

ZAJÍMAVÁ „NEZNÁMÁ“ VALPROOVÁ KYSELINA

MUDr. Robert Matička

Psychiatrická ambulance, Praha

Valproová kyselina je léta používaný stabilizér nálady, má prokázaný účinek v léčbě a v profylaxi epizod bipolární afektivní poruchy (BAP). Dosud však stále zůstává nejasný mechanismus účinku valproové kyseliny při léčbě BAP. Na subcelulární úrovni je popisována celá řada účinků valproové kyseliny, které mohou ovlivňovat i plasticitu CNS.

Klíčová slova: valproová kyselina, profylaxe, bipolární afektivní porucha, plasticita CNS, mechanismy účinku.

INTERESTING „UNKNOWN“ VALPROIC ACID

Valproic acid has been used like mood stabiliser for a long time, there is efficacy at mood stabilizing and treatment of BAP. However there is unclear the distinct mechanism of efficacy at BAP treatment. A lot of effects of valproic acid are known on subcellular degree, even with the influence on CNS plasticity.

Key words: valproic acid, mood stabilizers, BAP, CNS plasticity.

Psychiat. pro Praxi, 2006; 1: 12–14

Úvod

V dnešní explozi nárůstu látek registrovaných i aspirujících na registraci k léčbě mánie a profylaxi manické epizody se dostávají antiepileptika II. generace částečně stranou. Typickým zástupcem je valproová kyselina a její sodná sůl. Antikonvulzivní vlastnosti valproové kyseliny jsou známy už od šedesátých let. První zprávy o stabilizačních účincích valproové kyseliny byly publikovány Lambertem v roce 1968. Od té doby se objevilo velké množství studií, které opakovaně prokazují účinnost valproové kyseliny a jejích solí u stabilizace nálady. Stále však stejně jako u všech ostatních stabilizérů nálady není mechanismus účinku zcela jednoznačně popsán.

Mimo účinky u bipolární poruchy jsou také důkazy pro efekt valproové kyseliny na explozivitu a emoční labilitu a poruchy chování u adolescentů (7).

Klinické využití

Ověřené klinické využití valproové kyseliny je v současnosti v léčbě mánie (4, 5, 12) a v profylaxi manické (14) nebo smíšené epizody (8) a v léčbě rychlých cyklérů u bipolární poruchy (12).

Využití valproové kyseliny v léčbě mánie je u nepsychotické mánie, u psychotické mánie s kongruentní náladou a u psychotické mánie s inkongruentní náladou. V případech poruch chování se u nepsychotické mánie přidává benzodiazepin nebo antipsychotikum. U psychotických mánií se používá kombinace s antipsychotiky a často i s benzodiazepiny.

Problémovými průběhy u bipolární poruchy jsou rychlí cykléři a smíšené stavy. U rychlých cyklérů s manickými epizodami je valproová kyselina účinná, při nedostatečném efektu se kombinuje s dalším thymostabilizérem, zejména s lithiem. Valproovou kyselinu dále můžeme použít u smíšené epizody bipolární poruchy.

Dávkování při léčbě

Podávání začíná v dávkách 20–30 mg/kg a titruje se na plazmatickou koncentraci 350–700 μmol/l. Maximální dávka je 60 mg/kg, obvyklé dávky se pohybují okolo 1 200 mg (±300 mg.).

Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou nejčastěji gastrointestinální – nauzea, zvracení, průjemy, neurologické symptomy – útlum, zmatenost, somnolence, cefalea, ataxie, třes. Dále jsou to dermatologické projevy – erythema multiforme, lupus erythematodes, padání vlasů. Dochází také k elevaci transamináz, amyláz. Může se objevit i zvyšování hmotnosti, zvyšování chuti k jídlu. Může se také objevit trombocytopenie, leukopenie v rámci útlumu kostní dřeně. U žen se může vytvořit hyperandrogenismus a syndrom polycystických ovarií, následně se objevují poruchy plodnosti a menstruačního cyklu. Podávání valproové kyseliny v graviditě je zatíženo rizikem vývojových vad, zejména jde o spinu bifidu. Do mateřského mléka přechází valproová kyselina v 1–10 % sérové koncentrace (2). Hematologické komplikace a elevace transamináz jsou považovány za formu idiosynkratické reakce.

Farmakokinetika

Kyselina valproová má vysokou vazbu na plazmatické bílkoviny (až 90 %) a vysokou biologickou dostupnost. Je vylučována s biologickým poločasem 9–16 hodin močí a stolicí po metabolizaci v játrech. Do likvoru přechází část a dosahuje 8–25 % plazmatické koncentrace. Závažné jsou farmakokinetické interakce, protože valproová kyselina inhibuje řadu jaterních enzymů nebo vytěsněním z vazby na plazmatické bílkoviny. Interakce mohou nastat s warfarinem, srdečními glykosidy, fenobarbitalem, karbamazepinem, salicyláty, fenytoinem a dalšími.

Fenobarbital, fenytoin a karbamazepin snižují hladiny valproové kyseliny indukci jejího metabolismu (6, 17).

Farmakodynamika

Valproová kyselina snižuje aktivitu N-metyl-D-aspartátových receptorů, inhibuje natriové a kalciové kanály, zvyšuje inhibiční účinky GABA (16). Valproová kyselina inhibuje GABA transaminázu, zvyšuje hladiny extracelulární GABA. Valproová kyselina také ovlivňuje noradrenergí a serotonergní transmise. Mechanizmy účinku na náladu nejsou dosud zcela známy. Valproová kyselina ovlivňuje řadu cílových struktur i na intracelulární úrovni. Např. po podávání valproové kyseliny dochází k redukci mRNA pro CD151, tento protein reguluje aktivitu proteinkinázy C a tak zasahuje do fosfoinositidové kaskády, čímž může i zasahovat do patofyziologie poruch nálady (10). Dalším zajímavým účinkem studovaným na subhumánních objektech je valproovou kyselinou omezená metabolizace kyseliny arachidonové na eikosanoidy. Po podávání valproové kyseliny klesá aktivita cyklooxygenázy 1 a 2. Tyto vlivy vedou k ovlivnění obratu mozkových fosfolipidů u pokusných zvířat. Arachidonová kyselina a její metabolity jsou významné pro přenos signálů, apoptosu a další procesy v CNS (3). Vlivy valproové kyseliny jsou také na noradrenergický systém. Dochází k změnám v expresi mRNA pro tyroxin hydroxylázu v nc. coeruleus mozků pokusných krys. Jedna z hypotéz patofyziologie BAP je v dysregulaci noradrenergického systému v CNS. Podávání valproové kyseliny ovlivňuje reaktivitu na stres-měničící expresi genu pro tyrosinhydroxylázu v nc. coeruleus, potenciálně tak ovlivňuje aktivaci hypothalamo-hypofyzo-nadledvinové osy a dají se zaznamenat změny v plazmatických hladinách ACTH (15).

Zajímavé jsou i účinky valproové kyseliny na plasticitu CNS a neurotrofní účinky valproové

kyseliny. Valproová kyselina (stejně jako lithium) zvyšuje hladinu cytoprotektivního proteinu bcl-2 ve frontální kůře. Tento protein je první identifikovaný z velké rodiny proteinů regulujících apoptotické procesy a má výrazné antiapoptotické účinky. Za zmínku stojí vliv valproové kyseliny (a lithia) na glykogen syntázu kinázu 3 β (GSK-3 β), která hraje roli ve funkci cytoskeletu. Tato kináza zasahuje do klíčových fosforylací (např. c-jun, β -catenin, tau protein etc.). Valproová kyselina a lithium zasahují do řady transkripčních procesů, např. do regulační kinázy – mitogen aktivací protein kinázy (MAP kináza) ovlivňující genovou expresi významnou pro synaptickou plasticitu. Ovlivnění těchto kináz indukuje axonální remodelaci a shlukování synapsinu I ve vyvíjejících se neuronech. Tyto účinky mohou hrát roli v terapeutických a profylaktických účincích valproové kyseliny (a lithia) (9, 11).

MUDr. Robert Matička

Psychiatrická ambulance, Praha
robert.maticka@seznam.cz

Literatura

1. Balfour JA, Brusin HM. Valproic Acid a review of its pharmacology and therapeutic potential in indications other than epilepsy. *CNS Drugs*, 2, 1994; 2: 144–173.
2. Bareš M, Linhartová L. Lithium, valproát a karbamazepin v léčbě bipolární afektivní poruchy v graviditě a v období po porodu. *Praktický lékař* 81, 2001; 11: 645–648.
3. Bosetti F, Weerasinghe GR, Rosenberger TA, Rapoport SI. Valproic acid down-regulates the conversion of arachidonic acid to eicosanoids via cyclooxygenase-1 and -2 in rat brain. *Journal of Neurochemistry*, 2003; 85: 690–696.
4. Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, et al. Efficacy of divalproex vs. Lithium and placebo in the treatment of mania. *Jama*, 1994; 271: 918–924.
5. Brennan MJW, Sandryk R, Borsook D. Use of podium valproate in the management of affective disorders: basic and clinical aspect. In: Erich HM, Okuma T, Miller AA, eds. *Anticonvulsants in affective disorders*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1984: 56–65.
6. Češková E. Nedoceněný valproát? *Čes. a slov. Psychiatr.* 97, 2001; 2: 64–68.
7. Donovan JS, Stewart JW, Nunes EV, Quitkin M, et al. Divalproex treatment for youth with explosive temper and mood lability: A double-blind, placebo-controlled crossover design. *The American Journal of Psychiatry*. 157, 2000; 5: 818–820.
8. Freeman TW, Clothier JL, Pazzaglia P, et al. A double blind comparison of valproate and lithium in the treatment of acute mania. *Am. J. Psychiatry*, 1992; 149: 108–111.
9. Hall AC, Brennan A, Goolld RG, Cleverley K, Lucas FR, Gordon-Weeks PR, Salinas PC. Valproate regulates GSK-3-mediated axonal remodeling and synapsin I clustering in developing neurons. *Molecular and Cellular Neuroscience* 20, 2002: 257–270.
10. Hua LV, Green M, Wong A, Warsh JJ, Li PP. Tetraspan Protein CD151 a common target of mood stabilizing drugs? *Neuropsychopharmacology* 25, 2001; 5: 729–736.
11. Manji HK, Moore GJ, Chen G. Clinical and preclinical evidence for the neurotrophic effects of mood stabilizers: implications for the pathophysiology and treatment of manic depressive illness. *Biological Psychiatry*, 48, 2000; 18: 740–754.
12. McElroy SL, Keck PE Jr., Pope HG Jr, et al. Valproate in the treatment of rapid-cycling bipolar disorder: J. Clin. Psychopharmacol., 1988; 8: 257–259.
13. McElroy SL, Keck PE Jr., Stanton SP, et al. Oral loading of divalproex versus haloperidol in the treatment of acute psychotic mania. *J. Clin. Psychiatry*, 1996; 57: 142–146.
14. Salomon DA, Ryan CE, Keitner GL, et al. A pilot study of lithium carbonate plus divalproex podium for the continuation and maintenance treatment of patients with bipolar I. Disorder.: *J. Clin. Psychiatry*, 1997; 58: 95–99.
15. Sands SA, Guerra V, Morilak DA. Changes in tyroxine hydroxylase mRNA expression in the rat locus coeruleus following acute or chronic treatment with valproic acid. *Neuropsychopharmacology* 22, 2000; 1: 27–35.
16. Stahl SM. *Essentials psychopharmacology*. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
17. Švestka J. *Psychofarmaka v klinické praxi*. Grada Publishing 1995.