Monitorowanie terapeutyczne kwasu walproinowego – korzyści i problemy

Anna Wesołowska¹, Elżbieta Szczygieł-Piłut², Anna Zajączkowska-Dutkiewicz², Łukasz Hońdo², Iana Kachalka³, Agnieszka Cios¹

¹Zakład Farmacji Klinicznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków, Polska

²Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II, Kraków, Polska

³Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków, Polska (studentka)

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Adres do korespondencji

Cios Agnieszka, Zakład Farmacji Klinicznej,
Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet
Jagielloński Collegium Medicum,
ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, Polska;
e-mail: agnieszka.cios@uj.edu.pl

Źródła finansowania

N42/D35/000127

Konflikt interesów

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2021.03.22

Zaakceptowano: 2021.05.02

Opublikowano on-line: 2021.05.06

DOI

10.32383/farmpol/136333

ORCID

Agnieszka Małgorzata Cios

(ORCID id: 0000-0003-1743-350X)

Anna Wesołowska (ORCID id: 0000-0003-2383-3278)

Elżbieta Szczygieł-Piłut

(ORCID id: 0000-0002-9290-9312)

Anna Zajączkowska-Dutkiewicz

(ORCID id: 0000-0002-1303-2074)

Łukasz Hońdo (ORCID id: 0000-0002-7373-6751)

Iana Kachalka (ORCID id: 0000-0001-7270-4080)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,

na licencji CC BY NC

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Therapeutic monitoring of valproic acid – benefits and problems

The anticonvulsant properties of valproic acid (VPA), a branched short-chain fatty acid, were serendipitously discovered in 1963. Since then, therapeutic roles of VPA have increased to include bipolar disorder and migraine prophylaxis, and have more recently been proposed in cancer, Alzheimer's disease, and HIV treatment.

Overall, most patients with epilepsy are optimally treated with serum VPA concentrations of 50–100 mg/l. The unpredictable relationship between dose and VPA concentration supports the need to individualize and maintain therapy using therapeutic drug monitoring (TDM). TDM has been used as a tool to optimize treatment of epilepsy for almost 50 years, and while VPA evidence for its usefulness in improving clinical outcome is scarce, TDM continues to play a role in epilepsy management for reasons: (1) physiological changes due to aging, pregnancy, nutritional status, drug interactions, and comorbidities (ie, those involving liver and kidney function) can affect the pharmacokinetics of this drug; (2) treatment is prophylactic and seizures may occur at irregular intervals; (3) signs of toxicity may be insidious and difficult to interpret, especially if there is associated mental handicap or treatment with multiple antiepileptic drugs (AEDs). The chronic, sometimes lifelong therapy makes it particularly important to monitor treatment to reduce long-term adverse effects. These arguments for TDM are valid regardless of the AED involved. This article discusses the basic pharmacokinetic characteristics of conventional anti-epileptic drugs such as VPA. We summarized current clinical practice using TDM. We described the relationships between serum VPA concentration, clinical effect, and adverse drug reactions as well as the reference concentration range. It concluded that a therapeutic decision should not ultimately be based on serum VPA levels alone; other important factors should be considered including an interview with a patient and his medical history, clinical laboratory and pharmacogenetic data, and very importantly, the patient's individual therapeutic concentration of VPA in serum.

Keywords: antiepileptic drugs, valproic acid, pharmacokinetics, epilepsy, TDM.

© Farm Pol, 2021, 77(4): 241–250

Wstęp

Padaczka należy, po migrenie, chorobie Alzheimera i udarze mózgu, do najczęściej występujących schorzeń neurologicznych. WHO szacuje, że na świecie ok. 50 mln ludzi zmaga się z epilepsją, z czego ponad 80% przypadków stwierdza się w krajach wysoko rozwiniętych. Liczbę osób chorych na padaczkę w Polsce szacuje się na około 1% ogólnej populacji. Każdego roku odnotowuje się 2 miliony nowych przypadków, co sprawia, że ciągle są poszukiwane innowacyjne rozwiązania w leczeniu tej jednostki chorobowej, nie tylko poprzez poszukiwanie nowych substancji leczniczych, ale także optymalizację istniejących możliwości farmakoterapii, skierowaną na indywidualizację leczenia z wykorzystaniem modelowania farmakokinetyczno-farmakodynamicznego oraz metod farmakogenetycznych [1].

Obecnie u 20–30% pacjentów, pomimo wdrożonej farmakoterapii, leczenie nie przynosi zamierzonego efektu, co jest określane mianem lekooporności. W praktyce klinicznej padaczka lekooporna definiowana jest jako niepowodzenie terapii, podczas której nie osiągnięto pełnej i utrwalonej kontroli napadów, po zastosowaniu dwóch kolejnych interwencji lekowych w monoterapii lub terapii skojarzonej, które są dobrze tolerowane i dobrane z uwzględnieniem zaleceń dla leków przeciwpadaczkowych (LPP) [2]. Konsekwencją oporności jest gorsza jakość życia, utrata niezależności, zaburzenia funkcji intelektualnych, większa możliwość wystąpienia objawów neurotoksycznych w związku z politerapią oraz wyższe wskaźniki umieralności. Pomimo znanych czynników predysponujących do wystąpienia lekooporności w epilepsji, takich jak m.in. ujawnienie choroby przed 1 r.ż., duża częstotliwość napadów, zmiany strukturalne w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), nadal jej mechanizm nie jest całkowicie poznany.

Obecnie w Polsce refundacja leczenia padaczki lekami „pierwszego rzutu” ogranicza się jedynie do kilku klasycznych substancji obarczonych szerokim spektrum działań niepożądanych. Pozostałe substancje stosowane w farmakoterapii padaczki należą do nowszych generacji i refundowane są jedynie po rozpoznaniu padaczki lekoopornej. Zawężenie stosowania leków nowszych wyłącznie do padaczki lekoopornej powoduje, że w wielu klinicznie trudnych przypadkach nowoczesna farmakoterapia, ze względu na brak refundacji, staje się ekonomicznie niedostępna dla pacjenta. Polska jest jedynym

krajem w Europie, w którym system refundacyjny leków nowszej generacji jest uzależniony od rozpoznania padaczki lekoopornej. Sytuacja ta powoduje, że obecny standard leczenia padaczki w Polsce zdecydowanie odbiega od norm europejskich, według których LPP są refundowane w sposób zależny jedynie od stanu klinicznego pacjenta. Różnice w stosowaniu pojęcia padaczki lekoopornej pomiędzy Polską a krajami Europy odzwierciedlają dane z Narodowego Funduszu Zdrowia, zgodnie z którymi w Polsce 50–60% pacjentów ma zdiagnozowaną „padaczkę lekooporną”, a w krajach europejskich to jedynie 30% [3].

Zalecenia Polskiego Towarzystwa Epileptologii wskazują, że klinicyści zajmujący się padaczką powinni w równym stopniu koncentrować się na zmniejszeniu liczby napadów, jak i na poprawie funkcjonowania psychospołecznego chorych na padaczkę. Celem prowadzonej farmakoterapii powinien być dobór indywidualnego leczenia zależny od charakterystyki klinicznej pacjenta wraz z efektywnym postępowaniem diagnostycznym, którego konsekwencją byłoby ograniczenie kosztów społecznych tej przewlekłej choroby. Padaczka w Polsce generuje bowiem koszty rzędu 1,2 mld zł rocznie, z czego ponad 780 mln zł to koszty rent, zasiłków i utraconej zdolności do pracy [4].

Kwas walproinowy (ang. *valproic acid*, VPA) (**rycina 1**) jest lekiem przeciwdrgawkowym pierwszej generacji, obecnie nadal szeroko stosowanym, zarówno w monoterapii, jak i w terapiach skojarzonych, ze względu na szerokie spektrum aktywności przeciwdrgawkowej i niski koszt [1, 5].

Pod względem chemicznym jest to rozgałęziony krótkołańcuchowy kwas tłuszczowy pochodzący z naturalnie występującego kwasu walerianowego. Według nomenklatury systematycznej IUPAC jest to kwas 2-propylopentanowy. Został zarejestrowany w leczeniu epilepsji na początku lat 60. XX wieku w Europie, a następnie w 1978 r. w Stanach Zjednoczonych [1]. Pozostałe wskazania oiuiterapeutyczne tego leku obejmują: chorobę afektywną dwubiegunową, zaburzenia nastroju, lęk, ból neuropatyczny oraz migrenę [1, 6]. Wyniki badań ostatnich lat wskazują na zastosowanie VPA jako środka wspomagającego w leczeniu raka, zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności oraz chorób neurodegeneracyjnych, ze względu na jego działanie hamujące deacetylazy histonowe (HDAC) 1–9, co w efekcie wpływa na zmianę transkrypcji wielu genów [7]. W terapii stosuje się VPA oraz tzw. walproinian, czyli jego organiczne sole: sodową, magnezową lub wapniową. Przy pH fizjologicznym, kwas walproinowy jest całkowicie zjonizowany i z tego powodu aktywną formą leku jest jon walproinianowy, bez względu na to, czy w postaci leku podawany jest kwas czy jego sól.

Rycina 1. Wzór strukturalny kwasu walproinowego [5].

Figure 1. Structural formula of valproic acid [5].

Aktualne wytyczne stosowania VPA

Definicja padaczki została ostatnio uaktualniona przez grupę roboczą Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej (*International League Against Epilepsy*, ILAE) i określa chorobę mózgu charakteryzującą się predyspozycją do generowania napadów padaczkowych i wynikającymi z tego faktu konsekwencjami neurobiologicznymi, psychologicznymi i społecznymi. Definicja ta wymaga wystąpienia przynajmniej 2 nieprovokowanych epizodów napadów w odstępie ponad 24 godzin oraz spełnienia dodatkowych kryteriów: rozpoznania zespołu padaczkowego, a także wystąpienia jednego napadu nieprovokowanego, przy istniejącym ryzyku nawrotu szacowanym na przynajmniej 60%. Etiologia tej choroby nie jest jednorodna, dlatego, ze względu na czynnik wywołujący, padaczkę dzieli się na: genetyczną, strukturalną/metaboliczną oraz idiopatyczną. W praktyce klinicznej nadal jest używana terminologia napadów padaczkowych, definiowanych pod względem umiejscowienia ich źródła na ogniskowe i uogólnione z opisową charakterystyką napadów ogniskowych [8].

Opublikowane w 2006 r. przez ILAE, w dokumencie *Evidence-based Analysis of Antiepileptic Drug Efficacy and Effectiveness as Initial Monotherapy for Epileptic Seizures and Syndromes*, wytyczne, określają skuteczność początkowej monoterapii VPA w grupie dorosłych pacjentów z napadami częściowymi na poziomie B [9]. Natomiast *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) w opublikowanych 11 lutego 2020 r., zaktualizowanych wytycznych *Epilepsies: diagnosis and management Clinical guideline*, wskazuje VPA jako lek z wyboru w przypadku pacjentów z napadami uogólnionymi, a także niesklasyfikowanymi. W aktualizacji wytycznych z ogromnym naciskiem podkreślono przeciwskazanie do stosowania VPA w grupie kobiet ciężarnych, kobiet i dziewcząt w wieku rozrodczym, a także dziewcząt przed okresem dojrzewania płciowego, wskazując, że lek ten nie jest opcją terapeutyczną w tych grupach pacjentek. W takich przypadkach dopuszcza się stosowanie VPA, gdy brakuje skutecznych, alternatywnych opcji farmakoterapii. Konieczne jest jednak równoczesne stosowanie przez pacjentki antykoncepcji. Pozostałe aktualizacje NICE z 2020 r. stawiają VPA jako opcję terapeutyczną pierwszej linii dla mężczyzn, chłopców i kobiet nie będących w wieku rozrodczym w przypadku: (1) nowo zdiagnozowanych uogólnionych napadów toniczno-klonicznych, (2) napadów nieświadomości, zwłaszcza gdy współistnieje duże ryzyko uogólnionych napadów toniczno-klonicznych, (3) nowo zdiagnozowanych napadów mioklonicznych, (4) napadów tonicznych

i atonicznych, (5) zespołu Lennox-Gastaut, a także terapii (6) padaczki uogólnionej idiopatycznej, w szczególności, jeżeli występuje odpowiedź fotoparoksyzmiczna w zapisie elektroencefalograficznym (EEG), (7) mioklonicznej padaczki młodzieńczej oraz (8) izolowanych napadów uogólnionych toniczno-klonicznych, zwłaszcza w podejrzeniu równoczesnych napadów mioklonicznych lub mioklonicznej padaczki młodzieńczej [10].

Mechanizm działania VPA i jego działania niepożądane

Mechanizm aktywności terapeutycznej VPA jest złożony. Udowodniono, że powoduje on wzrost, w szczelinie synaptycznej, stężenia kwasu γ -aminomasłowego (GABA), neuroprzekaźnika działającego hamująco w strukturach OUN. Wzrost ten wynika z hamowania: rozkładu GABA przez transaminazę GABA-T, aktywności dehydrogenazy rozkładającej GABA do semialdehydu bursztynowego, dekarboksylacji GABA oraz jego wychwytu zwrotnego. Kolejnym mechanizmem działania VPA jest stabilizowanie pobudliwości błon komórkowych wskutek oddziaływania na zależne od napięcia kanały sodowe i potasowe oraz hamującego efektu na prądy jonowe związane z kanałami wapniowymi aktywowanymi niskim napięciem (typu T). Podkreśla się również hamujący wpływ VPA na neuroprzekaźniki pobudzające, szczególnie kwas glutaminowy, poprzez zmniejszenie jego uwalniania, nasilanie wychwytu zwrotnego oraz hamowanie depolaryzacji związanej z aktywacją receptorów NMDA [1, 11].

Skutki uboczne VPA są poważne. Wynikają często z nieprzestrzegania właściwego lub stosowania nieprawidłowego schematu dawkowania, co jest wskazaniem do zmiany terapii. Częste działania niepożądane to nudności, wymioty, bóle brzucha, zaparcia na przemian z biegunką, brak łaknienia, niekiedy wzrost łaknienia, zwiększenie masy ciała. Efekty te najczęściej ustępują po zmniejszeniu dawki leku lub samoistnie bez konieczności przerywania leczenia. Szczególnie ważne są zaburzenia funkcji wątroby – u małych dzieci, zwłaszcza tych poniżej 2 lat, zaobserwowano wyraźne ryzyko wystąpienia niewydolności wątroby, które może przebiegać z zejściem śmiertelnym [1].

Inne działania niepożądane, takie jak neurotoksyczność, zaburzenia krzepliwości krwi i przejściowe wypadanie włosów są bardzo rzadkie i zwykle nie są powodem odstawienia leku. VPA jest przeciwwskazany w przypadku ciężkich chorób wątroby lub trzustki, zaburzeń krzepliwości oraz porfirii [2]. Podkreśla się jego niekorzystny wpływ na funkcje poznawcze, szczególnie u dzieci i osób starszych oraz działanie teratogenne,

wynikające z hamowania HDAC. Z drugiej strony, długi okres (lata 60. XX w.) obserwacji stosowania tego leku u pacjentów z padaczką powoduje, że działania niepożądane VPA są dobrze poznane, co powinno ułatwiać ich kontrolowanie podczas terapii.

Właściwości farmakokinetyczne VPA

Najczęściej stosowaną drogą podania VPA jest droga doustna, chociaż można go również podawać dożylnie i doodbytniczo. Formułacje doustne obejmują syrop, roztwory doustne, tabletki, kapsułki, tabletki dojelitowe powlekane i preparaty o powolnym uwalnianiu [12].

Właściwości farmakokinetyczne (PK) VPA badano stosując różne postacie tego leku. Udokumentowano różnice w szybkości wchłaniania i biodostępności między poszczególnymi formułacjami. Dane literaturowe wskazują, że biodostępność VPA jest bliska 100% w przypadku roztworu dożylnego i doustnego oraz kapsulek, podczas gdy biodostępność z tabletek o przedłużonym uwalnianiu wynosi około 80–90% [12]. Wchłanianie VPA z przewodu pokarmowego przebiega szybko, maksymalne stężenie (C_{max}) w osoczu jest osiągnięte w ciągu 1–2 godzin od podania roztworu, dla tabletek dojelitowych czas (T_{max}) osiągnięcia C_{max} w osoczu wynosi 3–6 godzin, a dla tabletek o przedłużonym uwalnianiu T_{max} = 10–12 godzin [13]. W przypadku tabletek dojelitowych, spożycie ich wraz z posiłkiem może opóźnić początek wchłaniania leku nawet o kilka godzin [14].

VPA dystrybuje głównie do przestrzeni zewnątrzkomórkowej z niewielkim wychwytem tkankowym i małą pozorną objętością dystrybucji [15]. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) wynosi: 10 L ($8,4 \pm 3,4$ l) [14], $12,6 \pm 1,2$ L [16] oraz 8,2 L ($6,9 \pm 10$ L) [17].

VPA wiąże się z białkami osocza w wysokim procencie rzędu 90–95%, głównie z albuminą, na cząsteczce której zidentyfikowano dwa miejsca wiązania dla tego leku [18]. Jego wiązanie z białkami surowicy odbiega od liniowej kinetyki, ze względu na zmniejszenie wiązania z białkami surowicy wraz ze wzrostem stężenia w surowicy w klinicznie występującym zakresie stężeń [19, 20]. U dorosłych w monoterapii, średnia wartość wolnej frakcji VPA wynosi między 10% (stężenie 40 $\mu\text{g/mL}$) a 18,5% (stężenie 130 $\mu\text{g/mL}$) [21, 22].

Niezwiązana frakcja VPA zwiększa się w ciąży (szczególnie w drugim i trzecim trymestrze), u osób w podeszłym wieku, u pacjentów z chorobami nerek, przewlekłą chorobą wątroby i innymi stanami związanymi z niskim stężeniem albumin. Powyższe stany prowadzą do nieproporcjonalnego wzrostu wolnej frakcji leku i zwiększonego ryzyka

działań niepożądanych i toksyczności. Wzrost wolnej frakcji VPA może wystąpić również, gdy substancja ta jest podawana jednocześnie z innymi lekami, silnie łączącymi się z białkami. Np. salicylany i niektóre niesteroidowe leki przeciwzapalne (naproksen) mogą wypierać VPA z miejsc wiązania albuminy, a tym samym zwiększać wolną frakcję tego leku [22].

VPA jest obecny w płynie mózgowo-rdzeniowym, w stężeniach równych niezwiązanemu lekowi w osoczu (około 10% całkowitego stężenia). Przenika do mleka matki, a wyniki badań sugerują, że przenika również przez łożysko [23].

Dystrybucja VPA do mózgu jest mniejsza niż w przypadku innych LPP, takich jak fenytoina czy fenobarbital, a jego stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosi około jednej dziesiątej stężenia w osoczu i co ciekawe jest bezpośrednio skorelowane ze stężeniem występującym we łzach [18]. Możliwych mechanizmów tej zmniejszonej dystrybucji można upatrywać w zwiększonym wiązaniu VPA z białkami osocza, w porównaniu z innymi LPP, oraz w nierównomiernym transporcie tego leku przez barierę krew-mózg (ang. *blood-brain barrier*, BBB), związanym z większym przepływem krwi z mózgu niż odwrotnie – do mózgu.

Natomiast zwiększoną dystrybucję VPA do mózgu obserwowano, gdy wzrastała niezwiązana frakcja leku. Stwierdzono, że ułamek VPA przedostający się do naczyń włosowatych w postaci związanej z białkami osocza ma zdolność przechodzenia do mózgu z powodu zwiększonej dysocjacji tego leku od albuminy w mikrokrażeniu mózgowym. Ze względu na fakt, że VPA, związany z białkami osocza, jest dostępny dla wychwytu przez mózg, głównym czynnikiem leżącym u podstaw zmniejszonej dystrybucji w mózgu wydaje się być, wspomniany już wcześniej, nierównomierny transport tego leku przez BBB [24].

Metabolizm VPA jest złożony i odbywa się głównie w wątrobie na drodze glukuronidacji i utleniania; w moczu wykryto ponad 15 metabolitów leku, które stanowiły $85 \pm 19,5\%$ podanej dawki i niewielką ilość niezmienionej postaci leku. Glukuronidacja jest najważniejszą drogą eliminacji VPA i dotyczy aż 30–70% podanej dawki [25]. VPA ulega glukuronidacji przez izoenzymy glukuronylotransferazy (UGT), które obejmują UGT1A3, 1A4, 1A6, 1A8 i 1A9, tworząc acyloglukuronidy, które są wydalone z moczem. Inną ważną drogą eliminacji VPA jest β -oksydacja, proces zachodzący głównie w mitochondriach komórkowych, która dotyczy 20–40% podanej dawki [25].

Toksyczność VPA wynika głównie z interferencji z β -oksydacją mitochondrialną [5]. Zidentyfikowane, liczne metabolity leku, przyczyniają się z jednej strony do jego terapeutycznej,

przeciwdrgawkowej aktywności, z drugiej strony – toksycznego działania, związanego z hiperamonią lub uszkodzeniem wątroby. Może to wskazywać, że indukcja enzymów wątrobowych jest odpowiedzialna za tworzenie toksycznych metabolitów VPA [26]. Rzadkim, ale potencjalnie śmiertelnym, skutkiem ubocznym stosowania leku jest hepatotoksyczność, charakteryzująca się stłuszczeniem wątroby przebiegającym z/lub bez martwicy tego narządu [27]. Ryzyko jej wystąpienia powiązane jest z politerapią LPP, a zwłaszcza z jednoczesnym stosowaniem leków indukujących izoenzymy cytochromu P-450 (CYP-450). Mechanizm hepatotoksyczności związanej ze stosowaniem VPA nadal nie jest dobrze poznany, chociaż wydaje się wynikać z występowania reaktywnych metabolitów związku, takich jak 4-en-VPA oraz produktu jego utleniania – 2,4-dien-VPA, który jako elektrofilowy dien hamuje mitochondrialne enzymy β -oksydacyjne i wyczerpuje komórki z glutationu [27].

Izoenzymy CYP-450, takie jak 2A6, 2B6 i 2C9 są odpowiedzialne za eliminację około 10% podanej dawki leku, przy czym przeprowadzone badania wskazują na dominującą rolę osobniczej zmienności ww. izoenzymów. Jednak udział zarówno tych, jak i innych enzymów CYP-450 w tworzeniu 4-eno-VPA wciąż pozostaje do ustalenia. Jeszcze mniej wiadomo o roli enzymów CYP-450 w reakcjach hydroksylacji VPA. Prawdopodobnym wydaje się, że izoenzym CYP2C9 katalizuje procesy 4-hydroksylacji oraz 5-hydroksylacji VPA [22, 25].

VPA nie indukuje swojego metabolizmu (autoindukcja) ani metabolizmu innych leków. Natomiast może wykazywać istotne interakcje farmakokinetyczne z równocześnie przyjmowanymi lekami, w tym także LPP. Przykładowo, felbamat, klobazam i stiripentol mogą zwiększać stężenie VPA, natomiast etosuksymid, topiramet i metsuksymid obniżają je [26–29].

Do leków obniżających stężenie VPA w krwi należą: ryfampicyna, cisplatyna, metotreksat oraz antybiotyki karbapenemowe [30]. Z kolei, hormonalne środki antykoncepcyjne mogą zwiększać klirens VPA i obniżać jego stężenie w surowicy o około 20% [31], zaś izoniazyd i sertralina, jako inhibitory izoenzymów CYP-450, powodują zwiększenie stężenia VPA [30]. W niektórych przypadkach również sam VPA wpływa na metabolizm innych leków przyjmowanych jednocześnie; hamuje m.in. metabolizm lamotryginy, fenobarbitalu i fenytoiny oraz głównych metabolitów karbamazepiny [30]. Połączenie VPA z lamotryginą powoduje skuteczną kontrolę napadów ze względu na wewnątrz-addytywny synergizm farmakodynamiczny, tj. hamowanie biotransformacji lamotryginy i zwiększanie jej biologicznego okresu półtrwania. Z tego

względem jest zalecane zmniejszenie dawki lamotryginy przy łącznym podaniu z VPA [32].

W terapii napadów padaczkowych są stosowane również benzodiazepiny. Najczęściej przepisywane są preparaty z lorazepamem i midazolamem, które także wchodzi w interakcje z VPA. Lek ten osłabia metabolizm lorazepamu, natomiast wypiera midazolam z miejsc wiązania z białkami, co powoduje nasilone działanie terapeutyczne i toksyczne tej pochodnej benzodiazepiny [30].

Całkowity klirens VPA u dorosłej osoby wynosi 8 ml/kg/h (zakres 6–10 mL/kg/h). W niektórych przypadkach, np. u pacjentów pediatrycznych lub podczas politerapii z innymi LPP, obserwuje się zwiększenie tej wartości do 13 mL/kg/h [33, 34].

Biologiczny okres półtrwania ($t_{0.5}$) VPA wynosi u dorosłych od 5 do 20 h (średnio 10 h), u dzieci 8–13 h, natomiast u noworodków i niemowląt 10–67 h. Najniższe wartości $t_{0.5}$ rzędu 6–8 h odnotowano w przypadku równoczesnego stosowania VPA i LPP indukującymi enzymy wątrobowe CYP-450 [33].

VPA jest nieznacznie usuwany (<20%) przez standardową hemodializę, ale jest w znacznym stopniu eliminowany przez hemodializę wysokoprzepływową [12, 33, 34].

Terapia monitorowana stężeniem leku (ang. *therapeutic drug concentration monitoring, TDM*)

Chociaż, jak dotąd, żadne z randomizowanych badań nie wykazało pozytywnego wpływu TDM dla LPP na wyniki kliniczne w padaczkę. Badania nierandomizowane wskazują, że pomiar stężenia w surowicy starszej i nowych generacji LPP może odgrywać dużą rolę w prowadzeniu postępowania terapeutycznego. Jednak warunkiem koniecznym dla takiego postępowania jest monitorowanie stężenia leków w aspekcie indywidualnych wskazań, a interpretacja uzyskanego zakresu stężeń jest krytyczna i uwzględnia stan kliniczny pacjenta.

Sytuacje, w których pomiary stężeń LPP, w tym VPA, przynoszą niezaprzeczalne korzyści obejmują: (1) rozpoczęcie terapii lub zmiana dawki czy postaci leku; (2) ustalenie indywidualnego zakresu stężenia terapeutycznego jako odnośnika do kontynuacji terapii (w przypadku, gdy został osiągnięty optymalny efekt terapeutyczny); (3) pomoc w diagnostyce toksyczności klinicznej; (4) ocenę przestrzegania zaleceń, zwłaszcza u pacjentów z niekontrolowanymi napadami lub napadami przełomowymi; (5) dostosowanie dawkowania w subpopulacjach charakteryzujących się dużą zmiennością farmakokinetyczną (np. dzieci, osoby starsze, pacjenci z towarzyszącymi chorobami); (6) spodziewaną potencjalnie istotną zmianę

farmakokinetyki (np. ciąża lub w przypadku dodania, lub wycofania leku wchodzącego w interakcje); (7) dostosowanie dawki LPP o farmakokinetyce zależnej od dawki (np. fenytoina); (8) brak oczekiwanego działania terapeutycznego po zastosowaniu konwencjonalnego schematu dawkowania leku; (9) stany nagłe i niebezpieczne dla życia: przedawkowanie, napad drgawkowy, ostre stany chorobowe (np. udar mózgu, operacja, uraz głowy) [33, 35].

Zakres stężeń terapeutycznych i dawkowanie VPA

Przedział terapeutyczny jest określany jako zakres stężeń referencyjnych (ang. *reference ranges*) lub indywidualny zakres stężenia terapeutycznego (ang. *individual therapeutic concentration*). Są to dwie odmienne definicje, które są stosowane dla optymalizacji farmakoterapii. Pierwsza definicja opisuje zakres stężeń ustalony w warunkach laboratoryjnych i wyróżnia dolną granicę, poniżej której możliwy jest brak odpowiedzi terapeutycznej na lek, i górną granicę, po przekroczeniu której spodziewane jest działanie toksyczne leku. Ten zakres jest zróżnicowany wśród pacjentów i powinien być określany indywidualnie w odniesieniu do każdego z nich. Oznacza to, że bardziej przydatnym wskaźnikiem dla określenia przedziału terapeutycznego będzie druga definicja, która z kolei oznacza, że po osiągnięciu optymalnego efektu klinicznego, zmierzone stężenie leku w surowicy będzie określać indywidualną odpowiedź danego pacjenta na lek i, w przypadku gdy zaistnieje konieczność korygowania dawkowania czy wprowadzenia innych zmian podczas leczenia tego pacjenta, będzie to wartość, do której lekarz powinien się odnieść [35].

Ponieważ VPA charakteryzuje się wąskim zakresem terapeutycznym, oznaczanie jego stężeń jest kluczową częścią terapii lekowej. Zalecany dla dorosłych zakres terapeutyczny VPA w leczeniu padaczki to 50–100 mg/L. Nieco wyższy zakres 50–125 mg/L jest proponowany w leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. Natomiast dla noworodków i niemowląt rekomendowany jest zakres 57–80 mg/L, a dla dzieci starszych 43–86 mg/L [33, 34]. Monitorowanie stężeń tego leku jest ważnym aspektem terapii, gdyż wyższe ich wartości niż zalecany zakres mogą powodować działania niepożądane. Natomiast, gdy stężenia przekraczają 175–200 mg/L, na ogół obserwuje się toksyczność ze strony OUN [34].

Pobieranie próbek krwi w celu pomiaru stężenia VPA powinno odbywać się w stanie stacjonarnym (4–5 wartości $t_{0.5}$), zwykle po 3–5 dniach od chwili rozpoczęcia terapii tym lekiem. Zalecane jest monitorowanie minimalnego stężenia

(C_{min}^{ss}) w surowicy, w przypadku gdy: (1) nastąpi zmiana schematu dawkowania, (2) do terapii zostanie dołączony kolejny LPP lub (3) kontrola napadów nie jest wystarczająca i/lub (4) wystąpią objawy niepożądane [33, 34].

Zalecana początkowa dawka VPA stosowanego w monoterapii preparatem doustnym, w grupie dorosłych pacjentów wynosi od 5 do 10 mg/kg mc./dobę. Dawka początkowa powinna być następnie stopniowo zwiększana o 5 mg/kg mc. w odstępach 3–7 dniowych, aż do uzyskania kontroli napadów. Przeważnie kontrola ta następuje, gdy dawka dobową VPA mieści się w zakresie od 20 do 30 mg/kg mc. i jest podawana w jednej lub w dwóch dawkach podzielonych. W przypadku, gdy kontrola napadów nie zostanie osiągnięta, dawkę leku można zwiększyć do 2500 mg na dobę [36]. Dzieci wymagają podania większych dawek niż dorośli, aby osiągnąć takie same stężenia terapeutyczne, ze względu na duże wartości objętości dystrybucji (V_d) (0,22–0,26 L/kg) [33].

W celu oznaczenia stężenia VPA w surowicy, stosuje się komercyjne techniki z wykorzystaniem odczynników immunologicznych, np. immunologiczny test oparty na technice polaryzacji fluorescencyjnej (FPIA) oraz test immunoenzymatyczny (EMIT). Dostępne są również inne techniki, jak chromatografia gazowa oraz wysokosprawną chromatografię cieczową [33–35].

Ograniczenia zakresów stężeń terapeutycznych dla LPP, w tym VPA

Wyniki badań literaturowych wskazują, że dla wszystkich LPP zakresy stężeń terapeutycznych mają znaczenie czysto statystyczne. Oszacowanie ich opiera się głównie na wielośrodkowych danych pochodzących od pacjentów z padaczką, u których w większości wykazano optymalną odpowiedź kliniczną. Ze względu na problemy metodologiczne, związane z tego typu badaniami, zakresy te niekoniecznie muszą mieć zastosowanie dla wszystkich chorych.

W przypadku VPA wiele badań dostarcza wyniki potwierdzające zakresy referencyjne wyznaczone w populacjach chorych z trudną do leczenia padaczką. Niektóre z tych zakresów mogą nie opisywać w odpowiedni sposób zależności stężenie–odpowiedź u pacjentów z nowo zdiagnozowanymi padaczkami, którzy często dobrze reagują na stężenia VPA w surowicy będące poniżej powszechnie podawanej dolnej granicy zakresu [34]. W oparciu o ten fakt wysunięto sugestię, aby przededefiniować zakresy referencyjne VPA poprzez pominięcie dolnej granicy i przyjęcie, że prawdopodobieństwo kontroli napadów zmniejsza się wraz ze spadkiem stężenia leku. Jest oczywiste, że dla każdego leku musi istnieć „stężenie progowe”, poniżej którego

żaden pacjent nie wykaże efektu terapeutycznego, a takie stężenie jest trudne do zdefiniowania dla VPA na podstawie tego typu danych. Nawet jeśli zakresy terapeutyczne są zdefiniowane, ich interpretacja wymaga dużej elastyczności w stosunku do konkretnego pacjenta. W kategoriach probabilistycznych należy oczekiwać, że prawdopodobieństwo opanowania napadów wzrośnie wraz ze wzrostem stężenia leku w surowicy, co najmniej do górnej granicy zakresu stężeń terapeutycznych. Taka sytuacja, w przypadku tego leku, paradoksalnie często może skutkować raczej pogorszeniem niż poprawą kontroli napadów. Nawet górna granica zakresu terapeutycznego może u każdego pacjenta wywoływać różny efekt terapeutyczny. Inną sytuacją jest fakt, że mogą występować objawy toksyczności przy niskich stężeniach VPA u jednych pacjentów, podczas gdy inni chorzy mogą je dobrze tolerować, a nawet wymagać stężeń uznanych nominalnie za „toksyczne”.

Obserwacje te doprowadziły do zalecenia, aby nigdy nie dostosowywać dawki VPA wyłącznie na podstawie jego stężenia w surowicy, lecz powinno to być oparte przede wszystkim na dokładnej ocenie stanu klinicznego pacjenta oraz przeprowadzonego z nim wywiadu. W szczególności nie należy modyfikować dawkowania u pacjentów, którzy osiągnęli i utrzymują stan wolny od napadów przy stężeniach VPA w surowicy poniżej dolnej granicy powszechnie podawanego „zakresu referencyjnego”, ani u pacjentów, u których występuje optymalna odpowiedź kliniczna przy stężeniach powyżej tego zakresu.

Szczególne zainteresowanie kliniczne budzą pacjenci, u których stężenia VPA oznaczone w surowicy są poza zakresem terapeutycznym, tj. poniżej 50 mg/L lub powyżej 100 mg/L, a mimo to uzyskuje się odpowiednio dobrą odpowiedź kliniczną na leczenie w postaci braku napadów padaczkowych przez okres dłuższy niż 12 miesięcy lub brak objawów toksycznych. Spośród 33 pacjentów leczonych VPA w Poradni Neurologicznej Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II analizie poddano dwóch, u których subterapeutyczne stężenia leku w surowicy były wystarczające do osiągnięcia efektu klinicznego oraz jednego pacjenta, u którego pomimo uznanego za toksyczne stężenia VPA w surowicy, tego efektu nie stwierdzono.

Pierwszy chory to 62-letni mężczyzna z rozpoznaną padaczką ogniskową o etiologii naczyniowej, u którego stężenie VPA w surowicy (na stabilnej od 26 miesięcy dawce leku 1000 mg/dobę) wynosiło 16,9 mg/L. W terapii dodanej przeciwnapadowej pacjent zażywał także pregabalinę w dawce 300 mg/dobę. Ostatni napad padaczkowy u pacjenta miał miejsce przed 24 miesiącami.

Kolejna pacjentka to 45-letnia kobieta, z rozpoznaną padaczką uogólnioną o nieustalonej etiologii, z atrofią robaka mózdzku oraz wariantem Dandy-Walkera, pozostająca od 18 miesięcy na stabilnej dawce VPA 450 mg/dobę. U tej pacjentki, pomimo subterapeutycznej dawki i subterapeutycznego stężenia leku w surowicy wynoszącego 23,3 mg/L, osiągnięto skuteczność kliniczną w postaci braku napadów padaczkowych od 12 miesięcy.

Odmiernym przykładem jest 41-letni mężczyzna z rozpoznaną w dzieciństwie padaczką uogólnioną o nieustalonej etiologii, leczony walproiną z kwasem walproinowym, na stabilnej od 18 miesięcy łącznej dobowej dawce 1800 mg, i lewetyracetamem (w łącznej dobowej dawce 2000 mg). Z powodu uogólnionych zaburzeń lękowych chory zażywał także pregabalinę (w łącznej dobowej dawce 300 mg). Pomimo oznaczenia toksycznego poziomu VPA w surowicy, wynoszącego 104 mg/l, pacjent miał niekontrolowaną liczbę napadów padaczkowych. Pierwotnie uogólnione napady toniczno-kloniczne występowały co drugi dzień i przyczyniały się do zażywania w okresie międzynapadowym, doraźnie i nierzadko, klonazepamu w dawce 2 mg/dobę.

Biorąc pod uwagę znaczną zmienność między pacjentami w stężeniach VPA, które wpływają na odpowiedź terapeutyczną, można postawić hipotezę, że terapię VPA najlepiej prowadzić poprzez wyznaczenie tzw. „indywidualnego stężenia terapeutycznego”. Można je zdefiniować jako stężenie (lub zakres stężeń), które daje optymalną odpowiedź terapeutyczną u indywidualnego pacjenta, tj. pełną kontrolę napadów bez niepożądanych skutków ubocznych. W praktyce klinicznej „indywidualne stężenie terapeutyczne” można ustalić przez co najmniej dwukrotny pomiar stężenia leku w surowicy, w stanie stacjonarnym, w różnych okresach, po dłuższym stosowaniu określonego schematu dawkowania. U pacjenta, u którego przed rozpoczęciem leczenia występowały rzadkie napady, można to zrobić dopiero po długim okresie obserwacji, aby móc potwierdzić, że remisja została rzeczywiście osiągnięta stosowanym dawkowaniem. Natomiast, jeżeli pacjent nie wykazuje napadów i niekorzystnych działań niepożądanych na początkowo przepisanej dawce, nie można wykluczyć, że nawet niższa dawka mogłaby być równie skuteczna, a zatem „indywidualne stężenie terapeutyczne” zmierzone u tego pacjenta może być przeszacowane. Z drugiej strony, jeżeli pacjent wymaga zwiększenia dawki z powodu napadów utrzymujących się przy pierwotnie przepisanej dawce, powtarzane pomiary stężeń mogą wyznaczyć „indywidualny zakres stężeń subterapeutycznych”, jak również indywidualne stężenie

progowe, przy którym napady padaczkowe zostaną opanowane.

W praktyce wiedza na temat stężenia leku w surowicy, przy którym indywidualny pacjent wykazuje dobrą odpowiedź, jest użytecznym punktem odniesienia przy podejmowaniu decyzji dotyczących postępowania w przypadku zmiany stanu klinicznego w czasie leczenia. Na przykład, jeśli napady padaczkowe ponownie nawracają u pacjenta, a stężenie VPA w surowicy w momencie nawrotu okaże się niższe od jego „indywidualnego stężenia terapeutycznego”, ułatwiona będzie decyzja o przywróceniu stężenia do poziomu uprzednio zidentyfikowanego jako skuteczne. Zaletą podejścia z wykorzystaniem „indywidualnego stężenia terapeutycznego” jest to, że nie opiera się ono na ustalonych zakresach referencyjnych i może być stosowane do dowolnego LPP, w tym także LPP drugiej generacji, dla których zakresy referencyjne nie zostały jeszcze jednoznacznie zdefiniowane.

Z kolei zastrzeżeniem dotyczącym stosowania podejścia „indywidualnego stężenia terapeutycznego” jest fakt, że takie postępowanie opiera się na założeniu, iż zależność między stężeniem LPP w surowicy a odpowiedzią kliniczną pozostaje stabilna w czasie u danego pacjenta. Istnieją przykłady, w których założenie to może być błędne, na przykład gdy (1) następuje zmiana w wiązaniu leku z białkami surowicy, (2) następuje progresja (lub regresja) ciężkości choroby lub (3) jest dodawany lub wycofywany inny lek, który powodował interakcje farmakodynamiczne z monitorowanym LPP [37].

Stężenie VPA w materiale biologicznym

W większości sytuacji klinicznych wykonuje się pomiar całkowitego stężenia LPP w surowicy. Jednak w przypadku VPA wiążącego się w wysokim procencie z białkami (>90%) i w konsekwencji podatnego na, opisane poniżej, zmiany w wiązaniu z białkami, korzystne i zalecane jest monitorowanie stężenia niezwiązanej frakcji leku. Warunki, w których dochodzi do zmniejszenia wiązania leku z białkami surowicy obejmują hipoalbuminię lub jednoczesne podawanie leków, które konkurują do tych miejsc wiązania. Jeżeli wolna frakcja wzrośnie, pomiar całkowitego stężenia w surowicy spowoduje zaniżenie ilości wolnego, farmakologicznie czynnego leku i w takich okolicznościach efekty terapeutyczne i toksyczne będą obserwowane przy całkowitych stężeniach leku, które będą niższe niż powinny być [33].

Dostępne są różne techniki pomiaru stężeń wolnej frakcji leków. Najczęściej stosuje się ultrafiltrację – wirowanie płynnego materiału biologicznego na odpowiednich filtrach membranowych typu

„cut off”, pozwalających na oddzielenie białka od innych małocząsteczkowych składników próbki.

Metody te są droższe niż te stosowane do pomiaru całkowitych stężeń, a także bardziej pracochłonne. Ponadto, ważne jest, że wartości stężeń wolnej frakcji są zależne od temperatury, a zatem należy zastosować standardową temperaturę pomiarów (zwykle 25°C).

Pomimo tych ograniczeń pomiar stężeń wolnej frakcji leku jest uzasadniony, jeśli podejrzewa się poważną zmianę w ilościowym wiązaniu leku z białkami [14]. Tę ilościową zależność między stężeniem leku a stężeniem białka w osoczu można wyrazić poniższym równaniem [33]:

$$\frac{C'}{C_{n.b.}} = (1 - f_u) \left[\frac{P'}{P_{n.b.}} \right] + f_u \quad (1)$$

gdzie:

C' – stężenie leku w osoczu;

P' – stężenie białka w osoczu;

C_{n.b.} – stężenie leku w osoczu przy prawidłowym stężeniu białka w osoczu (P_{n.b.});

f_u – frakcja niezwiązanej leku przy prawidłowym wiązaniu z białkiem osocza.

* n.b. – prawidłowe wiązanie leku z białkiem (ang. normal binding).

W praktyce klinicznej można również spotkać się z pomiarem stężenia leków neuroaktywnych, w tym VPA, w płynie mózgowo-rdzeniowym (*Cerebro Spinal Fluid*, CSF). Stężenia oznaczone w CSF odzwierciedlają stężenia występujące w mózgu, które odpowiadają za aktywność farmakologiczną leku (np. działanie przeciwdrgawkowe lub niepożądane (neurotoksyczne). Wartości uzyskane w CSF obrazują wolne, niezwiązane z białkami stężenie w surowicy. LPP pierwszej (VPA, karbamazepina, fenytoina, fenobarbital) [38, 39], drugiej (okskarbazepina, lamotrygina, lewetyracetam, wigabatryna, topiramata) oraz trzeciej (octan eslikarbazepiny) generacji wykazują ścisłą korelację pomiędzy stężeniem wolnej frakcji leku w CSF a surowicą. Jednak w przypadku gabapentyny i pregabaliny nie wykazano tej zależności [40].

Wywiad z pacjentem

Głównym celem lekarza w przypadku incydentów napadów jest odpowiedź na pytanie, czy mają one charakter pierwotnie czy wtórnie mózgowy. Wnikliwie przeprowadzony wywiad z pacjentem i naocznymi świadkami zdarzenia zawsze powinien stanowić kluczowy element diagnozy padaczki. Lekarz stawiający takie rozpoznanie musi liczyć się ze wszystkimi konsekwencjami, albowiem skutki fałszywej oceny są niezmiernie trudne do skorygowania. W każdym

przypadku ostateczna diagnoza powinna być stawiana przez doświadczonego neurologa-epileptologa. W momencie podjęcia decyzji diagnostycznej, lekarz musi być pewny i przekonany o jej słuszności, na tym etapie inne niepadaczkowe przyczyny stanów napadowych winny zostać w pełni wyeliminowane. Stąd konieczność podejścia do tej choroby w sposób interdyscyplinarny z uwzględnieniem opinii lekarzy: chorób wewnętrznych, endokrynologów, psychiatrów czy neuropsychologów klinicznych. Padaczka nie jest bowiem jednostką chorobową, lecz heterogenną grupą schorzeń spowodowanych różnymi czynnikami, które mogą powstawać na podłożu zmian metabolicznych i morfologicznych mózgu. Niezwykle bogata symptomatologia napadów dodatkowo utrudnia ich definiowanie. Dlatego w procesie diagnozy, leczenia oraz ustalania z większą precyzją rokowania, należy wykorzystać dostępne techniki neuroobrazowania. Podstawowym, nieinwazyjnym badaniem diagnostycznym jest EEG, polegające na zapisie czynności bioelektrycznej mózgu człowieka. Badanie EEG w połączeniu z wideo rejestracją (badanie wideo-EEG) stanowi równoczesny zapis EEG i zachowania pacjenta w odpowiednio dobranym czasie i ułatwia w ten sposób precyzyjne określenie rodzaju napadów padaczkowych oraz topografię ogniska. Badanie EEG odgrywa istotną rolę w procesie diagnostycznym padaczki, nie rzadko umożliwia określenie typu napadów, co z kolei jest kluczowe dla optymalizacji leczenia. Obserwowane w zapisie EEG zmiany międzyna-padowe oraz śródnapadowe mogą posłużyć potwierdzeniu i klasyfikacji choroby [41]. Należy jednak podkreślić, że jest to dodatkowe narzędzie w diagnostyce tej choroby.

Podsumowanie

Wprowadzony w latach 60. XX w. do polskiego lecznictwa VPA jest nadal standardem w leczeniu różnych postaci padaczki u dorosłych i dzieci, a także przepisywany w leczeniu innych chorób układu nerwowego. Trudna do przewidzenia nieliniowa farmakokinetyka, duża zmienność międzypodmiotowa, zmienność genetyczna wpływająca na efekt terapeutyczny oraz nieregularne napady padaczkowe, które często ujawniają się w różnym odstępie czasowym, po standardowym dawkowaniu VPA, wskazują na potrzebę monitorowania jego stężeń u indywidualnego pacjenta leczonego w monoterapii lub w kombinacji kilku LPP. Pomiar stężenia w surowicy VPA może odgrywać dużą rolę w terapii pacjentów pod warunkiem, że stężenia są mierzone z właściwie sprecyzowanych wskazań i są interpretowane w sposób krytyczny, biorąc pod uwagę stan kliniczny pacjenta.

Sytuacje, w których pomiary stężenia VPA mogą przynieść korzyści, obejmują: (1) pacjentów, którzy osiągnęli pożądany wynik kliniczny, w celu ustalenia „indywidualnego stężenia terapeutycznego” jako „wskaźnika” odniesienia w celu oceny potencjalnych przyczyn zmiany odpowiedzi na VPA; (2) pomoc w diagnostyce toksyczności klinicznej; (3) ocenę przestrzegania zaleceń, szczególnie u pacjentów z niekontrolowanymi napadami lub napadami przełomowymi; (4) dostosowanie dawki w sytuacjach związanych ze zwiększoną zmiennością farmakokinetyczną (np. dzieci, osoby starsze, pacjenci z chorobami towarzyszącymi); (5) spodziewaną potencjalnie istotną zmianę farmakokinetyczną (np. ciąża lub dodatek/wycofanie leku wchodzącego w interakcję); (6) dostosowanie dawki w złożonej padaczce, która może wymagać terapii wielolekowej. Warto jednak pamiętać, że decyzje kliniczne nie powinny być podejmowane wyłącznie na podstawie wyników oznaczenia stężenia VPA, ponieważ niepożądane reakcje na ten lek mogą wystąpić nawet przy niskich stężeniach. Stąd schematy dawkowania muszą być dostosowane do indywidualnych potrzeb pacjenta w oparciu o prawidłowo przeprowadzony wywiad, badania przedmiotowe i podmiotowe, dane farmakogenetyczne oraz interpretację klinicznych danych laboratoryjnych. Niewątpliwie wyzwaniem przyszłościowym jest przeprowadzenie randomizowanych badań, mających na celu wykazanie korzyści terapeutycznych ze stosowania TDM dla długoterminowej kontroli napadów i poprawy jakości życia pacjentów zmagających się z padaczką.

Piśmiennictwo

- Shorvon S, Guerrini R, Cook M, Lhatoo S. *Epilepsy and epileptic seizures*. Oxford University Press. 2013.
- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, Mosle SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51(6): 1069–1077.
- Materiały z konferencji prasowej „Padaczka lekooporna – palący problem społeczny”. (online) 2012. Dostępny w internecie: <https://docplayer.pl/5142709-Padaczka-lekooporna-palacy-problem-spoeczny.html>. Dostęp 14.03.2021.
- Puls Medycyny. O połowę spada liczba rent przyznawanych chorym na padaczkę – dane z Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. (online) 2019. Dostępny w internecie: <https://pulsmedycyny.pl/o-polowe-spadla-liczba-rent-przyznawanych-chorym-na-padaczke-965789>. Dostęp 14.03.2021.
- Otwarta baza chemiczna PubChem w National Institutes of Health (NIH). (online) 2004. Dostępny w internecie: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Valproic-acid>. Dostęp 14.03.2021.
- Chateavieux S, Morceau F, Dicato M, Diederich M. Molecular and Therapeutic Potential and Toxicity of Valproic Acid. *J Biomed Biotechnol*. 2010; doi: 10.1155/2010/479364. Wydanie elektroniczne przed papierowym. Dostęp 14.03.2021.
- Terbach N, Williams RS. Structure-function studies for the panacea, valproic acid. *Biochem Soc Trans*. 2009; 37(5):1126–1132.
- Rejda K, Rola R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Halczuk I, Błaszczak B, Rysz A, Gryglewicz D. Diagnostyka i leczenie padaczki u osób dorosłych – rekomendacje Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Pol Przegląd Neurol*. 2016; 12(1): 15–27.
- Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, Kalviainen R, Mattson R, Perucca E, and Tomson T.

- ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006; 47(7): 1094–1120.
10. National Institute for Health and Care Excellence. Epilepsies: diagnosis and management Clinical guideline [CG137]. Dostępny w internecie: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/resources/epilepsies-diagnosis-and-management-35109515407813>. Dostęp 14.03.2021.
 11. Bronisz E, Bembenek J, Kurkowska-Jastrzębska I. Molecular mechanisms of valproic acid action and its potential for neuroprotective effect. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2015; 31(2): 141–167.
 12. Methaneethorn J. A systematic review of population pharmacokinetics of valproic acid. *Br J Clin Pharmacol*. 2018; 84: 816–834.
 13. Johannessen CU, Johannessen SI. Valproate: past, present, and future. *CNS Drug Rev*. 2003; 9: 199–216.
 14. Marvanova M. Pharmacokinetic characteristics of antiepileptic drugs (AEDs). *Ment Health Clin*. 2016; 6(1): 8–20.
 15. Klotz U, Antonin KH. Pharmacokinetics and bioavailability of sodium valproate. *Clin Pharmacol Ther*. 1977; 21 (6): 736–743.
 16. Nitsche V, Mascher H. The pharmacokinetics of valproic acid after oral and parenteral administration in healthy-volunteers. *Epilepsia* 1982; 23(2): 153–162.
 17. Bryson SM, Verma N, Scott PJ, Rubin PC. Pharmacokinetics of valproic acid in young and elderly subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 1983; 16(1): 104–105.
 18. Zaccara G, Messori A, Moroni F. Clinical pharmacokinetics of valproic acid. *Clin Pharmacokinet*. 1988; 15(6): 367–389.
 19. Cloyd JC, Dutta S, Cao G, Walch JK, Collins SD, Granneman GR, Depacon Study Group. Valproate unbound fraction and distribution volume following rapid infusions in patients with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2003; 53(1–2): 19–27.
 20. Suzuki Y, Itoh H, Abe T, Nishimura F, Sato Y, Takeyama M. No effect of co-administered antiepileptic drugs on in-vivo protein binding parameters of valproic acid in patients with epilepsy. *J Pharm Pharmacol*. 2011; 63(7): 976–981.
 21. Winter ME. Basic Clinical Pharmacokinetics, Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins Health. 5th edn. 2010.
 22. Ghodke-Puranik Y, Thorn CF, Lamba JK, Leeder JS, Song W, Birnbaum AK, Altman RB, Klein TE. Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics* 2013; 23(4): 236–241.
 23. Ogungbenro K, Aarons L. A physiologically based pharmacokinetic model for Valproic acid in adults and children. *Eur J Pharm Sci*. 2014; 63: 45–52.
 24. Cornford EM, Diep CP, Pardridge WM. Blood-Brain Barrier Transport of Valproic Acid. *J Neurochem*. 1985; 44(5): 1541–1550.
 25. Argikar UA, Rummel RP. Effect of aging on glucuronidation of valproic acid in human liver microsomes and the role of UDP-glucuronosyltransferase UGT1A4, UGT1A8, and UGT1A10. *Drug Metab Dispos*. 2009; 37(1): 229–236.
 26. Glue P, Banfield CR, Perhach JL, Mather GG, Racha JK, Levy RH. Pharmacokinetic interactions with felbamate. In vitro-in vivo correlation. *Clinical Pharmacokinetics* 1997; (33): 214–224.
 27. 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.
 28. Levy R H, Loiseau P, Guyot M, Blehaut H M, Tor J, Moreland T A. Stiripentol kinetics in epilepsy: Nonlinearity and interactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1984; 36(5): 661–669.
 29. Besag F M C, Berry D J, Vasey M. Methsuximide reduces valproic acid serum levels. *Ther Drug Monit*. 2001; 23(6): 694–697.
 30. Patsalos P N, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurol*. 2003; 2(8): 473–481.
 31. Galimberti CA, Mazzuchelli I, Arbasino C, Canevini MP, Fattore C, Perucca E. Increased apparent oral clearance of valproic acid during intake of combined contraceptive steroids in women with epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47(9): 1569–1572.
 32. Pisani F, Oteri G, Russo MF, Di Perri R, Perucca E, Richens A. The efficacy of valproate-lamotrigine comedication in refractory complex partial seizures: Evidence for a pharmacodynamic interaction. *Epilepsia* 1999; 40(8): 1141–1146.
 33. Jacob S, Nair AB, Shah J. Revisiting clinical practice in therapeutic drug monitoring of first-generation antiepileptic drugs. *Drugs Ther Perspect*. 2019; 35(10): 500–517.
 34. Patsalos PN, Spencer EP, Berry DJ. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in epilepsy. *Ther Drug Monit*. 2018; 40: 526–548.
 35. Landmark C J, Johannessen S I, Patsalos P N. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs: current status and future prospects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020; 13: 1–12.
 36. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostępny w internecie: http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Depakine_Chrono.pdf. Dostęp 22.02.2021.
 37. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BFD, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, Leppik IE, Tomson T, Perucca E. Antiepileptic drugs—best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: A position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2008; 49(7): 1239–1276.
 38. Monaco F, Piredda S, Mutani R, Mastropaolo C, Tondi M. The Free Fraction of Valproic Acid in Tears, Saliva, and Cerebrospinal Fluid. *Epilepsia*. 1982; 23(1): 23–26.
 39. Troupin AS, Friel P. Anticonvulsant Level in Saliva, Serum, and Cerebrospinal Fluid. *Epilepsia*. 1975; 16(2): 223–227.
 40. Flen-Menachem E, Söderfelt B, Hamberger A, Hedner T, Persson LI. Seizure frequency and CSF parameters in a double-blind placebo controlled trial of gabapentin in patients with intractable complex partial seizures. *Epilepsy Res*. 1995; 21(3): 231–236.
 41. Chen H, Koubeissi MZ. Electroencephalography in Epilepsy Evaluation. *Continuum (Minneapolis)*. 2019; 25(2): 431–453.