

Medicinska edukacija/
Medical education

TERAPIJSKI ZNAČAJ VALPROINSKE
KISELINE

THERAPEUTIC SIGNIFICANCE OF
VALPROIC ACID

Correspondence to:

Marko Antunović

Centar za kontrolu trovanja,
Vojnomedicinska akademija, Beograd
Crnotravska 17, Beograd
Tel. 00 381 65 24 30700
E-mail: antunovic.marko87@gmail.com

Marko Antunović¹, Branislava Rusić¹, Kristina Denić¹,
Snežana Đorđević¹, Vladimir Nešić¹, Vesna Kilibarda¹,
Slavoljub Milojević²

¹ Centar za kontrolu trovanja, Vojnomedicinska akademija, Beograd

² Klinika za psihijatriju, Vojnomedicinska akademija, Beograd

Sažetak

Valproinska kiselina pripada grupi lekova sa najdužom istorijom u kliničkoj upotrebi. Još uvek nerazjašnjen mehanizam dejstva predstavlja temu mnogih diskusija u naučnoj zajednici. Valproinska kiselina podleže intenzivnom metabolizmu koji obuhvata reakcije konjugacije (sa glukuronskom kiselinom, karnitinom, glicinom i koenzimom A), α -oksidacije i transformacije dejstvom citohrom P450 enzimskog sistema. Inhibitorno dejstvo na CYP P450 enzimski sistem je klinički veoma značajna informacija, imajući u vidu da se ovaj lek često koristi u kombinaciji sa drugim lekovima. Poznati su mehanizmi kojim se ostvaruje antikonvulzivno dejstvo, međutim još uvek nisu detaljno objašnjeni. Trenutno su u toku brojna klinička istraživanja koja ispituju nove terapijske indikacije za primenu valproinske kiseline kao monoterapije. Zbog sve šire upotrebe, akutna trovanja valproinskom kiselinom poslednjih godina predstavljaju rastući problem. Najčešća manifestacija trovanja, kod akutno otrovanih bolesnika, jeste neurotoksičnost različitog stepena. Laboratorijsko određivanje koncentracije valproinske kiseline u biološkim uzorcima veoma je važan segment u praćenju terapijskih i toksičnih efekata, kao i u proceni komplijantnosti pacijenata. Brojni neželjeni i toksični efekti ne čine ovaj lek manje sigurnim za primenu, ali ukazuju na važnost poznavanja njegovih farmakoloških osobina, kako bi se postigao najbolji terapijski efekat.

Ključne reči

valproinska kiselina, terapijski značaj,
epilepsija, antikonvulziv, akutno trovanje

Key words

valproic acid, therapeutic significance,
epilepsy, anticonvulsive, acute poisoning

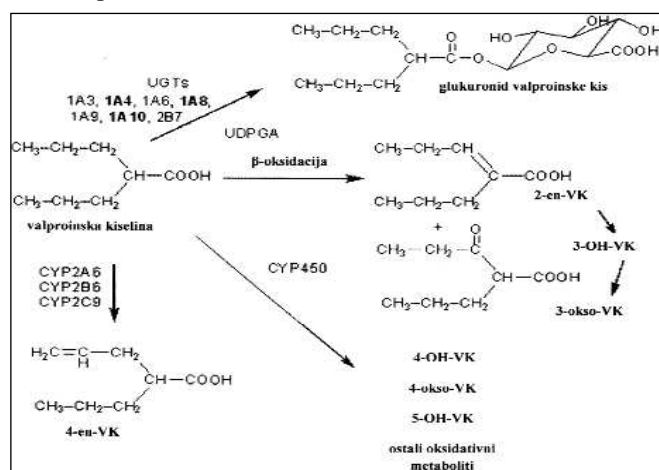
UVOD

Valproinska kiselina (VK) je prosta monokarbonska masna kiselina, prvi put sintetisana 1882. godine, kao organski rastvarač. Smatrana je fiziološki neaktivnom supstancom sve do 1963. godine, kada slučajno dolazi do otkrića da ova supstanca poseduje antikonvulzivna svojstva. Utvrđeno je da VK inhibira mnoge vrste eksperimentalno indukovanih konvulzija⁽¹⁾. Nakon prvih studija dolazi do njene široke upotrebe kao antikonvulzivnog leka, prvo u Evropi, a kasnije i u Americi. Krajem XX i početkom XXI veka otkrivaju se novi mehanizmi dejstva i indikacijska područja ovog leka i njegove upotrebe u različitim bolestima⁽²⁾. Prve formulacije pojavile su se u obliku kiseline, da bi kasnije bile sintetisane soli (najčešće natrijum valproat i natrijum divalproat) i amidi⁽³⁾. Forme sa modifikovanim oslobađanjem omogućavaju upotrebu 1-2 puta dnevno i smanjuju fluktuaciju serumske koncentracije leka.

Farmakokinetika

Nakon *per os* primene dolazi do brze i potpune apsorpcije leka, a maksimalna koncentracija u krvi dostiže se nakon 1-4 sata. U visokom procentu se vezuje za proteine plazme (90%), a stepen vezivanja se smanjuje sa povećanjem kon-

centracije leka unutar klinički očekivanog opsega. VK skoro potpuno podleže metabolizmu, pa se zanemarljivo mala količina nepromenjenog leka izlučuje iz organizma. Pri fiziološkom pH krvi VK se nalazi dominantno u jonskom obliku ($pK_a=4,56$), čime se objašnjava relativno nizak volumen distribucije (0,15-0,4 L/kg).^(1,4) Metabolizam VK je veoma kompleksan tako da se nakon primene, u organizmu nalazi preko 14 metabolita.



Slika 1. Metabolizam valproinske kiseline

Glavni put biotransformacije jeste glukuronidacija (30-70%), mada deo leka podleže i konjugaciji sa karnitinom, glicinom i koenzimom A. Drugi metabolički put podrazumeva β -oksidaciju (20-40%), a neki metaboliti nastali na ovakav način poseduju jači antikonvulzivni efekat od samog leka. Međutim, njihova koncentracija je veoma niska da bi ispoljili ili značajno uticali na terapijski efekat. Dodatno, jedna frakcija leka podleže metabolizmu putem citohrom P450 (CYP) enzimskog sistema (oko 10%). Biološko poluvreme eliminacije iznosi 8-15 sati, ali i kraće (5-12 sati), kod pacijenata kod kojih je prisutna istovremena upotreba VK sa lekovima koji ispoljavaju induktivni efekat na CYP enzimski sistem. (5)

Valproinska kiselina poseduje inhibitorski efekat na CYP P450 enzimski sistem (CYP 3A4 i CYP 2D6), što je uzrok mnogih lek-lek interakcija. Na primer, istovremenom upotrebom valproata i lamotrigina u terapiji epilepsije, može doći i do trostrukog produženja poluvremena eliminacije lamotrigina (sa 26 na 70 sati), čime se mogu objasniti pojačani neželjeni efekti pri kombinaciji ova dva leka. Zbog činjenice da se VK često primenjuje zajedno sa drugim lekovima, poznavanje metabolizma predstavlja neophodnu i klinički veoma značajnu informaciju. (6)

Mehanizam dejstva

Iako stari lek koji je već dugo u upotrebi, VK i danas predstavlja kontroverznu temu i predmet je mnogih diskusija u naučnoj zajednici. To se pre svega odnosi na komplikovan mehanizam dejstva ovog leka koji još uvek nije do kraja ispitan. Specifična struktura valproinske kiseline svakako doprinosi njenom višestrukome mehanizmu dejstva i upotrebi u terapiji različitih bolesti⁽⁷⁾. Do sada je poznato da VK svoje antikonvulzivne efekte ostvaruje putem više mehanizama:

- Potenciranje dejstva γ -Aminobuterne kiseline (GABA) u centralnom nervnom sistemu (CNS)
- Modifikacija funkcije ili ekspresije glutamatnih (NMDA i AMPA) receptora u CNS-u
- Inhibicija Na^+ i Ca^{++} zavisnih jonskih kanala

Postoje i brojni mehanizmi za koje se smatra da ne poseduju u antikonvulzivnom, ali ostvaruju brojne druge efekte :

- Modifikacija K^+ zavisnih jonskih kanala
- Povećanje koncentracije dopamina i serotonina u CNS-u
- Aktivacija neuroprotektivnih proteina
- Inhibicija histon deacetilaze (HDAC)

Zbog sve šire upotrebe valproinske kiseline, neophodno je detaljnije objasniti stare i proučiti nove mehanizme dejstva valproinske kiseline. (1,7)

Indikacije

Valproinska kiselina je u početku korišćena, a i danas se najviše koristi, kao antikonvulziv širokog spektra koji je efikasan kod skoro svih tipova napada. Kod pacijenata sa postavljenom dijagnozom parcijalnih napada (sa ili bez sekundarne generalizacije) i/ili primarno generalizovanim tonično-kloničnim napadima VK pokazuje jednaku efikas-

nost kao i drugi antiepileptici (fenitoin, karbamazepin i fenobarbiton). Takođe, valproat je veoma često korišćen kao efikasan lek u politerapiji sa drugim antiepilepticima kod pacijenata sa *grand mal* i *petit mal* napadima, miokloničnim i atoničnim napadima. (1,7) Jedna od glavnih indikacija VK, pored terapije epilepsije, jeste upotreba ovog leka kao stabilizatora raspoloženja kod akutnih manija povezanih sa bipolarnim poremećajem. Iako je litijum smatran *zlatnim standardom*, VK može biti veoma korisna zamena kod pacijenata koji ne reaguju na litijum. Pokazalo se da pacijenti kod kojih je prisutna disforija ili depresija za vreme maničnih epizoda veoma dobro odgovaraju na terapiju valproatima, kao i pacijenti kod kojih je manija povezana sa abnormalnim nalazom EEG-a, organskim mentalnim poremećajem ili traumom glave. (2)

Takođe, jedna od potvrđenih indikacija VK jeste terapija neuropatskog bola. Najveći uspeh od svih antiepileptika, VK je postigla u terapiji i profilaksi migrenske glavobolje. (8) U terapiji mnogih oboljenja valproinska kiselina se koristi kao dodatni lek. Takođe postoje brojni efekti koji još uvek nisu u potpunosti dokazani.

Trenutno su u toku su brojna klinička istraživanja koja ispituju mogućnosti primene VK kao monoterapije različitih poremećaja (9,10,11):

- Terapija zavisnosti (alkoholizam, kokainska zavisnost)
- Terapija kancera (kancer dojke, prostate, sarkom, autoimunolimfoproliferativni sindrom...)
- Neurološki poremećaji (Alchajmerova bolest, autizam, depresija, neuralgija, šizofrenija...)
- Ostali poremećaji (astma, hipalbuminemija, insulinska rezistencija, hipersplenizam)

Neželjeni efekti i toksičnost

U najčešće neželjene efekte terapije valproinskom kiselinom spadaju prolazna nauzeja, povraćanje, abdominalni grčevi, dijareja, opstipacija, povećanje telesne mase, alopecija i hipokarnitinemija. Međutim, najozbiljniji neželjeni efekti jesu hepatotoksičnost i pankreatitis. Predloženo je, da kad god je to moguće, izbegavati upotrebu VK kod mlađe dece, dece sa mentalnom retardacijom, kongenitalnim abnormalnostima i kod dece koji primaju više antiepileptika istovremeno. Razlog je povećanje verovatnoće za razvoj hepatotoksičnosti i pankreatitisa.⁽¹²⁾ Neželjeni efekti na nivou CNS-a obično su dozno-zavisni i reverzibilni. Valproinska kiselina spada u teratogene supstance, pa se mora voditi računa kod primene ovog leka u trudnoći. Kao posledica primene VK u trudnoći može se pojaviti deformacija ekstermiteta novorođenčeta, što je verovatno posredovano inhibicijom histon deacetilaze. Takođe, valproat značajno smanjuje koncentraciju folne kiseline i vitB12, što za posledicu može imati veći rizik od pojave defekta neuralne tube (*spina bifida*). Zbog toga, neophodno je vršiti suplementaciju u trudnoći kako bi se održale dovoljno visoke plazma koncentracije ovih konstituenata. Kod žena, terapija valproatima može biti povezana sa poremećajima menstrualnog ciklusa i pojave sindroma policističnih ovarijuma. (12,13) Zbog sve šire primene, akutna trovanja VK poslednjih godina predstavljaju rastući problem. Najčešća manifestacija trovanja, kod akutno otrovanih ljudi, jeste neurotoksičnost

različitog stepena. Kod većine pacijenata javlja se samo blaga do umerena letargija, koja se tretira simptomatski. Kod pacijenata koji su uneli preko 200mg/kg VK i imaju koncentraciju leka u plazmi preko 180mg/L obično dolazi do izražene depresije CNS-a i razvitka cerebralnog edema. Ostali klinički znaci obuhvataju već navedene gastrointestinalne efekte. Retko dolazi do srčanog zastoja, sniženih vrednosti svih krvnih ćelija, akutnog otkazivanja bubrega i respiratornog distres sindroma. Takođe, može doći do prolaznog povećanja transaminaza, hiperamonemije i razvitka metaboličke acidoze. Zbrinjavanje otrovanih najčešće podrazumeva samo simptomatsku terapiju. Pacijenti koji su primljeni na lečenje u najkraćem roku od ingestije mogu biti zbrinuti sa samo jednom dozom aktivnog uglja. Druge intervencije podrazumevaju korigovanje hipotenzije, elektrolitnog i acidobaznog statusa. Iako su podaci iz literature ograničeni, podaci iz kliničke prakse ukazuju da bi suplementacija karnitinom mogla imati povoljan efekat kod akutno otrovanih. Ovaj postupak može uticati na brži oporavak od neurotoksičnih efekata, prevenciju disfunkcije jetre kao i prevenciju razvijanja metaboličkih poremećaja. Takođe, neki radovi navode, da bi se suplementacija karnitinom mogla uvesti čak i u terapiju pacijenata kod kojih je povećan rizik od razvijanja hepatotoksičnosti usled primene VK (pedijatrijska populacija, nepovoljan nutritivni status). (12)

Određivanje koncentracije valproinske kiseline u biološkom materijalu

Laboratorijsko određivanje koncentracije VK u biološkim uzorcima veoma je važan segment u praćenju terapijskih i toksičnih efekata, kao i u proceni komplijantnosti

pacijenata. U rutinskoj upotrebi su različite imunohemijske metode koje se i najčešće koriste za određivanje koncentracije lekova. Međutim, ove metode podložne su uticaju različitih interferenata i ukrštenih reakcija sa lekovima slične strukture. Prednost ovih metode je brzina izvođenja analize kao i jednostavnost pripreme uzoraka. Kapilarna elektroforeza kao i različite hromatografske tehnike su metode izbora za određivanje koncentracije VK. Upotreba tečne i gasne hromatografije sa različitim principima detekcije (UV, plameno jonizaciona, masena spektrometrija) uglavnom podrazumeva prethodnu derivatizaciju leka u biološkom materijalu. Ovakvi postupci značajno produžavaju vreme pripreme biološkog materijala za analizu, što se navodi kao glavna mana hromatografskih metoda. (15)

ZAKLJUČAK

Valproinska kiselina danas je široko primenjivan lek u terapiji različitih oboljenja. Kao antikonvulziv širokog spektra, spada u lekove sa najdužom kliničkom primenom. Međutim, zbog komplikovanog, i još uvek nedovoljno razjašnjenog mehanizma dejstva, predstavlja stari lek sa velikim potencijalom za nova terapijska područja. Intenzivan metabolizam VK i inhibitorno dejstvo na CYP P450 enzimski sistem je neophodna i klinički veoma značajna informacija, koja se ne sme zanemariti tokom primene ovog leka. Brojni neželjeni i toksični efekti ne čine ovaj lek manje sigurnim za primenu, ali ukazuju na važnost poznavanja njegovih farmakoloških osobina, kako bi se postigao najbolji terapijski efekat.

Abstract

Valproic acid belongs to the group of drugs with the longest history in clinical use. Valproic acid's mechanism of action is the subject of many discussions in the scientific community. Valproic acid undergoes extensive metabolism which includes conjugation reactions (with glucuronic acid, carnitine, coenzyme A, and glycine), β - oxidation and the transformation reaction via cytochrome P450 enzyme system. Having in mind that this drug is often used in combination with other drugs, its inhibitory effects on the CYP P450 enzyme system is clinically valuable information. Mechanisms which enable anticonvulsant effect are well known, but have not yet been thoroughly explained. Currently, there are numerous ongoing clinical trials that test new therapeutic indications for the usage of valproic acid as monotherapy. Due to widespread use, acute poisonings with valproic acid have become a growing problem in recent years. The most common manifestation in acutely poisoned patients is neurotoxicity of various intensity. Laboratory determination of valproic acid in biological samples is a very important segment in monitoring of therapeutic and toxic effects, as well as estimation of patient compliance. Numerous adverse and toxic effects of the drug do not make it less secure for use, but indicate the importance of knowing its pharmacological properties, in order to achieve the best therapeutic effect.

LITERATURA

1. Sayonara F. Valproic acid: Review. *Rev Neurocienc* 2008; 16(2):130-136
2. Diane L. Valproic acid: how it works. *Or not. Clin. Neurosci* 2004; 4(3-4):215-225
3. Cukiert A. Epilepsias Generalizadas. *Segmento Farma*, 2006; 5:220
4. Veličković- Radovanović R. Klinički značajne farmakokinetičke interakcije antiepileptika. *Acta Medica Medianae*. 2007; 46(4):55-60
5. Rimmel RP. Effect of aging on glucuronidation of valproic acid in human liver microsomes and the role of UDP-glucuronosyl-transferase UGT1A4, UGT1A8, and UGT1A10. *Drug Metab Dispos.* 2009; 37: 229-236.
6. Rusić B. et al. The importance of enzyme cytochrome P450 metabolism. *MD-Medical Data* 2014;6(1): 095-098
7. Löscher W. Basic pharmacology of valproate: a review after 35 years of clinical use for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs.* 2002;(16)10:669-94
8. Cvijanović M. Contemporary treatment neuropathic pain. *Med Pregl* 2011;(64)9: 443-447.
9. Chateauvieux S. Molecular and Therapeutic Potential and Toxicity of Valproic Acid. *J Biomed Biotechnol.* 2010
10. Garcia-Manero G, et al. Phase 1/2 study of the combination of 5-aza-2'-deoxycytidine with valproic acid in patients with leukemia. *Blood.* 2006;(108) 3271-3279.
11. Abigail L. Effects of adjunct valproic acid on clinical symptoms and saccadic eye movements in schizophrenia. *Hum. Psychopharmacol Clin Exp* 2011; (26): 517-525.
12. Matthew D. Sztajnkrzyer. Valproic Acid Toxicity: Overview and Management. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;(4)6: 789-801
13. Tuđba Atmaca T. Successful Treatment of Valproic Acid Intoxication with Hemodialysis and L-Carnitine. *JAEMCR.* 2013; (4): 10-2
15. Ahmadkhaniha R. An Improved GC Method for Rapid Analysis of Valproic Acid in Human Plasma Without Derivatization. *IJPS.* 2007; (3)1: 37-42