., Schaffner F., Tobias H.: Exaggerated cholestasis and hepatic fibrosis following simultaneous administration of chlorpromazine and sodium valproate. *Dig Dis Sci.* 1989, 34, 1303–1307.
5. Bernus I., Dickinson R.G., Hooper W.D., Eadie M.J.: The mechanism of the carbamazepine-valproate interaction in humans. *Br J Clin Pharmacol.* 1997, 44(1), 21–27.
6. Botha J.H., Gray A.L., Miller R.: A model for estimating individualized valproate clearance values in children. *J Clin Pharmacol.* 1995, 35(10), 1020–1024.
7. Bourgeois B.F.: Drug interaction profile of topiramate. *Epilepsia.* 1996, 37(supl. 2), 14–17.
8. Brasic J.R., Barnett J.Y.: Hyperkinesias in a prepubertal boy with autistic disorder treated with haloperidol and valproic acid. *Psychol. Rep.* 1997, 80(1), 163–170.
9. Bruni J., Wilder B.J., Perchalski R.J., Hammond E.J., Villareal H.J.: Valproic acid and plasma levels of phenobarbital. *Neurology.* 1980, 30(1), 94–97.
10. Bryant A.E., Dreifuss F.E.: Valproic acid hepatic fatalities. III. U.S. experience since 1986. *Neurology* 1996, 47(6), 1608.
11. Centorrino F., Baldessarini R.J., Kando J., Frankenburg F.R., Volpicelli S.A., Puopolo F.R., Flood J.G.: Serum concentrations of clozapine and its major metabolites: effects of cotreatment with fluoxetine or valproate. *Am J Psychiat.* 1994, 151 (3), 123–125.
12. Crawford P., Chadwick D., Cleland P., Tjia J., Cowie A.: The lack of effect of valproate on the pharmacokinetics of oral contraceptive steroids. *Contraception.* 1986, 33, 23–29.
13. Dasgupta A., Emerson L.: Interaction of valproic acid with nonsteroidal antiinflammatory drugs mefenamic acid and fenoprofen in normal and uremic sera: lack of interaction in uremic sera due to the presence of endogenous factors. *Ther Drug Monit.* 1996, 18(6), 654–659.
14. Dasgupta A., Luke M.: Valproic acid-ketoconazole interaction in normal, hypoalbuminemic, and uremic sera: lack of interaction in uremic sera caused by the presence of inhibitor. *Ther Drug Monit.* 1997, 19(3), 281–285.

15. DeToledo J.C., Haddad H., Ramsay R.E.: Status epilepticus associated with the combination of valproic acid and clomipramine. *Ther Drug Monit.* 1997, 19(1), 71–73.
16. Eriksson A.S., Hoppu K., Nergardh A., Boreus L.: Pharmacokinetic interactions between lamotrigine and other antiepileptic drugs in children with intractable epilepsy. *Epilepsia.* 1996, 37(8), 769–773.
17. Fenn H.H., Robinson D., Luby V., Dangel C., Buxton E., Beattie M., Kraemer H., Yesavage J.A.: Trends in pharmacotherapy of schizoaffective and bipolar affective disorders: a 5 year naturalistic study. *Am J Psychiat.* 1996, 153(5), 711–713.
18. Froomes P.R., Stewart M.R.: A reversible parkinsonian syndrome and hepatotoxicity following addition of carbamazepine to sodium valproate. *Aust N Z J Med.* 1994, 24(4), 413–414.
19. Gorman M., Barkley G.L.: Oculogyric crisis induced by carbamazepine. *Epilepsia.* 1995, 36(11), 1158–1160.
20. Goulden K.J., Dooley J.M., Camfield P.R., Fraser A.D.: Clinical valproate toxicity induced by acetylsalicylic acid. *Neurology.* 1987, 37, 1392–1394.
21. Granneman G.R., Schneck D.W., Cavanaugh J.H., Witt G.F.: Pharmacokinetic interactions and side effects resulting from concomitant administration of lithium and divalproex sodium. *J Clin Psychiat.* 1996, 57(5), 204–206.
22. Gustavson L.E., Boellner S.W., Granneman G.R., Qian J.X., Guenther H.J., el-Shourbagy T., Sommerville K.W.: A single-dose study to define tiagabine pharmacokinetics in pediatric patients with complex partial seizure. *Neurology.* 1997, 48(4), 1032–1037.
23. Ishizaki T., Chiba K., Saito M., Kobayashi K., Iizuka R.: The effects of neuroleptics (haloperidol and chlorpromazine) on the pharmacokinetics of valproic acid in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol.* 1984, 4, 254–261.
24. Jeavons P.M., Clark J.E., Mahashwart M.C.: Treatment of generalized epilepsies of childhood and adolescence with sodium valproate. *Dev Med Child Neurol.* 1977, 19, 9.
25. Johnson A.G., Seideman P., Day R.O.: Adverse drug interactions with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Recognition, management and avoidance. *Drug Saf.* 1993, 8(2), 99–127.
26. Joseph A.B., Wroblewski B.A.: Potentially toxic serum concentrations of desipramine after discontinuation of valproic acid. *Brain Inj.* 1993, 7(5), 463–465.
27. Kando J.C., Tohen M., Castillo J., Centorrino F.: Concurrent use of clozapine and valproate in affective and psychotic disorders. *J Clin Psychiat.* 1994, 55(6), 255–257.
28. Kłosiewicz Ł.: Wpływ profilaktyczny amidu kwasu walproinowego w chorobach afektywnych. *Psychiat Pol.* 1985, 1(19), 23–29.
29. Kłosiewicz Ł., Puzyński S.: Pochodne kwasu walproinowego – toksyczność, objawy niepożądane. *Psychiat Pol.* 1987, 1(21), 57–61.
30. König S.A., Siemes H., Blaker F., Boenigk E., Gross-Selbeck G., Hanefeld F., Haas N., Kohler B., Koelfen W., Korinthenberg R.: Severe hepatotoxicity during valproate therapy: an update and report of eight new fatalities. *Epilepsia.* 1994, 35(5), 1005–1015.
31. Krajewska-Kulak E., Niczyporuk W.: In vitro synergistic activity of ketokonazole with valproic acid against *Candida* species. *Arzneimittelforschung.* 1996, 46(9), 934–936.
32. Leach J.P., Girvan J., Jamieson V., Jones T., Richens A., Brodie M.J.: Lack of pharmacokinetic interaction between remacemide hydrochloride and sodium valproate in epileptic patients. *Seizure.* 1997, 6(3), 179–184.
33. Malloy M.J., Ravis W.R., Pennel A.T., Diskin C.J.: Effect of cholestyramine resin on single dose valproate pharmacokinetics. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1996, 34(5), 208–211.
34. May T.W., Rambeck B., Jurgens U.: Serum concentrations of lamotrigine in epileptic patients: the influence of dose and comedication. *Ther Drug Monit.* 1996, 18(5), 523–531.
35. May T.W., Rambeck B., Salke-Kellermann A.: Fluctuations of 10-hydroxy-carbamazepine during the day in epileptic patients. *Acta Neurol Scand.* 1996, 93(6), 393–397.
36. Meijer J.W., Binnie C.D., Debets R.M., Van Parys J.A., de Beer-Pawlikowski N.K.: Possible hazard of valpromide-carbamazepine combination therapy in epilepsy. *Lancet.* 1984, 1(8380), 802.

37. Mitchell P., Withers K., Jacobs G., Hickie I.: Combining lithium and sodium valproate for bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiat.* 1994, 28(1), 141–143.
38. Nemire R.E., Toledo C.A., Ramsay R.E.: A pharmacokinetic study to determine the drug interaction between valproate and propranolol. *Pharmacother.* 1996, 16(6), 1059–1062.
39. Patel I.H., Levy R.H., Cutler R.E.: Phenobarbital-valproic acid interaction. *Clin Pharmacol Ther.* 1980, 27(4), 515–521.
40. Pisani F., Fazio A., Oteri G., Ruello C., Gitto C., Russo R., Perucca E.: Sodium valproate and valpromide: differential interactions with carbamazepine in epileptic patients. *Epilepsia* 1986, 27, 548–552.
41. Popli A.P., Tanquary J., Lamparella V., Masand P.S.: Bupropion and anticonvulsant drug interactions. *Ann Clin Psychiat.* 1995, 7(2), 99–101.
42. Puryear L.J., Kunik M.E., Workman R.: Tolerability of divalproex sodium in elderly psychiatric patients with mixed diagnoses. *J Geriatr Psychiat Neurol.* 1995, 8(4), 234–237.
43. Pużyński S.: Pochodne kwasu walproinowego w chorobach afektywnych. W: Kostowski W., Pużyński S. (red.): *Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna*. PZWL. Warszawa 1996, 504.
44. Ratnaraj N., Hjelm M.: Prediction of free levels of phenytoin and carbamazepine in patients comedicated with valproic acid. *Ther Drug Monit.* 1995, 17(4), 327–332.
45. Richens A., Ahmad S.: Controlled trial of sodium valproate in epilepsy. *Br Med J.* 1975, 3(5991), 255–256.
46. Rosenfeld W.E., Liao S., Kramer L.D., Anderson G., Palmer M., Levy R.H., Nayak R.K.: Comparison of the steady-state pharmacokinetics of topiramate and valproate. *Epilepsia.* 1997, 38(3), 324–333.
47. Sachs B., Ronnau A.C., von Schmiedeberg S., Ruzicka T., Gleichmann E., Schuppe H.: Lamotrigine-induced Stevens-Johnson syndrome: demonstration of specific lymphocyte reactivity in vitro. *Dermatology.* 1997, 195(1), 60–64.
48. Salke-Kellermann R.A., May T., Boenigk H.E.: Influence of ethosuximide on valproic acid serum concentrations. *Epilepsy Res.* 1997, 26(2), 345–349.
49. Samara E.E., Granneman R.G., Witt G.F., Cavanaugh J.H.: Effect of valproate on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of lorazepam. *J Clin Pharmacol.* 1997, 37(5), 442–450.
50. Sanchez-Alcaraz A., Quintana B., Rodriguez I., Lopez E.: Plasma concentrations of vigabatrin in epileptic patients. *J Clin Pharm Ther.* 1996, 21(6), 393–398.
51. Schaff M.R., Fawcett J., Zajecka J.M.: Divalproex sodium in the treatment of refractory affective disorders. *J Clin Psychiat.* 1993, 54(10), 380–384.
52. Sennoune S., Mesdjian E., Bonneton J., Genton P., Dravet C., Roger J.: Interactions between clobazam and standard antiepileptic drugs in patients with epilepsy. *Ther Drug Monit.* 1992, 14(4), 269–274.
53. Sharma V., Persad E., Mazmanian D., Karunaratne K.: Treatment of rapid cycling bipolar disorder with combination therapy of valproate and lithium. *Can J Psychiat.* 1993, 38(2), 137–139.
54. 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 Psychiat.* 1997, 58(3), 95–99.
55. Sovner R., Davis J.M.: A potential drug interaction between fluoxetine and valproic acid. *J Clin Psychopharmacol.* 1991, 11, 389.
56. Spina E., Pisani F., Perucca E.: Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with carbamazepine. An update. *Clin Pharmacokinet.* 1996, 31(3), 198–214.
57. Sugimoto T., Muro H., Woo M., Nishida N., Murakami K.: Valproate metabolites in high-dose valproate plus phenytoin therapy. *Epilepsia.* 1996, 37(12), 1200–1203.
58. Theis J.G., Koren G., Daneman R., Sherwin A.L., Menzano E., Cortez M., Hwang P.: Interactions of clobazam with conventional antiepileptics in children. *J Child Neurol.* 1997, 12(3), 208–213.

59. Tohen M., Castillo J., Pope H.G., Herbstein J.: Concomitant use of valproate and carbamazepine in bipolar and schizoaffective disorders. *J Clin Psychopharmacol.* 1994, 14(1), 67-70.
60. Vargas C., Tannhauser M., Tannhauser S.L., Barros H.M.: Lithium and valproate combined administration: acute behavioural effects and drug plasma levels. *Pharmacol Toxicol.* 1996, 79(2), 87-91.
61. Wagner M.L., Graves N.M., Leppik I.E., Remmel R.P., Shumaker R.C., Ward D.L., Perhach J.L.: The effect of felbamate on valproic acid disposition. *Clin Pharmacol Ther.* 1994, 56(5), 494-502.
62. Walden J., Hesslinger B., van Calker D., Berger M.: Addition of lamotrigine to valproate may enhance efficacy in the treatment of bipolar affective disorder. *Pharmacopsychiat.* 1996, 29(5), 193-195.
63. Webster L.K., Mihaly G.W., Jones D.B., Smallwood R.A., Phillips J.A., Vajda F.J.: Effect of cimetidine and ranitidine on carbamazepine and sodium valproate pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol.* 1984, 27, 341-343.
64. Wilder B.J., Willmore L.J., Bruni J., Villareal H.J.: Valproic acid: interaction with other anticonvulsant drugs. *Neurology.* 1978, 28(9), 892-896.
65. Windorfer A., Sauer W., Gadeke R.: Elevation of diphenylhydantoin and primidone serum concentrations by addition of dipropylacetate, a new anticonvulsant drug. *Acta Paediatr Scand.* 1975, 64(5), 771-772.
66. Wong S.L., Cavanaugh J., Shi H., Awni W.M., Gramman G.R.: Effects of divalproex sodium on amitriptyline and nortriptyline. *Clin Pharmacol Ther.* 1996, 60(1), 48-53.
67. Yuen A.W., Land G., Weatherley B.C., Peck A.W.: Sodium valproate acutely inhibits lamotrigine metabolism. *Br J Clin Pharmacol.* 1992, 33(5), 511-513.
68. Yukawa E., Higuchi S., Aoyama T.: The effect of concurrent administration of sodium valproate on serum levels of primidone and its metabolite phenobarbital. *J Clin Pharmacy Ther.* 1989, 14, 387-392.
69. Yukawa E., Honda T., Ohdo S., Higuchi S., Aoyama T.: Detection of carbamazepine-induced changes in valproic acid relative clearance in man by simple pharmacokinetic screening. *J Pharm Pharmacol.* 1997, 49(8), 751-756.
70. Zarate C.A., Baldessarini J.R., Siegel A.J., Nakamura A., McDonald J., Muir-Hutchinson L.A., Cherkerzian T., Tohen M.: Risperidone in elderly: a pharmacoepidemiologic study. *J Clin Psychiat.* 1997, 58(7), 311-317.
71. Zarate C.A., Tohen M., Baraibar G.: Combined valproate and electroconvulsive therapy. *Ann Clin Psychiatry.* 1997, 9(1), 19-25.