

**Case report****Praca kazuistyczna**

© 2014 Instytut Psychiatrii i Neurologii. Wszelkie prawa zastrzeżone.

ANNA M. JOPOWICZ, IWONA KURKOWSKA-JASTRZĘBSKA

**Parkinsonian syndrome, a sporadic side effect of valproic acid – a case report***Zespół parkinsonowski jako działanie niepożądane kwasu walproinowego – przypadek kliniczny*

Institute of Psychiatry and Neurology, Second Department of Neurology

**ABSTRACT**

**Objective.** Valproic acid (VPA) is used in epilepsy treatment and as a stabilizer in bipolar disorder for over 40 years. Extremely rarely it can cause symptoms of Parkinsonism of unknown mechanism.

**Case.** We present the 76-year old male with symptomatic epilepsy treated with VPA, who developed severe extrapyramidal syndrome in a form of bradykinesia and hypertonia of upper and lower extremities within 2 days after an increase of a dose of VPA. CT scan excluded acute ischemic and haemorrhagic lesions. The level of VPA in plasma was in the reference range. Decreasing a dose of VPA caused improvement in motor functions and better gait. The symptoms withdrew completely within the following 3 months.

**Discussion.** It is important to consider side effects of VPA, when patients develop Parkinsonian syndrome during therapy. Discontinuation of the drug usually results in reduction in the Parkinsonian symptoms or its complete remission.

**STRESZCZENIE**

**Cel.** Kwas walproinowy (*valproic acid*, VPA) od ponad 40 lat jest stosowany w leczeniu padaczki oraz jako lek stabilizujący w chorobie afektywnej dwubiegunowej. Bardzo rzadko powoduje objawy zespołu parkinsonowskiego, którego mechanizm nie jest do końca poznany.

**Przypadek.** Prezentujemy przypadek 76-letniego mężczyzny z padaczką objawową leczoną VPA, u którego w ciągu 2 dni po zwiększeniu dawki VPA rozwinął się zespół pozapiramidowy pod postacią bradykinezy i wzmożonego napięcia mięśniowego w kończynach górnych i dolnych. Badanie CT mózgu wykluczyło zmiany niedokrwienne i krwotoczne; poziom VPA był w zakresie wartości referencyjnych. Zmniejszenie dawki VPA spowodowało natychmiastową poprawę – w postaci lepszego kontaktu z chorym i poprawy chodu. W ciągu następnych 3 miesięcy objawy ustąpiły całkowicie.

**Komentarz.** U chorych leczonych VPA, u których w trakcie terapii pojawi się zespół parkinsonowski, należy zawsze rozważyć działanie niepożądane leku. Zespół może wystąpić nagle lub stopniowo, na początku lub po wielu miesiącach leczenia. Odstawienie leku powoduje zwykle zmniejszenie lub całkowite ustąpienie objawów.

---

**Key words:** antiepileptic drugs, adverse effects, epilepsy, valproic acid, Parkinsonian syndrome

**Słowa kluczowe:** leki przeciwpadaczkowe, padaczka, działania niepożądane, kwas walproinowy, zespół parkinsonowski

---

**INTRODUCTION**

Valproic acid is one of the most commonly used antiepileptic drugs. It was approved for treatment over 40

years ago and it still remains one of the most effective drugs in the primary generalized seizures as well as in the partial [*focal*] seizures. It is used not only as the antiepileptic drug but also in preventive treatment of mi-

graine and in prevention of manic episode in the bipolar affective disorder. Despite significant efficacy, adverse reactions of the valproic acid, such as hair loss, weight gain, slowdown, drowsiness or liver damage, quite often lead to discontinuation of therapy. In elderly persons, worsening of memory and cognitive disorders may occur as well as extrapyramidal symptoms, mainly in form of tremor of the limbs. In this publication, we present the case of the Parkinsonian syndrome, which occurred during treatment with valproic acid.

## CASE REPORT

76-year-old male with symptomatic epilepsy treated with valproic acid reported for the control check-up to the Outpatient Clinic of Neurology in September 2013, showing intensified extrapyramidal symptoms in a form of psychomotor slowdown, bradykinesia, increased muscle tone in the upper limbs with the cogwheel sign and plastic rigidity in the lower limbs. The symptoms occurred within a few days and rapidly led to gait abnormalities and worsened contact with the patient. One year earlier, the patient underwent two neurosurgical procedures due to bilateral chronic paracerebral hematoma in the frontoparietal regions (April and June 2012), complicated with intracerebral bleeding within the left frontoparietal region with subsequent right sided paralysis and aphasia. Furthermore, the patient was suffering from arterial hypertension and chronic atrial fibrillation. In 2010, the patient underwent implantation of the single chamber pacemaker. The first epileptic seizure in his life, secondarily generalized tonic-clonic seizure, which began with short convulsions of the right limbs, occurred in January 2013.

CT-scan of the brain was conducted and the presence of the hygroma was established over the left frontal lobe, the old focus of vascular origin at the left side in the frontal lobe and the tiny focus in the right parietal lobe. During hospitalization, valproic acid was introduced in treatment in the dose of 600 mg per day.

Two months later, the next epileptic seizure occurred with short dissociative disorder. Due to this fact, the level of valproic acid was determined (64.68 ug/mL) and the dose of valproic acid was increased up to 900 mg per day.

The patient remained under care of the Outpatient Clinic of Neurology. Generalized tonic-clonic seizures occurred once a month; moreover, complex partial seizures occurred as well.

The attempt to include levetiracetam caused slowdown and drowsiness, so this drug was discontinued and the dose of valproic acid was gradually increased. The medical history provides that at the dose of 1000 mg per day, the patient reported malaise, psychomotor slowing-down and muscle stiffness. After increasing the dose up to 1300 mg per day, the symptoms intensified so much within a few days that the patient stopped walking.

The neurological examination revealed signs of extrapyramidal symptoms, i.e. "mask-like" face, increased muscle tone in both upper limbs with the cogwheel sign, increased muscle tone with plastic rigidity in both lower limbs and motor slowdown. The patient did not walk, but he was able to transfer himself from his bed to the wheelchair with some assistance. In UPDRS, motor symptoms were scored at 56 points.

Due to acute onset of the symptoms, CT-scan of the brain was conducted, which did not reveal any recent ischemic and haemorrhagic lesions. The dose of valproic acid was reduced to 1000 mg per day, and then to 800 mg per day.

During control check-up, 3 months after reduction of the dose of valproic acid, improvement in neurological condition was observed, as well as decrease in muscle stiffness and occurrence of normal, symmetric muscle tone in the upper and lower limbs as well as improvement in psychomotor fitness (UPDRS: 32 points).

## DISCUSSION

The first case of the Parkinsonian syndrome caused by action of valproic acid was described in 1979 by Lautin (Lautin et al. 1979). It related to a 52-year-old male with schizophrenia diagnosed in his youth, who after 4 days of treatment with valproic acid in the dose of 1 g per day developed symmetric, fine tremor and stiffness of the arms. The symptoms intensified after increase of daily dose of valproic acid up to 1.5 g. After 3 days, the decision was made to discontinue administration of the drug. Tremor of the limbs and muscle stiffness receded after two days following the day of administration of the last dose of valproic acid. In 2011, a series of 13 retrospectively collected case reports on Parkinsonism, probably induced with valproic acid (Mahmoud and Tampi 2011), and in 2013, the next 5 cases (Silver and Factor 2013). Dominating symptoms of the Parkinsonian syndrome was tremor and psychomotor slowdown, but also stiffness

and bradykinesia. The authors emphasized that the Parkinsonian syndrome usually occurred in a sub-acute manner, after a few months of treatment. Dependence on the dose of the drug and on the level of valproic acid in blood was not observed (Jamora et al. 2007; Mahmoud and Tampi 2011).

The mechanism of action of valproic acid includes, i.a. intensification of inhibition of transmission in the membranes of the nerve cells directly and via increase of the level of gamma-aminobutyric acid (GABA) in brain. Increased level of GABA may disturb regulation in the basal ganglia, increasing inhibition in the corpus striatum or inhibiting the dopaminergic projections to the corpus striatum (Armon et al. 1996; Masmoudi et al. 2006). Not only the experimental studies, but also imaging with SPECT showed that valproic acid does not cause damage of nigrostriatal system and the dopaminergic neurons of the black matter (Bachmann et al. 2009; Mahmoud and Tampi 2011). Based on the experimental studies, it was established that valproic acid increased the level of the dopamine in the corpus striatum as well as the substantia nigra (Kidd and Schneider 2011). In the models of Parkinson's disease, it additionally reveals neuroprotective effects by inhibiting the histone deacetylase (Phiel et al. 2001; Kidd and Schneider 2011; Monti et al. 2010). Due to this mechanism, valproic acid increases transcription of the anti-apoptotic proteins and the proteins removing free radicals, decreases stimulation of the microglia and therefore inhibits inflammation development (Chen et al. 2006; Ryu et al. 2003). It also intensifies the release of trophic factors from the astrocytes (Chen et al. 2006) and reduces susceptibility of dopaminergic cells to oxidative stress (Lai et al. 2006).

However, on the other hand, it is known that long-term use of valproic acid in large doses causes damage of protoplasmic astrocytes, which may consequently lead to progressing damage of the nerve cells (Sobaniec-Lotowska 2003, 2005). It may also reveal toxic action to some types of nerve cells, e.g. inhibit increase of axons in the calls of the dorsal ganglia (Williams et al. 2002). Valproic acid may disturb function of the nerve cells of the corpus striatum and the globus pallidus, which causes damage of mitochondria in similar mechanism as it takes place in the Parkinson's disease (Khwaja et al. 2010; Perucca 2002). It was demonstrated that valproic acid impairs beta-oxidation of fatty acids in the mitochondria (Luis et al. 2007). It also inhibits use of oxygen and ATP synthesis in mitochondria as well as it reduces expression of mRNA for cyclooxygenase (Alvarez-Gomez et al. 1993;

Bachmann et al. 2009; Rao et al. 2007; Silver and Factor 2013). Mutations in the gene polymerase associated with mtDNA (duplications and deletions) were described as possible causes of occurrence of the Parkinsonian syndrome following use of valproic acid. It is possible then that some ontogenetic susceptibility is necessary in order to trigger the Parkinsonian syndrome. It is also possible that valproic acid accelerates clinical manifestation of the Parkinson's disease. It would explain occurrence of this adverse effect mainly in elderly persons and lack of recovery after discontinuation of the drug administration in some reported cases (Silver and Factor 2013; Mahmoud and Tampi 2011).

The Parkinsonian syndrome caused by valproic acid extremely rarely occurs in children (Alvarez-Gomez et al. 1993). It mainly relates to the elderly patients, who are at higher risk of occurrence of adverse reactions of the drugs (Park-Matsumoto et al. 1998; Ristić et al. 2006). It occurs at different times following start of treatment: it ranges between one month and a few years. It is common that the initial symptoms are discrete and imperceptible by the patients and they gradually intensify (Armon et al. 1996; Easterford et al. 2004; Zatorski et al. 2007). Clinical symptoms may be similar to the symptoms of Parkinson's disease (speech disorders, motor slowdown, body tremor, ataxia, cognitive disorders) (Silver and Factor 2013), and due to this fact, establishing the correct diagnosis may be difficult, especially if the symptoms occur in elderly persons. It was established that there was no correlation with gender, dose and the duration of treatment or with simultaneous administration of other antiepileptic drugs (Mahmoud and Tampi 2011; Nouzeilles et al. 1999). In our patient, the symptoms occurred after 4 months of using the drug, but the symptoms occurred very rapidly – they developed within a few days following increase of the dose of the drug. Among described series of cases, there was no other case of such rapid development of symptoms, and the degree of intensity of symptoms usually does not depend on the dose of the drug (Jamora et al. 2007).

It is not known why the Parkinsonian syndrome relates only to a low percentage of patients taking valproic acid. Incidence is estimated at approximately 1 case per 10 thousand treated persons, but it is suggested that it may be overestimated due to difficulties with ruling out coexisting Parkinson's disease. In some studies, incidence of the Parkinsonian syndrome was estimated at significantly higher level and it was 3–5% (Jamora et al. 2007; Khwaja et al. 2010; Silver, Factor 2013; Zadikoff et al. 2007).

Correct procedure in case of occurrence of the symptoms of the Parkinsonian syndrome during treatment includes reduction of the dose, and, if it is possible, discontinuation of the drug administration (Khwaja et al. 2010; Zadikoff et al. 2007). Such proceeding may cause reduction of the symptoms of the Parkinsonian syndrome or its complete remission. Time of remission of the symptoms, in accordance with clinical observations, is various and it ranges between a few weeks and a few months (Mahmoud and Tampi 2011; Ristić et al. 2006; Silver and Factor 2013; Zatorski et al. 2007). In some patients, the syndrome does not completely recede. It is suggested that in such cases, valproic acid might have accelerated disclosure of the Parkinson's disease or the Parkinsonian syndrome with another etiology. Usually, drug-induced Parkinsonian syndrome is not treated with any adjuvant method. However, some attempts were undertaken to administer levodopa in patients, who were not able to withdraw valproic acid and some cases good reaction to treatment was reported (Silver and Factor 2013).

The Parkinsonian syndrome is serious, but in majority of cases it is a reversible adverse effect of valproic acid (Mahmoud and Tampi 2011; Silver and Factor 2013). It should be always taken under consideration if it occurs in elderly persons, who are using valproic acid and who manifest symptoms of Parkinson's disease because early diagnosis and discontinuation of the drug leads to improvement in the patient's neurological condition (Jamora et al. 2007; Masmoudi et al. 2006; Ristić et al. 2006).

## WSTĘP

Kwas walproinowy jest jednym z najpowszechniej stosowanych leków przeciwpadaczkowych. Został wprowadzony do leczenia ponad 40 lat temu i nadal pozostaje jednym z najskuteczniejszych leków w napadach pierwotnie uogólnionych, a także w napadach ogniskowych. Stosowany jest nie tylko jako lek przeciwpadaczkowy, ale także w zapobiegawczym leczeniu migreny oraz w zapobieganiu epizodom maniakałnym w chorobie afektywnej dwubiegunowej. Pomimo ogromnej skuteczności działania niepożądane kwasu walproinowego, takie jak: wypadanie włosów, przyrost masy ciała, spowolnienie, senność czy uszkodzenie wątroby, dość często stają się przyczyną rezygnacji z terapii. U osób starszych może wystąpić pogorszenie pamięci i zaburzenia poznawcze, a także zespół pozapiramidowy, głównie pod postacią drżenia kończyn. W niniejszej pracy przedstawiamy

przypadek wystąpienia zespołu parkinsonowskiego w trakcie leczenia kwasem walproinowym.

## OPIS PRZYPADKU

76-letni mężczyzna z padaczką objawową leczoną kwasem walproinowym zgłosił się na wizytę kontrolną do Poradni Neurologicznej we wrześniu 2013 r. z objawami nasilonego zespołu pozapiramidowego pod postacią spowolnienia psychoruchowego, bradykinezji, wzmożonego napięcia mięśniowego w kończynach górnych z objawem koła zębatego oraz plastycznym napięciem w kończynach dolnych. Objawy pojawiły się w ciągu kilku dni i szybko doprowadziły do zaburzeń chodu i pogorszenia kontaktu z pacjentem. Rok wcześniej chory przebył dwa zabiegi neurochirurgiczne z powodu obustronnych przewlekłych krwiałków przymózgowych w okolicach czołowo-ciemieniowych (kwiecień i czerwiec 2012 r.), powikłanych krwawieniem śródmózgowym w okolicy czołowo-ciemieniowej lewej z następowym porażeniem prawostronnym i afazją. Ponadto pacjent chorował na nadciśnienie tętnicze i utrwalone migotanie przedsionków. W 2010 r. wszczepiono mu jednojamowy układ stymulujący serce. Pierwszy w życiu napad padaczkowy wtórnie uogólniony toniczno-kloniczny, o początku w postaci krótkotrwałych drgawek prawych kończyn wystąpił w styczniu 2013 r.

Wykonano CT mózgu i stwierdzono wodniaka nad płatem czołowym lewym, stare ognisko naczyniopochodne po stronie lewej w płacie czołowym i drobne w płacie ciemieniowym prawym. W trakcie hospitalizacji włączono do leczenia kwas walproinowy w dawce 600 mg na dobę.

Dwa miesiące później wystąpił kolejny napad padaczkowy z krótkim stanem pomrocznym. Z tego powodu oznaczono poziom kwasu walproinowego (64,68 ug/ml) oraz zwiększono dawkę kwasu walproinowego do 900 mg na dobę.

Pacjent pozostawał pod opieką Poradni Neurologicznej. Napady uogólnione toniczno-kloniczne powtarzały się raz w miesiącu, ponadto występowały napady częściowe złożone.

Próba włączenia lewetyracetamu spowodowała spowolnienie i senność, dlatego lek odstawiono i zwiększano stopniowo dawkę kwasu walproinowego. Z wywiadu wiadomo, że przy dawce 1000 mg na dobę pacjent zaczął odczuwać gorsze samopoczucie, spowolnienie psychoruchowe oraz sztywność mięśni. Po zwiększeniu dawki do 1300 mg na dobę w ciągu kilku dni objawy nasiliły się tak bardzo, że pacjent przestał chodzić.

W badaniu neurologicznym stwierdzono cechy zespołu pozapiramidowego – maskowatą twarz, wzmożone napięcie w obu kończynach górnych typu „koła zębatego”, wzmożone plastycznie napięcie mięśniowe w obu kończynach dolnych oraz spowolnienie ruchowe. Pacjent nie chodził, jedynie z pomocą był w stanie przesiąść się z łóżka na wózek. W skali UPDRS objawy motoryczne zostały ocenione na 56 punktów.

Ze względu na ostry początek objawów wykonano badanie CT mózgu, które nie wykazało świeżych zmian niedokrwiennych czy krwotocznych. Zmniejszono dawkę kwasu walproinowego do 1000 mg na dobę, a następnie do 800 mg na dobę.

W trakcie kontrolnej wizyty, 3 miesiące po zmniejszeniu dawki kwasu walproinowego, stwierdzono poprawę stanu neurologicznego, zmniejszenie sztywności mięśniowej, prawidłowe, symetryczne napięcie mięśniowe w kończynach górnych i dolnych oraz poprawę sprawności psychoruchowej (UPDRS: 32 punkty).

## OMÓWIENIE

Pierwszy przypadek zespołu parkinsonowskiego spowodowanego działaniem kwasu walproinowego opisał w 1979 r. Lautin (Lautin i wsp. 1979). Dotyczył on 52-letniego mężczyzny, z rozpoznaną w młodości schizofrenią, u którego po 4 dniach leczenia kwasem walproinowym w dawce 1 g na dobę wystąpiło symetryczne, drobnofaliste drżenie oraz sztywność ramion. Dolegliwości nasiliły się po zwiększeniu dawki dobowej kwasu walproinowego do 1,5 g. Po 3 dniach podjęto decyzję o odstawieniu leku. Drżenie kończyn i sztywność mięśniowa ustąpiły po dwóch dniach od przyjęcia ostatniej dawki kwasu walproinowego. W 2011 r. opisano serię 13 retrospektywnie zebranych opisów przypadków parkinsonizmu prawdopodobnie wywołanego kwasem walproinowym (Mahmoud i Tampi 2011), a w 2013 kolejnych 5 przypadków (Silver i Factor 2013). Dominującymi objawami zespołu parkinsonowskiego było drżenie i spowolnienie psychoruchowe, ale również sztywność i bradykinezja. Autorzy podkreślali, że zespół parkinsonowski pojawiał się zwykle podostro, po kilku miesiącach leczenia. Nie obserwowano zależności od dawki leku i poziomu kwasu walproinowego we krwi (Jamora i wsp. 2007; Mahmoud i Tampi 2011).

Mechanizm działania kwasu walproinowego polega między innymi na nasileniu hamowania przekąźnictwa w błonach komórek nerwowych bezpośrednio i poprzez zwiększenie poziomu kwasu gammaaminomasłowego (GABA) w mózgu. Zwiększony poziom GABA może zaburzać regulację w jądrach

podstawy, zwiększając hamowanie w samym prążkowie lub hamując projekcje dopaminergiczne do prążkowania (Armon i wsp. 1996; Masmoudi i wsp. 2006). Zarówno badania eksperymentalne, jak i obrazowanie za pomocą SPECT pokazało, że kwas walproinowy nie powoduje uszkodzenia układu nigrostriatalnego i neuronów dopaminergicznych istoty czarnej (Bachmann i wsp. 2009; Mahmoud i Tampi 2011). Na podstawie badań eksperymentalnych wykazano, że kwas walproinowy podwyższa poziom dopaminy w prążkowie i istocie czarnej (Kidd i Schneider 2011). W modelach choroby Parkinsona wykazuje ponadto działanie neuroprotektoryjne poprzez hamowanie deacetylazy histonowej (Phiel i wsp. 2001; Kidd i Schneider 2011; Monti i wsp. 2010). Za sprawą tego mechanizmu kwas walproinowy zwiększa transkrypcję białek antyapoptotycznych i białek usuwających wolne rodniki, zmniejsza pobudzenie mikrogleju, hamując tym samym rozwój zapalenia (Chen i wsp. 2006; Ryu i wsp. 2003). Nasila również uwalnianie czynników troficznych z astrocytów (Chen i wsp. 2006) i zmniejsza podatność komórek dopaminergicznych na stres oksydacyjny (Lai i wsp. 2006).

Z drugiej strony wiadomo jednak, że długotrwałe stosowanie kwasu walproinowego w dużych dawkach powoduje uszkodzenie protoplazmatycznych astrocytów, co może w konsekwencji prowadzić do postępującego uszkodzenia komórek nerwowych (Sobaniec-Lotowska 2003, 2005). Może również toksycznie działać na niektóre rodzaje komórek nerwowych, np. hamować wzrost neurytów w komórkach zwojów grzbietowych (Williams i wsp. 2002). Kwas walproinowy może zaburzać funkcję komórek nerwowych prążkowania i gałki bladej, powodując uszkodzenie mitochondriów w podobnym mechanizmie, jak w chorobie Parkinsona (Khwaja i wsp. 2010; Perucca 2002). Wykazano, że kwas walproinowy upośledza beta-oksydację kwasów tłuszczowych w mitochondriach (Luis i wsp. 2007). Hamuje też zużycie tlenu i syntezę ATP w mitochondriach oraz zmniejsza ekspresję mRNA dla cyklooksygenazy (Alvarez-Gomez i wsp. 1993; Bachmann i wsp. 2009; Rao i wsp. 2007; Silver i Factor 2013). Mutacje w polimerazie genowej związanej z mtDNA (duplikacje i delecje) były opisywane jako możliwe przyczyny wystąpienia zespołu parkinsonowskiego po kwasie walproinowym. Być może więc dla wywołania zespołu parkinsonowskiego potrzebna jest pewna osobnicza podatność. Istnieje też możliwość, że kwas walproinowy przyspiesza manifestację kliniczną choroby Parkinsona. Tłumaczyłoby to występowanie tego działania niepożądanego głównie u osób starszych i brak powrotu do zdrowia po odstawieniu leku w niektórych opisy-

wanych przypadkach (Silver i Factor 2013; Mahmoud i Tampi 2011).

Zespół parkinsonowski spowodowany kwasem walproinowym niezwykle rzadko występuje u dzieci (Alvarez-Gomez i wsp. 1993). Dotyczy przede wszystkim pacjentów w starszym wieku, u których zachodzi większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leków (Park-Matsumotoi wsp. 1998; Ristić i wsp. 2006). Pojawia się w różnym czasie od rozpoczęcia leczenia: od miesiąca do kilku lat. Często początkowe objawy są dyskretne i niezauważane przez pacjentów, i nasilają się stopniowo (Armon i wsp. 1996; Easterford i wsp. 2004; Zatorski i wsp. 2007). Objawy kliniczne mogą być podobne do objawów choroby Parkinsona (zaburzenia mowy, spowolnienie ruchowe, drżenie ciała, ataksja, zaburzenia poznawcze) (Silver i Factor 2013), z tego powodu postawienie właściwego rozpoznania może okazać się trudne, zwłaszcza gdy objawy występują u osób starszych. Nie stwierdzono korelacji z płcią, dawką, czasem trwania leczenia oraz równoczesnym podawaniem innych leków przeciwpadaczkowych (Mahmoud i Tampi 2011; Nouzeilles i wsp. 1999). U naszego pacjenta objawy pojawiły się po 4 miesiącach przyjmowania leku, ale w sposób nagły – rozwinęły się w ciągu kilku dni po zwiększeniu dawki leku. Pośród opisywanych serii przypadków nie znalazł się przypadek tak szybkiego rozwoju objawów, a stopień nasilenia objawów zwykle nie zależał od dawki leku (Jamora i wsp. 2007).

Nie wiadomo, dlaczego zespół parkinsonowski dotyczy tylko niewielkiego odsetka chorych przyjmujących kwas walproinowy. Częstość występowania jest szacowana na około 1 na 10 tysięcy leczonych, ale sugeruje się, że może być ona zawyżona z powodu trudności z wykluczeniem współistnienia choroby Parkinsona. W niektórych badaniach częstość zespołu parkinsonowskiego była oceniana znacznie wyżej i wynosiła 3–5% (Jamora i wsp. 2007; Khwaja i wsp. 2010; Silver, Factor 2013; Zadikoff i wsp. 2007).

Prawidłowym postępowaniem w przypadku wystąpienia objawów zespołu parkinsonowskiego podczas leczenia jest zmniejszenie dawki, a jeśli to możliwe – odstawienie leku (Khwaja i wsp. 2010; Zadikoff i wsp. 2007). Takie postępowanie może spowodować zmniejszenie objawów zespołu parkinsonowskiego lub jego całkowite ustąpienie. Czas ustąpienia objawów, według obserwacji klinicznych, jest bardzo różny, od kilku tygodni do kilku miesięcy (Mahmoud i Tampi 2011; Ristić i wsp. 2006; Silver i Factor 2013; Zatorski i wsp. 2007). U części pacjentów zespół jednak nie ustępuje całkowicie. Sugeruje się, że kwas walproinowy w takich przypadkach mógł przyspieszyć ujawnienie się choroby Parkinsona lub zespołu

parkinsonowskiego o innej etiologii. Zwykle nie leczy się wspomagająco polekowego zespołu parkinsonowskiego. Podejmowano jednak próby stosowania lewodopy u chorych, u których nie można było odstawić kwasu walproinowego i opisywano przypadki dobrej reakcji na leczenie (Silver i Factor 2013).

Zespół parkinsonowski jest poważnym, ale w większości przypadków odwracalnym działaniem niepożądanym kwasu walproinowego (Mahmoud i Tampi 2011; Silver i Factor 2013). Należy zawsze rozważać jego występowanie u osób starszych przyjmujących kwas walproinowy, u których pojawiają się objawy choroby Parkinsona, ponieważ wczesne rozpoznanie oraz odstawienie leku powoduje poprawę stanu neurologicznego (Jamora i wsp. 2007; Masmoudi i wsp. 2006; Ristić i wsp. 2006).

## REFERENCES/PIŚMIENNICTWO

1. Alvarez-Gomez M. J, Vaamonde J, Narbona J, Barao M, Barona P, Brannan T, et al. Parkinsonian Syndrome in Childhood After Sodium Valproate Administration. *Clin Neuropharmacol* 1993; 16: 451–5.
2. Armon C, Shin C, Miller P, Carwile S, Brown, et al. Reversible parkinsonism and cognitive impairment with chronic valproate use. *Neurology* 1996; 47: 626–635.
3. Bachmann RF, Wang Y, Yuan P, et al. Common effects of lithium and valproate on mitochondrial functions: protection against methamphetamine-induced mitochondrial damage. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009; 12: 805–822.
4. Chen PS, Peng GS, Li G, Yang S, Wu X, Wang CC, Wilson B, Lu RB, Gean PW, Chuang DM, Hong JS Valproate protects dopaminergic neurons in midbrain neuron/glia cultures by stimulating the release of neurotrophic factors from astrocytes. *Mol Psychiatry* 2006; 11: 1116–1125.
5. Easterford K, Clough P, Kellett M, et al. Reversible parkinsonism with normal beta-CIT-SPECT in patients exposed to sodium valproate. *Neurology* 2004; 62: 1435–1437.
6. James W. Hawkins Valproic Acid Treatment “Other Consideration” August 27, 1999.
7. Jamora D, Lim S-H, Pan A, Tan L and Tan E-K. Valproate-induced Parkinsonism in epilepsy patients. *Mov Disord* 2007; 22: 130–3.
8. Khwaja AG, Ranjan R, Gupta M, Chowdhry D, Hirve M. Valproate-induced Reversible ‘Parkinsonism Plus’ Syndrome. *J Indian Med Assoc* 2010; 11: 235–8.
9. Kidd SK, Schneider JS. Protective effects of valproic acid on the nigrostriatal dopamine system in a 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson’s disease. *Neuroscience*. 2011; 27; 194: 189–94.
10. Lai JS, Zhao C, Warsh JJ, Li PP. Cytoprotection by lithium and valproate varies between cell types and cellular stresses. *Eur J Pharmacol*. 2006; 539: 18–26.
11. Lautin A, Stanley M, Angrist B, Gershon S. Extrapiramidal syndrome with sodium valproate. *Br Med J* 1979; 2: 1035–6.
12. Luis PB, Ruitter JP, Aires CC, et al. Valproic acid metabolites inhibit dihydrolipoyl dehydrogenase activity leading to impaired 2-oxoglutarate-driven oxidative phosphorylation. *Biochim Biophys Acta*. 2007; 1767: 1126–1133.
13. Mahmoud F, Tampi R R. Valproic Acid Induced Parkinsonism in the Elderly: A Comprehensive Review. *AM J Geriatr Psychiatry* 2011; 9: 405–412.

14. Masmoudi K, Gras-Champel V, Masson H, Andrejak M. Parkinsonism and/or cognitive impairment with valproic acid therapy: a report of ten cases. *Pharmacopsychiatry* 2006; 39: 9–12.
15. Monti B, Gatta V, Piretti F, Raffaelli SS, Virgili M, Contestabile A. Valproic acid is neuroprotective in the rotenone rat model of Parkinson's disease: involvement of alpha-synuclein. *Neurotox Res.* 2010; 17 (2): 130–41.
16. Nouzeilles M, Garcia M, Rabinowicz A, Merello M. Prospective evaluation of parkinsonism and tremor in patients treated with valproate. *Parkinsonism Relat. Disord.* 1999; 5: 67–8.
17. Park-Matsumoto, Tazawa T. Valproate induced parkinsonism. *No To Shinkei* 1998; 50: 81–4.
18. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs* 2002; 16: 695–714.
19. Phiel CJ, Zhang F, Huang EY, Guenther MG, Lazar MA, Klein PS. Histone deacetylase is a direct target of valproic acid, a potent anticonvulsant, mood stabilizer, and teratogen. *J Biol Chem* 2001; 276: 36734–36741.
20. Rao JS, Bazinet RP, Rapoport SI, Lee HJ. Chronic treatment of rats with sodium valproate downregulates frontal cortex NF-kappaB DNA binding activity and COX-2 mRNA. *Bipolar Disord.* 2007; 9: 513–520.
21. Ristić JA, Vojvodić N, Janković S, Sindelić A and Sokić D. The Frequency of Reversible Parkinsonism and Cognitive Decline Associated with Valproate Treatment: A Study of 364 Patients with Different Types of Epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 2183–2185.
22. Ryu H, Lee J, Olofsson BA, Mwidau A, Dedeoglu A, Escudero M, Flemington E, Azizkhan-Clifford J, Ferrante RJ, Ratan RR. Histone deacetylase inhibitors prevent oxidative neuronal death independent of expanded polyglutamine repeats via an Sp1-dependent pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 4281–4286.
23. Sechi GP, Conti M, Sau GF, Cocco GA. Valproate-induced parkinsonism, glial cells and Alexander's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008; 1; 32 (5): 1351–2.
24. Silver M, Factor A.S. Valproic acid-induced parkinsonism: Levodopa responsiveness with dyskinesia. *Parkinsonism Relat D* 2013; 19: 758–760.
25. Sobaniec-Lotowska ME. A transmission electron microscopic study of microglia/macrophages in the hippocampal cortex and neocortex following chronic exposure to valproate *Int J Exp Pathol.* 2005; 86 (2): 91–96.
26. Sobaniec-Lotowska ME. Ultrastructure of astrocytes in the cortex of the hippocampal gyrus and in the neocortex of the temporal lobe in experimental valproate encephalopathy and after valproate withdrawal *Int. J. Exp. Path.* 2003; 84, 115–125.
27. Williams RS, Cheng L, Mudge AW, Harwood AJ. A common mechanism of action for three mood-stabilizing drugs. *Nature.* 2002; 417: 292–295.
28. Zadikoff C, Munhoz RP, Asante AN, Politzer N, Wennberg R, Carlen P, Lang A. Movement disorders in patients taking anticonvulsants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 147–151.
29. Zatorski P, Sienkiewicz-Jarosz H, Korkosz A, Bieńkowski P. Interakcje farmakokinetyczne kwasu walproinowego. *Farmakoter Psych Neurol* 2007; 2: 83–88.

---

*Correspondence address / Adres do korespondencji:*

*Anna M. Jopowicz  
Instytut Psychiatrii i Neurologii  
II Klinika Neurologiczna  
ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa, Poland  
e-mail: annajopowicz@gmail.com  
phone: +48 606 209 705*

---