



Bartosz Łoza

Kierownik Kliniki
Psychiatrii Oddziału
Fizjoterapii
II Wydziału Lekarskiego
Warszawskiego
Uniwersytetu
Medycznego, Kierownik
Klinicznego Centrum
Zdrowia Psychicznego
Warszawa-Ochota.

Dlaczego kwas walproinowy stał się najczęściej stosowanym stabilizatorem nastroju?

Why has valproic acid become the most commonly used mood stabilizer?

Bartosz Łoza

Klinika Psychiatrii Oddziału Fizjoterapii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Paradoksalnie, chociaż mamy coraz więcej dowodów na skuteczność terapeutyczną litu, odnotowuje się spadek jego przepisywania w większości krajów rozwiniętych. W rzeczywistości całkowite zastosowanie litu pozostaje stałe, natomiast od początku lat 90. XX w. gwałtownie wzrasta wykorzystanie leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji, kombinacji lekowych, a przede wszystkim zastosowanie kwasu walproinowego w leczeniu zaburzeń dwubiegunowych. Można wyróżnić wiele przyczyn występowania tych tendencji w praktyce klinicznej. Z jednej strony rolę odgrywają takie czynniki jak niekorzystny profil bezpieczeństwa i problemy z utrzymaniem ciągłości terapii podczas stosowania litu, z drugiej zaś – bardziej uniwersalny profil skutecznych zastosowań kwasu walproinowego w różnych postaciach zaburzeń dwubiegunowych, zarówno w postaci monoterapii, jak i w kombinacjach. Co więcej, zapewne brane są pod uwagę także nowe doniesienia o unikalnym potencjale neurotroficznym kwasu walproinowego.

Słowa kluczowe: kwas walproinowy, stabilizator nastroju, choroba afektywna dwubiegunowa

NAJWAŻNIEJSZE

Wykorzystanie kwasu walproinowego w leczeniu zaburzeń dwubiegunowych znacząco wzrosło od początku lat 90. XX w.

HIGHLIGHTS

Valproate use in bipolar disorders has increased dramatically from the beginning of nineties in 20th century.

ABSTRACT

Paradoxically, as evidence about the therapeutic efficacy of lithium increases there is a relative decrease in lithium prescribing in most of developed countries. Actually, lithium use overall remained constant, whilst second generation antipsychotics, combinations and especially valproate use has increased dramatically from the beginning of nineties in 20th century in bipolar treatment. The various reasons for the decreasing lithium and rise of valproate trends play a role in prescribing practice. The lithium unfavorable side effect profile, its problems with patients' adherence and on the other hand the more clinically universal profile of valproate, effective in various forms bipolar disorders, both during monotherapy or in combinations, can explain all these trends. New reports on the unique neurotrophic potential of valproate are probably also taken into account by psychiatrists.

Key words: valproic acid, mood stabilizer, bipolar disorder

WSTĘP

Kwas walproinowy jest środkiem, który zmienił historię 2 specjalności medycznych: epileptologii i psychiatrii. Na przełomie lat 80. i 90. XX w. stał się najczęściej stosowanym lekiem w padaczkach, a następnie w zaburzeniach dwubiegunowych nastroju [1]. To cząsteczka nadal poddawana intensywnym badaniom. Według danych tylko z USA [2] w ostatniej dekadzie przeprowadzono kilkadziesiąt badań klinicznych z udziałem kwasu walproinowego.

KWAS WALPROINOWY W MEDYCYNIE

Kwas walproinowy został zsyntetyzowany w 1882 r. przez Beverly'ego Burtona. Jest analogiem kwasu walerianowego, ekstrahowanego z waleriany (kozłek lekarski, *Valeriana officinalis* L.). Paradoksalnie przez długi czas uważano, że kwas walproinowy jest substancją neutralną biochemicznie i używano go jako rozpuszczalnika organicznego. To właśnie doprowadziło w 1962 r. do niezwykłego odkrycia (M. Aimard, G. Carraz, H. Meunier, Y. Meunier, P. Eymard). W czasie poszukiwań nowych leków przeciwpadaczkowych właśnie ów „rozpuszczalnik”, którym był kwas walproinowy, ujawnił swoje właściwości przeciwpadaczkowe. W roku 1967 kwas walproinowy został formalnie zarejestrowany po raz pierwszy na świecie (we Francji) jako lek przeciwpadaczkowy. Z czasem stał się najczęściej zapisywanym lekiem przeciwpadaczkowym na świecie [3].

Już w roku 1966, a więc niemal równocześnie z odkryciem właściwości neurologicznych, Lambert wykazał właściwości kwasu walproinowego stabilizujące zaburzenia nastroju i zachowania. Jednak dopiero wzrastające zainteresowanie zaburzeniami dwubiegunowymi w drugiej połowie XX w. przyczyniło się do poszukiwania nowych leków i popularyzacji tego środka w psychiatrii. Przełomowe, ze względu na dominującą pozycję amerykańskiej psychiatrii, było wprowadzenie kwasu walproinowego w 1978 r. w USA, następnie – dwuwalproinianu w 1983 r. i ostatecznie – formalnej rejestracji kwasu walproinowego w manii w 1995 r. Od lat 90.

XX w. wykorzystanie kwasu walproinowego w psychiatrii przewyższyło ilościowo jego zastosowanie w neurologii.

POSTACIE FARMAKOLOGICZNE KWASU WALPROINOWEGO

Kwas walproinowy (kwas 2-propylopentanowy lub 2-propylowaleryanowy) jest stosowany w farmakoterapii jako kwas (postać płynna), sól (najczęściej sodowa, także magnezowa; postać stała), amid (tzw. walpromid; postać stała) lub w postaci mieszaniny kwasu i soli sodowej (tzw. dwuwalproinian sodowy lub walproinian *semisodium*).

Najpopularniejszy jest dwuwalproinian, mieszanina zbliżonych (molowo) proporcji kwasu walproinowego i jego soli sodowej, co wynika z jego dobrej tolerancji w przewodzie pokarmowym. Zastosowanie takiej złożonej formy powoduje wolniejsze, lepiej tolerowane wchłanianie. Z kolei amid kwasu walproinowego jest najgorzej tolerowaną postacią spośród ogółu tych środków.

Kwas walproinowy stosowany jest w formie tabletek, kapsulek i płynów (w tym syropów bezcukrowych) oraz w formie iniekcyjnej. Ważne jest wykorzystywanie w praktyce postaci o przedłużonym działaniu, co pozwala na bezpieczne przyjmowanie leku raz lub 2 razy na dobę.

ZAREJESTROWANE W POLSCE WSKAZANIA DO STOSOWANIA KWASU WALPROINOWEGO

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [4] tabletki zawierające łącznie walproinian sodu i kwas walproinowy można stosować w następujących wskazaniach:

1. Epizody maniakalne w chorobie afektywnej dwubiegunowej
 - w przypadku, gdy lit jest przeciwwskazany lub źle tolerowany; kontynuację leczenia walproinianem moż-

na rozważyć u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną na leczenie nim ostrej fazy manii.

2. Padaczka

- napady uogólnione: miokloniczne, toniczno-kloniczne, atoniczne, nieświadomości; napady częściowe: proste lub złożone, wtórnie uogólnione, zespół Lennoxa–Gastauta.

Dla porównania w USA kwas walproinowy ma dodatkowe rejestracje – oprócz padaczki i zaburzeń dwubiegunowych – w migrenie, zespole kruchego chromosomu X oraz rodzinnej polipowatości.

ŚWIATOWE ZASTOSOWANIA KWASU WALPROINOWEGO

Kwas walproinowy jest lekiem stosowanym w bardzo wielu wskazaniach, które ustalano w ciągu jego ponad pół-wiecznej historii i które nadal są rozwijane. Zastosowania te w części zostały utrwalone odpowiednimi rejestracjami (jak wyżej). Praktycznie można znaleźć próby wykorzystania kwasu walproinowego we wszystkich głównych typach zaburzeń psychicznych. W wielu wskazaniach kwas walproinowy stał się lekiem podstawowym, czy wręcz niezbędnym, w algorytmach terapeutycznych.

1. Wskazania psychiatryczne

1.1. zaburzenia dwubiegunowe

- 1.1.1. fazy maniakalne
- 1.1.2. fazy mieszane
- 1.1.3. fazy depresyjne
- 1.1.4. postać z szybką zmianą faz
- 1.1.5. leczenie podtrzymujące

1.2. zaburzenia zachowania, zaburzenia kontroli impulsów (stany psychotyczne, zaburzenia osobowości, zaburzenia organiczne, uzależnienia)

1.3. pozostałe wskazania psychiatryczne

- 1.3.1. zaburzenia abstynencyjne
- 1.3.2. zaburzenia osobowości
- 1.3.3. zaburzenia jednobiegunowe
- 1.3.4. zespół stresu pourazowego
- 1.3.5. korekcyjne oddziaływania w późnych dyski-nezach.

2. Wskazania neurologiczne

2.1. padaczka (napady drgawkowe)

- 2.1.1. napady uogólnione
- 2.1.2. napady częściowe

2.2. migrena

2.3. pozostałe wskazania neurologiczne

- 2.3.1. neuropatie
- 2.3.2. fibromialgia.

3. Inne, eksperymentalne lub rzadkie terapie:

- 3.1. choroby otępienne
- 3.2. AIDS
- 3.3. choroby nowotworowe
- 3.4. rodzinna polipowatość
- 3.5. stany zapalne skóry (trądzik)
- 3.6. toczeń
- 3.7. zespół kruchego chromosomu X
- 3.8. reprogramowanie komórek macierzystych.

Ogół wymienionych zastosowań jest podstawą do tworzenia węższych list – rejestracji unijnych i krajowych (wspartych charakterystyką produktu leczniczego) i jeszcze węższych – wskazań podlegających refundacji. Ograniczenia te mają charakter administracyjny i nie wpływają na możliwość prowadzenia przez lekarzy terapii w szerszym zakresie, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną. Psychiatria pozostaje dziedziną medycyny, w której wykorzystywana jest największa liczba leków ze wskazań pozarejestacyjnych (*off-label*) [5].

Ad 1. Zastosowania psychiatryczne

1.1. Zaburzenie dwubiegunowe

Podstawowym wskazaniem do stosowania kwasu walproinowego, utrwalonym badaniami z użyciem placebo i wieloletnim doświadczeniem klinicznym, jest leczenie epizodów **manii** [6–8]. Z reguły, ze względu na istotę zaburzeń maniakalnych, odbywa się to w warunkach politerapii. Skuteczność zastosowania kwasu walproinowego w fazie ostrej uzasadnia dalsze profilaktyczne podawanie leku. Kwas walproinowy może być w tym zakresie lekiem pierwszym lub zastępować inny, nieskuteczny lub źle tolerowany stabilizator nastroju. Taka sytuacja niepełnej poprawy lub jej braku może dotyczyć w przybliżeniu połowy osób pierwotnie przyjmujących lit.

Z kolei, o ile nie wykazano wyraźnego zróżnicowania skuteczności kwasu walproinowego i litu w ostrej fazie manii [8], o tyle występuje wyraźne zróżnicowanie na korzyść kwasu walproinowego, jeśli weźmiemy pod uwagę wiele ograniczeń somatycznych litu [9]. Dlatego nie powinno się warunkować podawania kwasu walproinowego wcześniejszym stosowaniem litu. Oprócz tego profil działania walproinianów jest w dużym stopniu różny od litu: walproiniany są skuteczniejsze w stanach **mieszanych** [6, 10, 11] i w postaciach z **szybką zmianą faz** [12]. Należy odnotować równą skuteczność monoterapii kwasem walproinowym (20 mg/kg mc.) w epizodach **psychotycznej manii** w porównaniu z haloperidolem w trakcie sześciodniowego leczenia [11].

Pomimo że zastosowanie walproinianów jest tradycyjnie kojarzone głównie z epizodami maniakalnymi [8], to we współ-

czesnych badaniach i metaanalizach wykazuje się ich skuteczność w farmakoterapii **faz depresyjnych** [13, 14]. Są to zgodne co do wyników próby, ale potrzeba większych, perspektywnych badań. Pacjenci przyjmujący przez rok dwuwalproinian przerywali leczenie z powodu nawrotu depresji rzadziej niż przyjmujący placebo. Podobnie chorzy przyjmujący dwuwalproinian byli lepiej chronieni przed objawami depresyjnymi niż leczeni litem [9]. Wykazano skuteczność kwasu walproinowego w profilaktyce nawrotów faz depresyjnych w przebiegu terapii podtrzymującej [15, 16].

Co pewien czas odżywiają spory wokół zastosowania kwasu walproinowego w długoterminowym **leczeniu podtrzymującym** w zaburzeniach dwubiegunowych [17]. Lek został wprowadzony do praktyki klinicznej przed epoką restrykcyjnych badań rejestracyjnych. Ten formalny aspekt nie może być powodem rezygnacji z leku, którego stosowanie zostało wpisane do praktycznie wszystkich algorytmów terapeutycznych zaburzeń dwubiegunowych. Podobna postawa prowadziła do kwestionowania nawet profilaktycznej skuteczności litu, ponieważ i ten lek nie był badany w celach rejestracyjnych przy zastosowaniu współczesnych założeń. Skądinąd warto przypomnieć, że wykazano istotną przewagę dwuwalproinianu w leczeniu podtrzymującym w porównaniu z litem [9]. Dla praktyki klinicznej wystarczające jest wnioskowanie pośrednie, np. za pomocą metaanaliz [11, 18].

Leczenie zaburzeń dwubiegunowych kwasem walproinowym jest prowadzone często w warunkach **politerapii**, co również dotyczy praktyki w naszym kraju [18]. Standardowe są augmentacje kwasu walproinowego neuroleptykami atypowymi, np. olanzapiną lub kwetiapiną [6, 19]. Dopuszcza się także inne połączenia, np. z litem czy nawet z innymi lekami przeciwpadaczkowymi (np. lamotryginą). Pomimo tych możliwości politerapia musi być każdorazowo indywidualnie uzasadniona, wynikać z nieskuteczności monoterapii oraz uwzględniać wzrost ryzyka działań niepożądanych.

1.2. Zaburzenia zachowania, zaburzenia kontroli impulsów

W przypadku tej dużej grupy heterogennych wskazań kwas walproinowy, wykorzystywany objawowo, ma chronić przed wystąpieniem dysfunkcyjnych zaburzeń zachowania. W zaburzeniach tych dochodzi do agresji przeciwko otoczeniu oraz do autoagresji, samobójstw, samookaleceń, do zachowań impulsywnych, eksplozywnych, stanów gniewu, rozdrażnienia, drażliwości, dysforii itp. Zastosowania te, chociaż niepoparte formalną rejestracją, są wynikiem generalnego braku metod leczenia zaburzeń zachowania. W Europie na 1 łóżko intensywnej terapii przypada rocznie 9,3 incydentu agresji [20].

Opublikowano szereg prac porównujących leki przeciwpadaczkowe z placebo w zakresie przeciwdziałania agresji [20].

Większość z nich dotyczyła wykorzystania walproinianów w grupach chorych na **schizofrenię** oraz z **zaburzeniami osobowości**. Badania potwierdziły efekt klasy dla leków przeciwpadaczkowych – przeciwdziałanie zaburzeniom zachowania, w szczególności przy użyciu kwasu walproinowego.

W metaanalizie wykorzystania leków przeciwpadaczkowych w stanach impulsywnych zachowań [21] dwuwalproinian miał przewagę nad placebo u pacjentów ambulatoryjnych z diagnozą **zaburzeń osobowości z grupy B** [22] i adolescentami z rozpoznaniem zaburzeń zachowania. Efekt nie był natomiast statystycznie istotny wśród pacjentów z całościowymi zaburzeniami rozwojowymi. Nie odnotowano znaczących działań niepożądanych.

Są też pozytywne dane, by stosować walproiniany w grupach pacjentów z agresją w przebiegu **schizofrenii**, chociaż nie rozstrzygnięto kwestii, czy w tych przypadkach możliwa byłaby monoterapia kwasem walproinowym [23]. Podejmowano też próby korekty zaburzeń zachowania przy zastosowaniu walproinianów u pacjentów z otępieniami [24, 25].

1.3. Pozostałe wskazania psychiatryczne

Antykonwulsanty, w tym kwas walproinowy, są często stosowane w różnego rodzaju **uzależnieniach**. Wynika to z obu głównych wskazań do stosowania walproinianów: dążenia do stabilizacji nastroju i zapewnienia efektu przeciwdrgawkowego. Jednocześnie walproiniany nie wywołują zespołów majaczeniowych [11]. Próbom tym sprzyja brak skutecznych metod leczenia uzależnień [26], a równocześnie częste współistnienie zaburzeń dwubiegunowych i uzależnień od różnych substancji [27]. Kwas walproinowy stosowany jest w uzależnieniach m.in. od alkoholu i narkotyków [26–28].

Pomimo powszechnego stosowania różnego rodzaju leków w **zaburzeniach osobowości**, żaden z typów tych zaburzeń nie ma zarejestrowanej formy farmakoterapii. Najprawdopodobniej pierwszym zaburzeniem osobowości, w którym dojdzie do takiej rejestracji, będzie osobowość pograniczna. W tym wskazaniu wielokrotnie podejmowano próby farmakoterapii, m.in. przy użyciu neuroleptyków atypowych (przede wszystkim olanzapiny), a także przeprowadzono pewną liczbę zakończonych sukcesem badań przy użyciu stabilizatorów nastroju, w tym walproinianów [29]. Niestety nie były to próby z dużą liczbą uczestników. Leczenie walproinianem pacjentów z **osobowością pograniczną** umożliwiło zmniejszenie ich interpersonalnych problemów, poprawę nastroju i redukcję złości [29]. Osobowość pograniczna jest spostrzegana jako fragment spektrum zaburzeń

dwubiegunowych, co dodatkowo zachęca do stosowania kwasu walproinowego.

Podjęmowano też próby leczenia kwasem walproinowym **zaburzeń jednobiegunowych nastroju** (epizodów depresyjnych) [30]. W tej otwartej próbie leczenie okazało się skuteczne w postaci monoterapii. Sugerowano, że walproiniany mogą być efektywne zwłaszcza w depresjach przewlekłych, z rezydualnymi objawami depresyjnymi, jak w dystymii [31].

Obiecujące jest ponadto zastosowanie kwasu walproinowego w **zespole stresu pourazowego** (PTSD, *post-traumatic stress disorder*) [32]. Lek może redukować w tym przypadku nadmierne pobudzenie, drażliwość i wybuchy złości, a także stabilizować nastrój. Podejmuje się również próby wykorzystania środków GABA-ergicznych, w tym kwasu walproinowego, w terapiach korygujących **późne dyskinezy** [33].

Ad 2. Wskazania neurologiczne

2.1. Padaczka (napady drgawkowe)

Istnieje wiele szczegółowych wskazań do leczenia padaczek (napadów drgawkowych) za pomocą kwasu walproinowego:

- napady pierwotnie uogólnione: napady toniczno-kloniczne (*grand mal*), napady atoniczne, napady miokloniczne, napady nieświadomości
- napady częściowe: napady proste, napady złożone (psychomotoryczne), napady wtórnie uogólnione (akinetyczne, atoniczne), zespół Lennoxa–Gastauta.

Podobnie jak we wskazaniach psychiatrycznych leczenie w tych przypadkach często przebiega w postaci politerapii. Jest to działanie racjonalne, jednak w jeszcze większym stopniu niż w psychiatrii (ze względu na patologiczne procesy zlokalizowane w ośrodkowym układzie nerwowym) zachodzi konieczność uwzględnienia podwyższonego ryzyka działań niepożądanych.

2.2. Migrena

Migrena stanowi drugie, obok padaczek, zarejestrowane wskazanie neurologiczne do stosowania kwasu walproinowego w USA [11]. Jak podają metaanalizy, skuteczność w leczeniu napadów migrenowych najwyraźniej nie jest właściwością całej klasy leków przeciwpadaczkowych [34]. Zaleca się dawkowanie 500–1500 mg/24 h dwuwalproinianu [11].

2.3. Pozostałe wskazania neurologiczne

Istnieją zaawansowane metodologicznie prace poświęcone leczeniu **neuralgii** w przebiegu cukrzycy i neuralgii po infekcji wirusem opryszczki [35]. Dane są obiecujące,

wymagają jednak dalszych prac potwierdzających lub wykluczających efektywność leczenia walproinianem. Brak natomiast obecnie randomizowanych prac na temat wykorzystania walproinianów w fibromialgii [35].

Ad 3. Inne, eksperymentalne lub rzadkie terapie

W 2008 r. badacze z Uniwersytetu Brytyjskiej Kolumbii w Kanadzie podali, że udało im się odwrócić wczesną fazę w modelu **choroby Alzheimera** u myszy [36]. Informacje te stały się początkiem badań i kształtowania nowych wskazań do stosowania kwasu walproinowego – terapii zaburzeń neurodegeneracyjnych OUN [37]. Jednocześnie eksploracja nowych mechanizmów działania leku otwiera całą serię potencjalnych zastosowań, na razie będących w fazie eksperymentów, o czym mowa poniżej.

FARMAKOKINETYKA KWASU WALPROINOWEGO

Kwas walproinowy (dzuwalproinian) w formie doustnej wchłania się bardzo dobrze, nawet w 90% po posiłku, w porównaniu z formą dożylną. Wcześniej dysocjuje w przewodzie pokarmowym z uwolnieniem jonu walproinianu. Lek w 80–95% wiąże się z białkami osocza. Katabolizm zachodzi w wątrobie, niemal w równym stopniu poprzez β -oksydację i glukoronidację. Wydalanie odbywa się z moczem. Farmakokinetyka nie ulega istotnym zaburzeniom **w najlepiej poznanym typie połączeń – walproinianów z neuroleptykami** [6]. Jedynie zastosowanie walpromidu (amidu kwasu walproinowego, w Polsce niestosowanego), wiąże się z bardzo silnym hamowaniem układu mikrosomalnego wątroby, co oznacza duże trudności w łączeniu tej postaci z jakimikolwiek innymi lekami; dlatego ta forma leku się nie upowszechniła.

Istnieje możliwość monitorowania stężenia kwasu walproinowego w surowicy. Stężenie terapeutyczne stabilizuje się po 2–4 dniach i dla wskazań psychiatrycznych oraz neurologicznych wynosi 40–100 $\mu\text{g/ml}$ lub 50–100 $\mu\text{g/ml}$.

Związek efektów klinicznych i stężenia w surowicy staje się wyraźniejszy w większych stężeniach aż do tego stopnia, że wyższe stężenia wywołują statystycznie istotnie lepsze efekty kliniczne niż stężenia niższe, choć mieszczące się nadal w zalecanych [38]. Efekty kliniczne (*effect size*) dla stężenia > 94 $\mu\text{g/ml}$ osiągają **niemal idealny wskaźnik 1,06 w leczeniu ostrej manii w porównaniu z placebo** [38].

Niestety ryzyko działań niepożądanych narasta także wraz ze wzrostem podawanej dawki leku i stężeniem w surowicy. Według danych amerykańskich [39] ryzyko trombocy-

topenii ujawnia się powyżej 110 µg/ml dla kobiet i 135 µg/ml dla mężczyzn. Według metaanalizy leczenia zaburzeń dwubiegunowych [6] powyżej 110 µg/ml zwiększa się istotnie ryzyko wzrostu masy ciała, sedacji i trombocytopenii.

MECHANIZM DZIAŁANIA KWASU WALPROINOWEGO

Choroba afektywna dwubiegunowa i padaczka

Wykorzystanie kwasu walproinowego w terapii zaburzeń afektywnych i padaczkach jest traktowane jako fundamentalny dowód potwierdzający **teorię kindlingu** w wyjaśnieniu patogenezy obu tych grup chorób. Działanie kwasu walproinowego sprowadzałoby się do zatrzymania patofizjologicznego „uczenia się” rozprzestrzeniania bodźców w ramach ośrodkowego układu nerwowego.

Najważniejsze działanie biochemiczne, w odniesieniu do tradycyjnych wskazań kwasu walproinowego – padaczki i zaburzeń dwubiegunowych, polega na **aktywizacji GABA** (kwasu γ-aminomasłowego), co odbywa się dwojako:

- pośrednio – poprzez zmniejszenie rozkładu GABA (hamowanie transaminazy GABA)
- bezpośrednio – poprzez wzrost produkcji GABA (pobudzanie dekarboksylazy kwasu glutaminowego) [3].

Z tymi wskazaniami wiązane są także 2 kolejne, uzupełniające się lub równoległe mechanizmy działania:

- blokada kanałów sodowych (zależnych od napięcia)
- blokada kanałów wapniowych (zależnych od napięcia).

Efekty neurotroficzne

W ostatnich latach wzrasta zainteresowanie zastosowaniem kwasu walproinowego w chorobach neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Alzheimera. Jednak te odkrywane mechanizmy mogą mieć również znaczenie w chorobie afektywnej dwubiegunowej. Opisano szereg działań indukowanych wpływem kwasu walproinowego, mniej lub bardziej powiązanych z hamowaniem neurodegeneracji. Sugerują synergistyczne zastosowanie w politerapii [40]. Daje to obraz farmakologiczny kwasu walproinowego jako środka o właściwościach neuroprotektoryjnych i neurotroficznych.

Efekty antyglutaminowe

Nadmierna ilościowo, nieprzerwana podaż glutaminy prowadzi do degeneracji neuronalnej, m.in. wskutek toksycznego zwiększenia stężenia wapnia i stałego pobudzenia neuronów. Jednym z czynników wpływających

na te procesy jest niesprawność białek transportowych regulujących wychwyty zwrotny glutaminy. Tego typu mechanizm jest przypisywany wielu chorobom neurodegeneracyjnym (np. występuje w stwardnieniu zanikowym bocznym i chorobie Huntingtona). Równocześnie mechanizm ten jest wspólny dla pewnych stanów psychofizjologicznych; np. kindling jąder migdałowatych, struktury odpowiedzialnej za przymusowe, automatyczne przeżywanie negatywnych emocji, może doprowadzić także do obniżenia sprawności wychwyty zwrotnego glutaminy. Z kolei kwas walproinowy jest w stanie zwiększyć wychwyty zwrotny glutaminy, tym samym redukując jego szkodliwe, neurotoksyczne działanie [41]. Efekt ten, jak wykazano w eksperymentach, jest zależny od dawki walproinonu i można go stwierdzić w strukturach hipokampu.

Kwas walproinowy jest w stanie powstrzymać procesy apoptotyczne związane z **neurotoksyczną aktywnością glutaminy** [42]. Wykazano ochronne działanie kwasu walproinowego obejmujące przyśrodkową okolicę przedczołową. W tych eksperymentach na zwierzętach wykorzystano model apoptozy zbliżony do występującego w przebiegu stanów psychiatrycznych – rozpoczynający się nadmierną aktywnością dopaminową, w której wyniku rozwija się z kolei nadmierna, szkodliwa aktywność glutaminergiczna.

Indukcja apolipoproteiny J (Apo-J)

Inną koncepcją korzystnego wpływu kwasu walproinowego na procesy otępienne jest możliwość aktywowania apolipoproteiny J [43]. Apolipoproteina J (Apo-J; istnieje kilkanaście synonimów dla określenia tej substancji) spełnia szereg funkcji, z których najważniejszą jest „sprzątanie” po procesach apoptotycznych – programowanej śmierci komórki. Inne jej działania wiążą się z procesami znanymi z otępień pierwotnych: Apo-J łączy się z β-amyloidem, uczestniczy w usuwaniu β-amyloidu i transporcie cholesterolu wspólnie z apolipoproteiną E, jednym z najbardziej znanych czynników rokowniczych w chorobie Alzheimera. Apo-J znajduje się głównie w komórkach gleju, a w mniejszym stopniu w komórkach nerwowych. Jest ona uruchamiana po wszelkich urazach, w tym po napadach padaczkowych, a ponadto jej aktywność wzrasta w procesach neurodegeneracyjnych.

Hamowanie deacetyazy histonów

Kwas walproinowy jest inhibitorem enzymu – deacetyazy histonów (HDAC, *histone deacetylase*). Histony to niewielkie, zasadowe białka neutralizujące kwasowy charakter chromatyny. Przemiany histonów powodują większą lub mniejszą dostępność i aktywność materiału genetycznego. Do tych najważniejszych przemian należy enzymatyczna deacetylacja za pomocą HDAC. Są różne typy/kłasy HDAC. Kwas walproinowy hamuje selektywnie enzymy HDAC

klasy I i II, dzięki czemu efekt ten nie jest toksyczny, jak w przypadku innych inhibitorów HDAC. Ostatecznie dochodzi do nasilenia acetylacji histonów i w konsekwencji – uruchomienia procesów transkrypcyjnych. Efekt ten wykorzystywany jest w wielu chorobach (w części działania te mają już charakter eksperymentalnych terapii):

- zakłada się, że kwas walproinowy uruchamia materiał genetyczny HIV, a tym samym „odsłania” go na działanie specjalistycznych leków
- w terapiach cytostatycznych
- w procesach otępiennych.

Hamowanie GSK-3 β (kinazy 3- β syntazy glikogenu)

Syntaza glikogenu przekształca glukozę w glikogen, natomiast omawiana kinaza (GSK-3 β) inaktywuje ten proces. Nazwa jest nieco myląca, ponieważ kinaza GSK-3 β uczestniczy w wielu procesach biochemicznych, w przypadku samej choroby Alzheimera z reguły bardzo niekorzystnych [44]:

- przekształceniu APP (białka prekursorowego β -amyloidu) w β -amyloid; w tym przypadku GSK-3 β działa poprzez γ -sekreazę dokonującą podziału APP
- przekształceniu (nadmiernej fosforylacji) białek *tau* w tzw. splątki neurofibrylarne
- zmniejszeniu produkcji acetylocholin (poprzez inaktywującą fosforylację odpowiednich enzymów)
- hamowaniu produkcji szeregu neuroprotektoryjnych czynników transkrypcyjnych, takich jak: CREB, BCL-2 czy β -kateniny.

Są dane badawcze, że kwas walproinowy może hamować aktywność GSK-3 β zarówno bezpośrednio, co jest na razie kontrowersyjne, jak i pośrednio – co stanowi efekt znany od dawna – poprzez kaskadę kinaz (TrkB, kinazę fosfatydylo-inozytolu i kinazę AKT) [44]. **To właśnie tej kaskadzie kinaz przypisuje się kluczową rolę także w stabilizacji nastroju przez kwas walproinowy.** Biologiczne znaczenie tego szlaku sygnałowego byłoby więc dużo szersze, niż początkowo przypuszczano. Również lit hamuje GSK-3 β , a niektórzy autorzy dowodzą, że **łączne zastosowanie litu i kwasu walproinowego** pozwala na sumowanie się 2 pożądaných efektów farmakologicznych: hamowania GSK-3 β (lit) i hamowania HDAC (kwas walproinowy).

To właśnie tym kompleksowym działaniem kwasu walproinowego, wynikającym głównie z hamowania aktywności GSK-3 β , przypisano cofnięcie się zmian anatomicznych „otępiennych” w eksperymencie na transgenicznym myszach i ustąpienie u tych zwierząt zaburzeń pamięci (ocnionych testami zachowania) [36]. Warto przytoczyć, że w tym eksperymentalnym leczeniu wcześniejsze zastosowanie kwasu walproinowego wiązało się z lepszym efektem klinicznym. Należy też pamiętać, że zaburzenia, takie

jak choroba afektywna dwubiegunowa, można rozpatrywać jako procesy neurodegeneracyjne, co uzasadniałoby przewlekłe oddziaływanie protekcyjne.

Neurogeneza

Coraz więcej wiemy o możliwej neurogenezie w obrębie OUN, głównie w okolicach limbicznych [45]. Z kolei procesy otępienne zatrzymują neurogenezę i przewagę zyskują zjawiska typu apoptozy. Niewiele czynników czy leków ma zdolność do odwracania tych tendencji.

Kwas walproinowy, najprawdopodobniej wskutek hamowania HDAC, indukuje różnicowanie progenitorów komórek nerwowych w kierunku neurocytów, zwłaszcza komórek GABA-ergiczných, a nie przekształcania ich w kierunku komórek glejowych [46, 47]. Tymczasem jest to jedna z właściwości neurodegeneracji OUN – skłonność do transformacji w kierunku komórek glejowych, a nie komórek nerwowych [44]. Aktywacja chromatyny, poprzez hamowanie HDAC, zapoczątkowuje krzewienie się dendrytów i odtwarzanie sieci połączeń [48].

Także hamowanie kinazy GSK-3 β może zapoczątkowywać te zjawiska. Pod wpływem kwasu walproinowego wzrasta stężenie β -kateniny, jednego z transkrypcyjnych czynników neurotroficznych. β -katenina jest zdolna, działając wspólnie z czynnikami transkrypcyjnymi (TCF, *transcription factor*) i kadherynami, do zapoczątkowania tworzenia synaps w procesie indukowanym kwasem walproinowym [49].

Działanie kwasu walproinowego jest stwierdzane także na poziomie proliferacji progenitorów komórek nerwowych, wywodzących się z neuronalnych komórek macierzystych [47]. W innym eksperymencie, u dorosłych myszy, udało się pobudzić kwasem walproinowym neurogenezę w korze zakrętu zębatego i dojrzewanie komórek w przedniej części zakrętu obręczy poprzez aktywację jeszcze innego szlaku kinaz – ERK (*extracellular signal-regulated kinase*), odpowiedzialnego za neurogenezę, podziały komórkowe, wzrost, różnicowanie i przetrwanie komórek [50]. Efekty te utrzymywały się pomimo prób wpłynięcia na inne układy sygnałowe, modyfikowane przez kwas walproinowy – HDAC i GSK-3 β . Był to więc jeszcze jeden, do pewnego stopnia niezależny farmakologicznie szlak sygnałowy tego leku w zaburzeniach neurodegeneracyjnych.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Profil działań niepożądanych kwasu walproinowego jest stosunkowo dobrze poznany [4, 39, 51]. To lek stosowany „globalnie” od pół wieku. Zasadniczo, biorąc pod uwagę

doświadczenia z powszechnego stosowania kwasu walproinowego, należy uznać, że jest on bezpieczny i dobrze tolerowany.

Na uwagę zasługują tzw. specjalne ostrzeżenia (w nomenklaturze amerykańskiej *black box warnings* [39]). Dotyczą one ryzyka dla płodu, a także zagrożeń związanych z uszkodzeniem wątroby i trzustki.

Teratogenność

Przyjmowanie kwasu walproinowego w czasie ciąży wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia malformacji płodu [52]. W praktyce nie należy stosować walproinianu ani w ciąży, ani planując ją. Jeżeli ryzyko malformacji w grupie zdrowych kobiet wynosi 3,27%, wzrasta ono przy monoterapii walproinianem do 10,73%, a może być jeszcze wyższe w politerapii, sięgając 25% w przypadku stosowania równocześnie 3 leków przeciwpadaczkowych, w tym kwasu walproinowego [52]. Wskazana jest więc skuteczna antykoncepcja. Decyzja o leczeniu kwasem walproinowym w czasie ciąży musi być uzasadniona tylko nieskutecznością lub brakiem tolerancji innych form leczenia. W tych przypadkach nie należy przekraczać dawki 800–1000 mg/24 h kwasu walproinowego [11]. Nie obserwowano natomiast działań niepożądanych u dzieci karmionych piersią przez matki przyjmujące kwas walproinowy.

Toksyczność dla wątroby i trzustki

Uszkodzenia wątroby są rzadkie, a trzustki – bardzo rzadkie. Należy zachować ostrożność w odniesieniu do tych 2 narządów mięsistych u pacjentów najmłodszych (poniżej 2.–3. r.ż.), w czasie rozpoczynania terapii (pierwsze 6 miesięcy), w czasie politerapii lekami przeciwpadaczkowymi, u pacjentów z uszkodzeniem mózgu oraz w przypadku towarzyszących chorób somatycznych [39]. Liczba i ciężkość działań niepożądanych zależy od dawki.

Ogół zdarzeń niepożądanych klasyfikuje się według częstości, w sposób następujący: występujące bardzo często > 1/10 (1 przypadek na 10 osób leczonych), często 1/10–1/100, niezbyt często 1/100–1/1000, rzadko 1/1000–1/10000, bardzo rzadko < 1/10000. Do innych zdarzeń niepożądanych podczas stosowania kwasu walproinowego należą:

- zdarzenia częste
 - objawy gastryczne (nudności, wymioty, bóle brzucha i biegunka)
 - zwiększony apetyt i wzrost masy ciała
 - wypadanie włosów (przemijające)
 - senność (należy zbadać, czy nie występuje hiperamonemia)
 - zwiększenie stężenia amoniaku (zwykle przemijające, jednak w incydentalnych przypadkach dochodziło do hiperamonemii i encefalopatii)

- zaburzenia parametrów krzepnięcia (najczęściej nieme klinicznie; ewentualna tendencja do krwawień), trombocytopenia
- objawy neurologiczne (zwykle łagodne i przemijające), bóle głowy lub innych części ciała, senność, poczucie osłabienia, drżenia, ataksja, zaburzenia słyszenia i widzenia
- zdarzenia rzadkie
 - zaburzenia hematologiczne (niedokrwistość, leukopenia, pancytopenia)
- zdarzenia bardzo rzadkie
 - martwica naskórka i inne powikłania dermatologiczne o podłożu immunologicznym, takie jak: obrzęk naczynioruchowy, zespół Stevensa–Johnsona lub zespół DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*); częstość tych powikłań jest wielokrotnie niższa w przebiegu leczenia kwasem walproinowym niż podczas stosowania innych leków przeciwpadaczkowych [11].

INTERAKCJE

Kwas walproinowy jest bardzo często stosowany równocześnie z innymi lekami. Zasadniczo **zwiększa on stężenie innych, równocześnie podawanych leków**, poprzez utrudnienie ich katabolizmu i zwiększenie stężenia wolnej substancji w osoczu. Należy więc zredukować dawki towarzyszących leków, ale też liczyć się z koniecznością dalszej korekty dawek w pierwszych tygodniach leczenia w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, np. sedacji. Odpowiednie redukcje powinny sięgać 50% dawek standardowych towarzyszących leków. Dotyczy to m.in. innych środków przeciwpadaczkowych, a także ogółu leków psychiatrycznych.

Z kolei stężenie kwasu walproinowego może być:

- zmniejszane (np. przez równocześnie stosowane leki przeciwpadaczkowe i niektóre antybiotyki, np. karbapenemy)
- lub podwyższane (np. przez salicylany i niektóre antybiotyki, np. erytromycynę). Połączenie z salicylanami wydaje się krytyczne i należy go unikać.

Ryzykowne jest połączenie z topiramatem ze względu na hiperamonemię i ryzyko encefalopatii. Zawsze w przypadku politerapii warto monitorować stężenie kwasu walproinowego w surowicy. Biorąc pod uwagę różne połączenia, **bezpieczne wydaje się równoczesne stosowanie hormonalnej antykoncepcji**. Interesujące jest, że częsty, choć równocześnie umiarkowany wzrost masy ciała nie wiąże się ze wzrostem stężenia cholesterolu całkowitego w surowicy, a nawet prawdopodobny jest jego spadek, jeśli wcześniej występowała hipercholesterolemia [6]. Z kolei wzrost masy

ciała może usposabiać do wystąpienia zespołu policystycznych jajników [6, 11]. Pomimo spadku stężenia cholesterolu możliwy jest rozwój zmian miażdżycowych podczas przewlekłego stosowania kwasu walproinowego [53].

Na koniec należy stwierdzić, że zastosowanie kwasu walproinowego w zaburzeniach nastroju i w padaczkach może paradoksalnie, incydentalnie wiązać się z nasileniem przebiegu tych chorób w początkowej fazie leczenia. W 2008 r. FDA wprowadziła generalne ostrzeżenie przed wzrostem ryzyka samobójczego u osób leczących się środkami przeciwpadaczkowymi. Podobnie jak informowano we wcześniejszym ostrzeżeniu znajdującym się na ulotkach leków przeciwdepresyjnych, zagrożenie jest jednak niewielkie i w przypadku antykonwulsantów dotyczy głównie lamotryginy i topiramatu [11], a nie kwasu walproinowego.

PODSUMOWANIE

1. Kwas walproinowy jest lekiem unikalnym, a równocześnie podstawowym zarówno w terapii dwubiegunowych zaburzeń nastroju, jak i w leczeniu padaczek.
2. Ewentualne działania uboczne kwasu walproinowego są dobrze rozpoznane. Lek zdobył uznanie, zastępując inne, starsze i mniej bezpieczne metody terapii; odpowiednio: w psychiatrii – pozwalając na stosowanie zamiast litu, a w neurologii – zastępując barbiturany i pozostałe, starsze leki przeciwpadaczkowe.
3. Pomimo półwiecznego stosowania środek jest nadal intensywnie badany. Postulowane są nowe wskazania kliniczne.
4. Kwas walproinowy, oprócz tradycyjnie przypisywanych działań, związanych z aktywacją układu GABA i wpływem na kanały jonowe Na i Ca, aktywuje – jak wskazują nowe badania – wiele szlaków sygnałowych, co z kolei wywołuje działania neurotroficzne, neuroplastyczne i neuroprotektoryjne. Poniekąd wyjaśnia to skuteczność kwasu walproinowego w zaburzeniach dwubiegunowych, a w przyszłości może zapoczątkować jego zastosowanie w otępieniach oraz chorobach nowotworowych i immunologicznych.

PIŚMIENNICTWO

1. Netto I, Patil R, Kamble P, Sonkusare S. Lithium prescribing trends: Review. *International Journal of Healthcare and Biomedical Research* 2014; 2(2): 95-103.
2. National Institute of Health [online: www.ClinicalTrials.gov].
3. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs* 2002; 16: 695-714.

4. ChPL. Charakterystyka produktu leczniczego [online: http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Depakine_Chrono.pdf].
5. Łoza B. Pozarejestracyjne zastosowanie leków psychotropowych. *Neuropsychiatria. Przegląd Kliniczny* 2012; 4(1): 5-10.
6. Bowden CL, Singh V. Valproate in bipolar disorder: 2000 onwards. *Ac Psych Scand* 2005; 426: 13-20.
7. Cipriani A, Barbui C, Salanti G et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2011; 378(9799): 1306-1315.
8. Yildiz A, Vieta E, Leucht S, Baldessarini RJ. Efficacy of antimanic treatments: meta-analysis of randomized, controlled trials. *Neuropsychopharmacology* 2011; 36(2): 375-389.
9. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL et al. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. *Divalproex Maintenance Study Group. Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 481-489.
10. Calabrese JR, Markovitz PJ, Kimmel SE, Wagner SC. Spectrum of efficacy of valproate in 78 rapid-cycling bipolar patients. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 1: 53-56.
11. McDonagh M, Peterson K, Lee N, Thakurta S. Drug Class Review: Antiepileptic Drugs for Indications Other Than Epilepsy: Final Report Update 2. Oregon Health & Science University; Portland 2008.
12. Taylor D, Duncan D. Treatment options for rapid-cycling bipolar affective disorder. *Psychiatric Bulletin* 1996; 20: 601-603.
13. Bond DJ, Lam RW, Yatham LN. Divalproex sodium versus placebo in the treatment of acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2010; 124: 228-234.
14. Smith LA, Cornelius VR, Azorin JM et al. Valproate for the treatment of acute bipolar depression: systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2010; 122: 1-9.
15. Goikolea J, Torres I, Valenti M, Popovic D. Maintenance treatment: evidence-base and beyond. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21(suppl 3): 226.
16. Popovic D, Reinares M, Goikolea JM et al. Polarity index of pharmacological agents used for maintenance treatment of bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012; 22(5): 339-346.
17. Macritchie KA, Geddes JR, Scott J et al. Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 3: CD003196.
18. Łoza B, Czernikiewicz A. Pierwszy ogólnopolski konsensus na temat leczenia zaburzeń dwubiegunowych. *Neuropsychiatria. Przegląd Kliniczny* 2011; 3(2): 52-58.
19. Cipriani A, Rendell J, Geddes JR. Olanzapine in the long-term treatment of bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol* 2010; 24: 1729-1738.
20. Goedhard LE, Stolker JJ, Heerdink ER et al. Pharmacotherapy for the treatment of aggressive behavior in general adult psychiatry: A systematic review. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1013-1024.
21. Huband N, Ferriter M, Nathan R, Jones H. Antiepileptics for aggression and associated impulsivity. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 2: CD003499.

22. DSM-IV-TR. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition. Text Revision.* American Psychiatric Association 2000, Washington DC.
23. Schwarz C, Volz A, Li C, Leucht S. Valproate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 3: CD004028.
24. Lonergan E, Luxenberg J. Valproate preparations for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 3: CD003945.
25. Sival RC, Duivenvoorden HJ, Jansen PA et al. Sodium valproate in aggressive behaviour in dementia: a twelve-week open label follow-up study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 305-312.
26. Minozzi S, Amato L, Davoli M et al. Anticonvulsants for cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2): CD006754.
27. Brown ES. Management of comorbid bipolar disorder and substance abuse. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(8): e05.
28. Hillbom M, Tokola R, Kuusela V et al. Prevention of alcohol withdrawal seizures with carbamazepine and valproic acid. *Alcohol* 1989; 6: 223-226.
29. Lieb K, Vollm B, Rucker G et al. Pharmacotherapy for borderline personality disorder: Cochrane systematic review of randomized trials. *Br J Psychiatry* 2010; 196: 4-12.
30. Davis LL, Kabel D, Patel D et al. Valproate as an antidepressant in major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull* 1996; 32: 647-652.
31. Kemp LI. Sodium valproate as an antidepressant. *Br J Psychiatry* 1992; 160: 121-123.
32. Adamou M, Puchalska S, Plummer W, Hale AS. Valproate in the treatment of PTSD: systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 1285-1291.
33. Alabed S, Latifeh Y, Mohammad HA, Rifai A. Gamma-aminobutyric acid agonists for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 4: CD000203.
34. Mulleners WM, Chronicle EP. Anticonvulsants in migraine prophylaxis: a Cochrane review. *Cephalalgia* 2008; 28(6): 585-597.
35. Gill D, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Valproic acid and sodium valproate for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 10: CD009183.
36. Qing H, He G, Ly PTT et al. Valproic acid inhibits A β production, neuritic plaque formation, and behavioral deficits in Alzheimer's disease mouse models. *J Exp Med* 2008; 205: 2781-2789.
37. Łoza B. Kwas walproinowy: nowe badania farmakologiczne i potencjalnie nowe wskazania terapeutyczne. *Neuropsychiatria. Przegląd Kliniczny* 2010; 2(4): 167-170.
38. Allen MH, Hirschfeld RM, Wozniak PJ et al. Linear relationship of valproate serum concentration to response and optimal serum levels for acute mania. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 272-275.
39. Food and Drug Administration [online: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>].
40. Leng Y, Liang MH, Ren M et al. Synergistic neuroprotective effects of lithium and valproic acid or other histone deacetylase inhibitors in neurons: roles of glycogen synthase kinase-3 inhibition. *J Neurosci* 2008; 28: 2576-2588.
41. Hassel B, Iversen EG, Gjerstad L, Taubol E. Up-regulation of hippocampal glutamate transport during chronic treatment with sodium valproate. *J Neurochem* 2001; 77: 1285-1292.
42. Ito K. Valproate blocks a high dose of methamphetamine-induced apoptosis in the medial prefrontal cortex and accompanied neuroplastic PPI deficit. 18th Annual Meeting of the Japanese Society of Clinical Neuropsychopharmacology/38th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropsychopharmacology, P2-E2, 2008.
43. Nuutinen T, Suuronen T, Kauppinen A, Salminen A. Valproic acid stimulates clusterin expression in human astrocytes: Implications for Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters* 2010; 475: 64-68.
44. Zhang XZ, Li XJ, Zhang HY. Valproic acid as a promising agent to combat Alzheimer's disease. *Brain Research Bulletin* 2010; 81: 3-6.
45. Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 1998; 4: 1313-1317.
46. Liu A, Han YR, Li J et al. The glial or neuronal fate choice of oligodendrocyte progenitors is modulated by their ability to acquire an epigenetic memory. *J Neurosci* 2007; 27: 7339-7343.
47. Laeng P, Pitts RL, Lemire AL. et al. The mood stabilizer valproic acid stimulates GABA neurogenesis from rat forebrain stem cells. *J Neurochem* 2004; 91: 238-251.
48. Fischer A, Sananbenesi F, Wang X et al. Recovery of learning and memory is associated with chromatin remodeling. *Nature* 2007; 447: 178-182.
49. Tariot PN, Loy R, Ryan JM et al. Mood stabilizers in Alzheimer's disease: symptomatic and neuroprotective rationales. *Adv Drug Deliv Rev* 2002; 54: 1567-1577.
50. Hao Y, Creson T, Zhang L et al. Mood stabilizer valproate promotes ERK pathway-dependent cortical neuronal growth and neurogenesis. *J Neurosci* 2004; 24: 6590-6599.
51. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [online: <http://www.urpl.gov.pl/>].
52. Meador K, Reynolds MW, Crean S et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res* 2008; 81(1): 1-13.
53. Aurlien D, Larsen J P, Gjerstad L, Taubøll E. Increased risk of sudden unexpected death in epilepsy in females using lamotrigine: A nested, case-control study. *Epilepsia* 2011. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03334.x.

Adres do korespondencji

Bartosz Łoza

Klinika Psychiatrii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
02-495 Warszawa, ul. Sosnkowskiego 18