

Kwas walproinowy w leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych

Valproate in the treatment of bipolar disorder

Małgorzata Rzewuska

Z Samodzielnej Pracowni Farmakoterapii IPiN w Warszawie
Kierownik: doc. dr hab. n. med. M. Rzewuska

Praca przedstawia aktualny stan wiedzy o wynikach leczenia CHAD przy użyciu kwasu walproinowego.

The article reviews the present data concerning the use of valproate in the acute and maintenance treatment of bipolar disorder.

choroba afektywna dwubiegunowa
farmakoterapia
kwas walproinowy

bipolar disorder
pharmacotherapy
valproate

Kwas walproinowy jest stosowany w leczeniu padaczki od ponad 30 lat. Jest lekiem z wyboru w padaczkach uogólnionych idiopatycznych i w napadach absence. Jest także zaliczany do leków normotymicznych, obecnie częściej określanymi terminem leków stabilizujących nastrój. Grupa ta obejmuje leki, które charakteryzuje [1] działanie wyrównujące zaburzenia afektywne, ale i redukujące częstość epizodów i nie wpływające niekorzystnie na przebieg choroby (nie powodujące zmiany fazy). Idealny lek powinien działać przeciwmaniakalnie, przeciwdepresyjnie i zapobiegać nawrotom zaburzeń. Pierwszym wprowadzonym lekiem stabilizującym nastrój był lit. Spełnia on wymienione kryteria, jednak nie zawsze jest skuteczny, a ze względu na działania uboczne nie może być stosowany u wszystkich chorych.

Kolejną grupą leków normotymicznych są leki przeciwpadaczkowe. Ustaloną pozycję leków normotymicznych ma karbamazepina i kwas walproinowy, ale coraz szerzej stosowane są inne leki (lamotrygina, topiramata, gabapentyna).

Karbamazepina i kwas walproinowy są najczęściej dołączane do soli litu, ale także stosuje się je w monoterapii u chorych, u których lit jest nieskuteczny lub przeciwwskazany.

Działanie kwasu walproinowego

W leczeniu stosowanych jest kilka pochodnych kwasu walproinowego: sole sodowa i magnezowa (Dipromal), amidy: walpromid i dipropylacetamid, kombinacja kwasu walproinowego i soli sodowej (Divalproex, Depakine-Chrono), kwas walproinowy (2-propylowalerianowy). Preparaty pochodnych nie różnią się aktywnością biologiczną, za którą odpowiada kwas walproinowy, ale różnią się okresem biologicznego półtrwania (wynosi on dla depamidu 8–15 godz., dla depakiny 15–17 godz.).

O ile więc kwas walproinowy i jego pochodne są tak samo skuteczne, o tyle stosowanie preparatu łączonego (zawierającego kwas walproinowy i jego sól sodową) – divalproeksu łączy się z mniejszym ryzykiem wystąpienia objawów niepożądanych (zwłaszcza dyspeptycznych); jest on poza tym wygodniejszy w użyciu (można go stosować w dwóch dawkach w ciągu doby) [2].

Kwas walproinowy hamuje aktywność enzymów katabolizujących kwas gamma-aminomasłowy-GABA (transaminazy GABA-T i dehydrogenazy semialdehydu sukcyńlowego), toteż powoduje zwiększenie stężenia i uwalniania do szczeliny synaptycznej GABA. W konsekwencji w części postsynaptycznej stymuluje receptory GABA-A związane z kanałem chlorowym. Zwiększone stężenie wewnątrzkomórkowe chloru powoduje hiperpolaryzację błony neuronalnej i spadek pobudliwości neuronalnej [3]. Stabilizacja przepływu jonów przez błony komórkowe wiąże się z wpływem na uwalnianie neuroprzekazników (dopaminy i serotoniny) i aminokwasów pobudzających. Wykazano, że podanie kwasu walproinowego stymuluje przewodność serotoninergiczną oraz dopaminergiczną poprzez zwiększenie obrotu i syntezy neuroprzekazników [4].

Farmakologia kwasu walproinowego

Biodostępność i farmakokinetyka są indywidualnie zmienne, zależą od wielu czynników (współistniejących schorzeń, diety). Kwas walproinowy jest wchłaniany niemal całkowicie, 70–95% leku wiąże się z białkami, zwłaszcza z albuminami. Stąd u chorych z niskim poziomem albumin utrzymuje się wysokie stężenie wolnego, nie związanego kwasu walproinowego, nie odzwierciedlające stałego stężenia (steady state). Wraz ze wzrostem stężenia, po wysyceniu połączeń z białkami, zwiększa się wolna frakcja leku, powodując występowanie objawów toksycznych [5]. Nasilenie działania toksycznego może wystąpić, jeśli równocześnie z kwasem walproinowym stosowane są inne leki wypierające ten lek z miejsc wiązania z albuminami (np. salicylaty, niesterydowe środki przeciwzapalne). Z kolei kwas walproinowy może wypierać karbamazepinę z miejsc wiązania z białkami, co przy stosowaniu obu leków może prowadzić do wystąpienia objawów intoksykacji karbamazepiną [6].

Kwas walproinowy ulega przemianie na drodze utleniania i sprzęgania z kwasem glukuronowym. Główna droga metabolizmu w przypadku monoterapii to beta-oksydacja w mitochondriach. Jej główny metabolit (kwas 2-en-walproinowy) ma długi okres biologicznego półtrwania i wykazuje także działanie przeciwdrgawkowe. U dzieci i u osób z uszkodzoną wątrobą przeważa metabolizm na drodze utleniania, z czym wiąże się większe działanie hepatotoksyczne [7].

Inna droga przemiany przebiega przy udziale cytochromu P 450, co należy uwzględnić stosując ten lek łącznie z lekami metabolizowanymi za pomocą enzymów (np. z karbamazepiną, fenytoiną, klonazepamem, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi – TLPD, neuroleptykami).

Kwas walproinowy redukuje stężenie karnityny, która bierze udział w transporcie błonowym kwasów tłuszczowych. W porównaniu z karbamazepiną, która pobudza aktywność enzymów mikrosomalnych, pochodne kwasu walproinowego działają przeciwnie, hamują bowiem system utleniaczy P 450 2D6. Podczas stosowania pochodnych kwasu walproinowego u chorych z powolnym metabolizmem (także np. u osób w wieku podeszłym) istnieje większe ryzyko wystąpienia hiperamonemii i encefalopatii. Także obfita w tłuszcze dieta zwiększa ryzyko nasilenia się objawów toksycznych [1].

Działanie teratogenne kwasu walproinowego jest związane z obniżeniem stężenia seleniu, który działa przeciwutleniająco i wychwytuje wolne rodniki [8].

Leczenie manii. Pozycja kwasu walproinowego

Standardy farmakoterapii stanów maniakalnych w krajach amerykańskich i europejskich różnią się istotnie. W USA i Kanadzie leczenie manii według standardów [9, 10] należy rozpoczynać od jednego z trzech leków normotymicznych, przy czym wybór zależy od obrazu psychopatologicznego, rodzaju przebiegu zaburzeń afektywnych i innych cech uważanych za predyktory dobrej skuteczności (p. niżej). Kolejnym krokiem jest zmiana lub dołączenie innego leku normotymicznego, dalszym wyborem są elektrowstrząsy, w końcu próby dołączenia klonidyny, blokerów kanału wapniowego, klonazepamu lub klozapiny.

Neuroleptyki są przez standardy amerykańskie uważane za leki, które można ewentualnie dołączać do podstawowego leku normotymicznego. Preferuje się neuroleptyki słabe, o działaniu uspokajającym, lub atypowe leki przeciwpsychotyczne (haloperidol, risperidon, klozapinę, olanzapinę) [10, 11].

Autorzy standardów [10] podnoszą, że neuroleptyki nie są skuteczniejsze od leków normotymicznych i podkreślają ujemne strony ich stosowania, głównie ze względu na działania niepożądane, i to, że mogą wpływać na zaostrzenie przyszłych epizodów depresyjnych.

Zespół ekspertów amerykańskich [12] w kwietniu 2000 r. zaproponował następujące zasady postępowania w chorobie afektywnej dwubiegunowej:

- leki normotymiczne należy stosować w każdej fazie leczenia choroby afektywnej dwubiegunowej;
- jeśli niezbędny jest lek przeciwpsychotyczny, od początku leczenia preferowane są leki atypowe;
- łagodne depresje powinny być leczone początkowo lekiem normotymicznym w monoterapii;
- cięższe depresje powinny być leczone kombinacją leku przeciwdepresyjnego i stabilizującego nastrój;
- zarówno w maniach, jak i w depresjach z szybką zmianą faz leczenie należy zaczy-

nać od leku normotymicznego; preferowane są pochodne kwasu walproinowego;

W standardach europejskich podstawowymi lekami w manii są neuroleptyki [13], a w hipomanii lit lub neuroleptyki. Leki przeciwpadaczkowe są uważane za postępowanie II rzutu w hipomanii, nie są w ogóle zalecane w manii [14]. Spośród neuroleptyków autorzy polskich standardów leczenia wymieniają silnie uspokajające (zuklopentiksol, haloperidol, lewomepromazynę).

W bazie danych medycznych tylko 50 badań (z losowym doborem chorych), poświęconych ocenie wyników farmakoterapii w zespołach maniakałnych, zostało przeprowadzonych poprawnie [15]. Grupy badanych we wszystkich próbach oceniających wyniki leczenia manii były nieliczne (średnia liczba badanych wyniosła 33). Do większości badań włączano chorych dobrze współpracujących, a w przypadku ocen skuteczności kwasu walproinowego tych, u których uprzednie leczenie litem było nie dość skuteczne lub źle znoszone. W pracach sprzed 1987 r. zazwyczaj nie stosowano skal oceny manii, które zresztą nadal są niedoskonałe.

W badaniach kontrolowanych wykazano wyraźną skuteczność, w opanowywaniu zaburzeń maniakałnych, neuroleptyków (głównie badano chlorpromazynę, haloperidol), w porównaniu z placebo [16, 17, 18], i podobną – benzodiazepin [19]. Wykazano też, że – w odróżnieniu od benzodiazepin – neuroleptyki są równie skuteczne [17, 20] (lub skuteczniejsze) jak lit w początkowym okresie (pierwszy tydzień) zaostrzenia maniakałnego, zwłaszcza nasilonego [16, 21]. W dłuższym okresie (2–3 tygodnie leczenia) stwierdzono jednak silniejsze, niż neuroleptyków, przeciwmaniakałne działanie leków normotymicznych [17, 18, 20, 22, 23, 24]. W metaanalizie wyników [25] dobry efekt stosowania litu uzyskano u 89% chorych, a neuroleptyków u 54% leczonych. Lit działa jednak po dłuższym czasie leczenia.

W przypadku kwasu walproinowego, zwłaszcza przy dość szybkim zwiększaniu dawek do 20 mg/kg/dz., można uzyskać poprawę równie szybko (w ciągu pierwszych kilku dni leczenia) jak podczas stosowania haloperidolu [26, 27, 28].

Porównanie skuteczności neuroleptyków i litu (siedem badań z udziałem chorych dobranych losowo) w maniach z objawami psychotycznymi wskazuje na podobny odsetek popraw [15]. W jedynym badaniu z użyciem placebo, Lichta i wsp. [29], nie było różnicy w działaniu litu i zuklopentiksolu. Badanie Johnstone i wsp. [22] przemawia za tym, że pimozyd działa lepiej na objawy psychotyczne, ale nie na afektywne. W badaniach porównujących [17, 23, 25, 30] chlorpromazynę, tiotiksen, pimozyd i haloperidol korzystniejsze działanie wywierał jedynie haloperidol. W pozostałych badaniach neuroleptyki działały lepiej tylko u skrajnie pobudzonych chorych, klozapina zaś działała szybciej niż chlorpromazyna [31] i przyniosła poprawę u 18 z 25 leczonych z lekooporną manią [32].

Wyniki porównań skuteczności w manii, w dwubiegunowej chorobie afektywnej – CHAD, litu i neuroleptyków [16, 17, 18, 21, 24, 26, 33, 34, 35] są niejednorodne. Wskazują na to, że działanie przeciwmaniakałne litu i neuroleptyków w pierwszym tygodniu leczenia obserwuje się u podobnego odsetka leczonych (u ok. 50%), chociaż niektóre dane przemawiają za bardziej specyficznym działaniem litu [18, 23, 24].

Müller-Oerlinghausen i wsp. [36] oceniali w badaniu wieloośrodkowym efektywność leczenia manii neuroleptykiem lub neuroleptykiem łączonym z kwasem

walproinowym u 136 chorych maniakalnych. Haloperidol lub perazynę w monoterapii zastosowali u 67 chorych, a w połączeniu z kwasem walproinowym u 69 pacjentów. Wykazali, że lepszy wynik przyniosło leczenie kombinowane. Poprawę w tej grupie uzyskano wcześniej, w drugim i trzecim tygodniu leczenia; możliwa była u tych chorych redukcja dawki neuroleptyku, a odsetek znacznych popraw był większy (u 70% leczonych neuroleptykiem i kwasem walproinowym i u 46% leczonych wyłącznie neuroleptykiem). Jedyнным objawem niepożądanym, częściej notowanym w kuracji łączonej, była astenia.

Badaniami kontrolowanymi, porównującymi skuteczność w manii kwasu walproinowego w monoterapii i placebo, objęto 297 chorych. We wszystkich wynik leczenia był istotnie lepszy od uzyskanego podczas stosowania placebo [3, 37, 38, 39, 40]. Z podsumowania wyników tych badań, w których kwas walproinowy lub jego pochodne otrzymywało 112 chorych, wynika, że dobrą poprawę obserwowano u 56% leczonych.

Skuteczność kwasu walproinowego i litu była podobna [39] lub większa [3, 40]. Wyniki badań kontrolowanych zestawiono w tabeli 1.

W badaniu prowadzonym przez Pope'a i wsp. [40] dobry wynik leczenia kwasem walproinowym korelował z wyższym stężeniem leku we krwi, z późniejszym wie-

Tabela 1

Badania kontrolowane leczenia manii pochodnymi kwasu walproinowego

| Autor rok badania | N | Lek porównywany | Pochodne kwasu walproinowego | | Wyniki | |
|--------------------------|-----|--------------------|---------------------------------|------------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| | | | dawka /24h | stężenie we krwi µg/ml | poprawa leczenia VPA | odsetek poprawy > 30% |
| Bowden i in. 1994 [57] | 179 | placebo lit | - | do 150 | 33/68 | 66 |
| Brennan i in. 1984 [8] | 8 | placebo | 900-3600 | - | 6/8 | 75 |
| Emmrich i in. 1981 [53] | 12 | placebo | 1800-3600 | 50-102 | 4/5 | 80 |
| Freeman i in. 1992 [39] | 27 | lit | 1500-3000 | - | 9/14 | 64 |
| Kedzi i in. 1996 [58] | 19 | - | 20 mg/kg | - | 10/19 | 53 |
| Mc Elroy i in. 1993 [27] | 36 | haloperidol | 20 mg/kg | - | VPA+HLP | |
| Pope i in. 1991 [40] | 36 | placebo lit | - | 50-100 | 9/17 | 54 |

VPA – kwas walproinowy

kiem zachorowania i krótszym czasem trwania choroby. Wyniki leczenia nie zależały od rodzaju manii (zespołów atypowych i dysforii), ani nie korelowały z częstością nawrotów.

Badania efektu stosowania pochodnych kwasu walproinowego w warunkach próby otwartej przeprowadzono u 147 chorych. Wykazały one działanie przeciwmaniakalne leku także u chorych, u których nie uzyskano poprawy stosując sole litu. Wyniki obserwacji wskazywały na to, że podczas stosowania pochodnych kwasu walproinowego poprawa częściej występowała u chorych z nasilonymi objawami dysforycznymi lub

cierpiących na stanowiące 41% wszystkich zespołów maniakałnych zespoły mieszane – maniakałno-depresyjne.

W badaniach kontrolowanych [41, 42] porównanie działania przeciwmaniakałnego litu i kwasu walproinowego wykazało, że lit istotnie częściej przyniósł poprawę (mierzoną redukcją objawów o 20%) w maniach o typowym obrazie niż w zespołach mieszanych (u 81 i u 37%). Podczas leczenia kwasem walproinowym uzyskano podobny odsetek popraw (u 67 i 72% chorych) niezależnie od różnic w obrazie psychopatologicznym zespołów maniakałnych.

Udokumentowano skuteczność kwasu walproinowego [43] w nasilonych zespołach maniakałnych, z wybitnie podwyższonym nastrojem, z pobudzeniem i znacznie wzmoczoną aktywnością, z obecnymi treścimi wielkościowymi i z niepokojem.

Calabrese i wsp. [44] stwierdzili największą skuteczność kwasu walproinowego u chorych z niezmienną lub malejącą w dotychczasowym przebiegu choroby liczbą faz maniakałnych.

Dobry wynik leczenia kwasem walproinowym w badaniach Mc Elroya i wsp. [45, 46] nie wiązał się ze skutecznością wcześniejszego stosowania litu lub karbamazepiny.

Steffens i Krishnan [47] porównali lit, kwas walproinowy, karbamazepinę, neuroleptyki, klonazepam i wstrząsy pod względem skuteczności, tolerancji i kosztu leczenia stosując skalę 0–10. Wyniki oceny przedstawia tabela 2.

Porównanie to wskazuje na przewagę leków stabilizujących nastrój nad pozostałymi

Tabela 2

Porównanie ocen leczenia manii w skali 1–10 (Steffens i Krishnan) [47]

| | Skuteczność | Tolerancja | Koszt leczenia |
|------------------|-------------|------------|----------------|
| lit | 4,0 | 5,0 | 7,0 |
| kwas walproinowy | 4,8 | 7,0 | 5,0 |
| karbamazepina | 4,7 | 0,0 | 0,0 |
| klonazepam | 2,5 | 8,0 | 5,0 |
| neuroleptyki | 4,0 | 4,5 | 7,0 |
| ELJ | 4,0 | 4,0 | 2,0 |

formami terapii. Kwas walproinowy oceniono najlepiej pod względem tolerancji.

Podsumowanie danych dotychczas opublikowanych w piśmiennictwie pozwala zdaniem Shiloha, Nutta i Weizmana [10] na określenie zbliżonej charakterystyki zespołów maniakałnych częściej wrażliwych na poszczególne leki normotymiczne. Czynniki, które stanowią wskaźniki do stosowania litu, są na podstawie dotychczas zebranych danych:

- obecność zaburzeń afektywnych u krewnych pierwszego stopnia
- manie radosne (u 60–80% chorych można oczekiwać dobrego efektu, podczas gdy w drażliwych maniach i w zespołach mieszanych u 20%)
- dobra współpraca w leczeniu i brak tendencji samobójczych
- rzadkie epizody (nie więcej niż 3) manii

- brak zaburzeń psychiatrycznych
- dobry wynik leczenia w poprzedniej fazie choroby

W ostrych maniach lit jest skuteczny u 40–80% chorych, odsetek popraw jest większy niż po lekach przeciwpsychotycznych i karbamazepinie.

Czynniki, które przemawiają za wyborem karbamazepiny w leczeniu manii, są:

- inne niż endogenne przyczyny (manie polekowe, po urazach, w schorzeniach organicznych mózgu)
- manie dysforyczne
- współistnienie uzależnienia od alkoholu lub leków
- dobry wynik leczenia poprzednich zaostrzeń
- brak objawów psychiatrycznych
- otyłość
- gorsza współpraca w leczeniu
- zespoły mieszane maniakalno-depresyjne
- przebieg choroby z częstą zmianą faz (w tych maniach wyniki stosowania karbamazepiny są lepsze niż litu, ale gorsze niż kwasu walproinowego)
- ostre manie w psychozie schizofrenicznej
- ryzyko ciąży (kobiety w wieku rozrodczym), jeśli leczenie jest niezbędne.

Karbamazepina działa w stanach manii istotnie lepiej niż placebo, co najmniej tak jak neuroleptyki. Nie ma badań kontrolowanych bezpośrednio porównujących skuteczność karbamazepiny i litu. Wyniki leczenia (poprawa u 60% leczonych) wskazują na słabsze od litu działanie przeciwmaniakalne karbamazepiny.

Wyniki leczenia kwasem walproinowym [10] są najlepsze:

- w chorobie afektywnej z szybką zmianą faz oraz ze stałą lub malejącą liczbą faz maniakalnych

w maniach:

- bez objawów psychiatrycznych
- dysforycznych
- o lżejszym nasileniu
- niewrażliwych na lit lub karbamazepinę
- w zespołach mieszanych (maniakalno-depresyjnych).

Skuteczność kwasu walproinowego w maniach, w których uprzednio poprawę przyniosło stosowanie soli litu, jest prawdopodobnie mniejsza [48], chociaż w niektórych grupach badanych uzyskano poprawę u 25–30% chorych, u których lit był nieskuteczny, oraz u 25–50% chorych, u których odstawiono lit z powodu objawów niepożądanych [49].

Kwas walproinowy jest przez część autorów preferowany u chorych w starszym wieku, ponieważ lit i karbamazepina mogą nasilać zaburzenia funkcji poznawczych i niekorzystnie wpływać na mięsień sercowy [50, 51]. Wykazano także, że przejście z litu na divalproex przynosi poprawę w zakresie deficytu funkcji poznawczych, działania i w apatii [52].

Niektórzy autorzy uważają, że pochodne kwasu walproinowego są szczególnie przydatne u chorych maniakalnych, uzależnionych od alkoholu lub leków, z objawami organicznego uszkodzenia o.u.n., z nieprawidłowym zapisem eeg [46, 53, 54].

Podsumowując opublikowane dotychczas wyniki badania działania terapeutycznego kwasu walproinowego w maniach, Calabrese, Bowden i Woysshville [55] stwierdzają, że najczęściej (u 94% leczonych) znaczną lub dobrą poprawę odnotowano w stanach mieszanych, nieco rzadziej w maniach o typowym obrazie zaburzeń (u 89%). Rzadziej obserwowano (u 58% leczonych) poprawę w maniach występujących w psychozach schizofrenicznych.

Kwas walproinowy w depresjach

Wyniki kilku badań [56, 57], w których stosowano kwas walproinowy w depresjach, wskazują na nieskuteczność tego leczenia (poprawę zanotowano tylko u 1/3 leczonych), chociaż Davis i wsp. [58] uzyskali poprawę u 66% chorych i u 86% chorych, którzy ukończyli 8 tygodni leczenia.

Kwas walproinowy w zapobieganiu nawrotom w chorobie afektywnej dwubiegunowej

„Złoty standard” zapobiegania nawrotom w chorobie afektywnej dwubiegunowej określa potrzebę stosowania leków normotymicznych u chorych po przebyciu dwóch epizodów zaburzeń w chorobie przebiegającej z rozwiniętymi maniami (typ I) lub po dwóch epizodach w ciągu 5 lat w zaburzeniach II typu [59].

Zdaniem Calabrese i Woysshville [60] wskazania do podjęcia leczenia profilaktycznego w chorobie dwubiegunowej I typu istnieją już po przebyciu jednego epizodu maniackalnego, jeśli objawy były nasilone lub gdy istnieje rodzinne obciążenie chorobą. W chorobie afektywnej dwubiegunowej typu II wskazaniem do leczenia profilaktycznego jest wystąpienie hipomanii polekowej lub trzech hipomanii, częstych i ciężkich depresji i istnienie obciążenia rodzinnego.

Lekiem z wyboru w chorobie dwubiegunowej typu I jest lit, do którego w zależności od potrzeby (znaczone pobudzenie, nasilona depresja) można dołączyć okresowo neuroleptyki lub leki przeciwdepresyjne. W razie niepełnej poprawy lub braku poprawy po licie należy dołączyć karbamazepinę lub kwas walproinowy.

Metaanaliza leczenia zapobiegającego nawrotom u 600 chorych z rozpoznaniem choroby dwubiegunowej typu I wykazała, że nawrót wystąpił w ciągu roku u 74% biorących placebo i u 29% leczonych litem [61]. Badania naturalnego przebiegu zaburzeń dwubiegunowych [62, 63, 64] sugerują, że pełny efekt terapeutyczny litu występuje u mniej niż 1/3 leczonych. Tak mały odsetek jest wiązany z brakiem współpracy w leczeniu. Johnson i Farland [65] ustalili, że wśród 1549 chorych, którym zalecono lit, średni czas przyjmowania leku wyniósł 76 dni w ciągu 6 lat. Wiadomo także, że nagłe odstawienie litu wiąże się z dużym ryzykiem nawrotu [66]. Dlatego też istotne jest zwracanie uwagi na to, czy pacjent rzeczywiście przyjmuje lek i czy nie cierpi z powodu objawów niepożądanych. Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia litem jest występowanie takich objawów ubocznych, jak nadmierne pragnienie, poliuria,

znużenie, zaburzenia koncentracji, drżenia, przyrost masy ciała, reakcje z przewodu pokarmowego (biegunki, rozstrój żołądka).

Roczne porównanie leczenia profilaktycznego litem (94 pacjentów), kwasem walproinowym (187 pacjentów) i placebo (94 pacjentów) w CHAD I wykazało, że chorzy najrzadziej przestawali brać divalproex [67]. Nawrót zaburzeń maniakalnych obserwowano niezależnie od rodzaju leczenia w podobnym czasie, ale więcej chorych biorących divalproex nie przerwało leczenia.

Opublikowano wiele badań, w których oceniano wyniki stosowania kwasu walproinowego i jego pochodnych u kilkuset pacjentów w leczeniu profilaktycznym. Zestawiono je w tabeli 3.

Tabela 3

Wyniki badań nad działaniem kwasu walproinowego i jego pochodnych, zapobiegającym nawrotom w dwubiegunowej chorobie afektywnej

| Autor | liczba leczonych | Okres badania w miesiącach (x) | Wyniki – redukcja nawrotów, poprawy |
|---------------------------|------------------------------|--------------------------------|---|
| Bowden i in. 2000 [67] | 186 | 12 | u 64% bez nawrotów VFA i u leczonych VFA mniej nasilone objawy nawrotu i subdepresyjne |
| Brennan i in. 1984 [6] | 4 | 9–33 | bez nawrotów |
| Brown 1989 [64] | 405 CHAD 1233, SchA 66 | 0,5–31 | 64% w CHAD, 58% w psychozie szchizofrennej, 60% w porożniętych |
| Calabrese i in. 1995 [60] | 101 | 9–36 (17,8) | redukcja liczby manii z 3,92 do 0,61 i hospitalizacji z 4,12 do 0,51 w ciągu 24 mies. u 94% rzadszej objawy niepełne dane (43%) niż po liście 10% |
| Ernst 1984 [76] | 12 | 18–66 | 10/12 bez nawrotów |
| Guzonli Taylor 1994 [78] | 22 | 3–12 | 41% w lekropomiej CHAD I |
| Hayes 1989 [65] | 14 | 7,7 | mniej objawów niepełnych nie, podczas stosowania litu |
| Kosiewicz 1985 [66] | 37 | 26–51 | redukcja nawrotów o 62% |
| Lambert 1984 [68] | 141 | 6–163 | wynik nie różnił się od placebo w czasie leczenia i zapobieganiu nawrotom manii |
| Lamberti Venaul 1992 [57] | 121 | 24 | efekt działania VFA i litu podobny, rzadziej przerywano stosowanie VFA, spadła liczba hospitalizacji z 0,16 do 0,18 rok |

x – średnia

CHAD I – choroba afektywna dwubiegunowa, typ przebiegu I

SchA – psychozy szchizofrenne

Pochodne kwasu walproinowego w zapobieganiu nawrotom zastosował po raz pierwszy Lambert [68]. Stosował depamid u 393 chorych, w tym u 141 osób z zaburzeniami afektywnymi i u 27 chorych na schizofrenię, przez 6–163 miesięcy (w próbie otwartej w dawce dobowej 900–1800 mg) i stwierdził, że lek ten wykazuje terapeutyczne i zapobiegające nawrotom działania przeciwmaniakalne, oraz że nie wpływa istotnie na częstość i nasilenie objawów depresji.

Wyniki późniejszych badań potwierdziły lepszą niż litu tolerancję kwasu walproinowego oraz wykazały, że u chorych leczonych kwasem walproinowym liczba nawrotów uległa zmniejszeniu. Były to jednak próby otwarte, toteż wyniki nie pozwalają na jednoznaczną ocenę skuteczności leku. Pozwoliły jednak na próby określenia rodzaju zaburzeń, w których kwas walproinowy działa korzystniej od pozostałych leków normotymicznych.

Wyniki jedyne badania z losowym doбором chorych, w którym w ślepej próbie porównywano wyniki ambulatoryjnego rocznego leczenia kwasem walproinowym, litem i placebo opublikowano w 2000 r. [67]. Wykazano w nim, że nie było istotnych różnic w badanych grupach, jeśli chodzi o nawroty zaburzeń. W ocenianej grupie (278 pacjentów) nawrót zaburzeń wystąpił u 26,3%, a w grupie, która ukończyła roczny okres leczenia (166 pacjentów) – u 44% badanych. Nawrót obserwowano u 24,1% (z grupy 187 chorych) biorących kwas walproinowy, w tym u 38,8% leczonych przez rok. W grupie leczonej litem odsetek chorych (włączono do badania 91 osób), u których doszło do nawrotu, wyniósł 30,8%, a wśród leczonych przez rok (50 osób) – 56%.

Wyniki dotyczące skuteczności litu są zbieżne z rezultatami wcześniejszych badań, w których w grupie 360 pacjentów leczonych litem nawrót zaburzeń obserwowano u 38% po roku i 54% po 2 latach [69, 70, 71].

W ciągu roku w chorobie dwubiegunowej nie leczonej nawroty występują u połowy pacjentów z I typem CHAD. Średni okres eutymii w grupie 360 badanych wyniósł 335 dni u chorych z typem I i 289 dni u pacjentów z typem II choroby.

Nagłe przerwanie zażywania litu zwiększa ryzyko nawrotu w ciągu pół roku i roku 2,5-krotnie [69]. Mniejsze ryzyko nawrotu związane jest z przerwaniem stosowania kwasu walproinowego [67].

W kilku badaniach oceniano wyniki stosowania kwasu walproinowego w tzw. rapid cycling, tzn. w chorobie dwubiegunowej przebiegającej z częstą zmianą faz. CHAD przebiega z częstą zmianą faz u 13–20% chorych. W tej postaci choroby dwubiegunowej lit nie jest skuteczny u 72–82% leczonych [72, 73].

Calabrese, Woysville, Kimmel i Rapport [74] stosowali kwas walproinowy u 101 pacjentów w przebiegu choroby z częstą zmianą faz w manii, a następnie w okresie leczenia podtrzymującego. Wykazano poprawę u 64% w nasilonych maniach, u 87% chorych z zaburzeniami mieszanymi i u 42% z depresją. W okresie oceny (średnio trwającym 17,2 mies.) nie doszło do nawrotu u 77% chorych z nasiloną manią, u 89% chorych z zaburzeniami mieszanymi i u 45% chorych depresyjnych. Wyniki wskazują na to, że kwas walproinowy można uznać za skuteczny zarówno w leczeniu zaburzeń afektywnych, jak i w zapobieganiu nawrotom faz CHAD z częstą zmianą faz [75]. W najnowszych standardach amerykańskich [10, 11] kwas walproinowy jest lekiem z wyboru w chorobie afektywnej z częstą zmianą faz.

Znaczenie kwasu walproinowego w leczeniu kombinowanym z innymi lekami normotymicznymi

W 15 próbach otwartych oceniano działanie kwasu walproinowego dołączonego do litu, karbamazepiny lub do obydwu leków. Z podsumowania tych badań wynika, że znaczną poprawę uzyskano u 50–80% leczonych. W badaniach retrospektywnych z zastosowaniem kwasu walproinowego wiązała się znaczna poprawa u 254 (70%) z 362 leczonych [61].

W badaniu otwartym Emrich, Dose i von Zerssen [76] dołączyli u 12 chorych, u których lit działał niedostatecznie, kwas walproinowy. Okres intermisji (wyrównanego nastroju) po dołączeniu kwasu walproinowego wzrósł z 10 ($\pm 4,3$) miesięcy do 41 ($\pm 18,5$).

Solomon i wsp. [77] porównywali kwas walproinowy z dodatkiem litu i lit z placebo w ciągu rocznego leczenia podtrzymującego. Kombinacja leków spowodowała istotnie mniejszy odsetek nawrotów, ale odnotowano także więcej objawów niepożądanych.

Kilka badań jest poświęconych ocenie leczenia kombinowanego u pacjentów z lekoopornymi zaburzeniami dwubiegunowymi. Wyniki badania [78], w którym oceniano efekt dołączenia kwasu walproinowego u 22 chorych lekoopornych, świadczą o tym, że stosowanie łącznie dwóch leków może przynieść poprawę u chorych, u których jeden lek nie działa.

Denicoff i wsp. [79] badali skuteczność litu z kwasem walproinowym w porównaniu ze stosowanymi łącznie kwasem walproinowym z litem i z karbamazepiną u 24 chorych (16 CHAD I i 8 CHAD II) w trójfazowej próbie naprzemiennej. Wszyscy chorzy brali przez rok kwas walproinowy z litem, a przez kolejny rok trzy leki łącznie. Sześciu chorych przerwało leczenie z powodu objawów niepożądanych lub odmowy dalszego leczenia. Z pozostałych w badaniu 18 chorych 6 (1/3) zareagowało korzystnie na kwas walproinowy z litem. Jeden chory przestał brać lit i przyjmował tylko kwas walproinowy. Trzech z jedenastu pozostałych zareagowało na stosowanie łącznie 3 leków normotymicznych. Mała liczba ocenianych, brak grupy kontrolnej oraz stosowanie leków dodatkowych nie pozwala na pełną ocenę wyników tej pracy.

W standardach leczenia łączenie dwóch leków jest kolejnym etapem postępowania w lekooporności [14, 80, 81].

Opublikowano wiele prac wskazujących na przydatność dołączania kwasu walproinowego do leczenia innych zaburzeń psychicznych.

Leki normotymiczne są bardzo często w USA dołączane do leków przeciwpsychoicznych u chorych na schizofrenię, chociaż brak jest prac dowodzących skuteczności takiego postępowania. Citrome [82] podał, że w 1994 r. wśród 8405 chorych hospitalizowanych z rozpoznaniem schizofrenii, leki normotymiczne dołączano u 2201 chorych, tj. u 26,2%, w tym u 13,2% lit, u 12,3% pochodne kwasu walproinowego. W roku 1998 leki normotymiczne przyjmowało dwa razy więcej chorych na schizofrenię. W grupie 4922 pacjentów stosowano je u 43,4%: pochodne kwasu walproinowego u 35% (średnia dawka dobową 1520 mg), lit u 11,3%, karbamazepinę u 3,5%, gabapentynę u 3,7% leczonych.

Często pochodne kwasu walproinowego są dołączane u chorych z zachowaniami

impulsywnymi, agresywnymi w psychozach, ale także w zaburzeniach spowodowanych organicznym uszkodzeniem o.u.n. [61, 75]. W monoterapii pochodne kwasu walproinowego w tych zaburzeniach nie są dostatecznie skuteczne. Są niekiedy stosowane u chorych z zaburzeniami lękowymi i uzależnieniem.

Sposób prowadzenia leczenia kwasem walproinowym

Przeciwwskazaniem do stosowania kwasu walproinowego są zaburzenia funkcji wątroby i układu krwiotwórczego, toteż przed rozpoczęciem leczenia należy zbadać leukocytozę, obraz krwi, płytki, parametry krzepnięcia, przeprowadzić próby czynnościowe wątroby. Należy pacjenta uprzedzić o możliwości wystąpienia objawów niepożądanych, takich jak senność, drżenia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, a także o ważnych objawach świadczących o nadwrażliwości na lek lub o zaburzeniach funkcji wątroby (np. łatwość występowania siniaków, wzdęcia, wysypka, żółtaczka, obrzęki). Zaburzenia przewodu pokarmowego, przyrost masy ciała, wypadanie włosów są najczęstszymi przyczynami rezygnacji z leku [83].

Wielu chorych dobrze znosi dawkę początkową 250 mg 2–3 x dziennie. Dawkę należy zwiększać stopniowo do takiej, przy której stężenie leku we krwi mieści się w granicach 50–125 mg/ml (do 1500 mg/dz). W czasie zwiększania dawek należy co 1–2 tyg. badać leukocyty, płytki i przeprowadzać próby wątrobowe, następnie po ustabilizowaniu dawki badanie to należy wykonywać co miesiąc przez 6 miesięcy, a później raz na pół roku [80].

Lek należy odstawiać stopniowo (o 250–300 mg/miesiąc).

Podsumowanie

Kwas walproinowy wywiera działanie przeciwmaniakalne u około połowy leczonych, a więc u mniejszego odsetka chorych niż lit, który przynosi poprawę u 60–90% leczonych. Działa jednak skuteczniej niż lit i karbamazepina w maniach w chorobie afektywnej dwubiegunowej z częstą zmianą faz (lit działa u 28% chorych tej grupy, karbamazepina u 30%, a kwas walproinowy u 64% leczonych), w maniach z dysforiami i zespołach mieszanych maniakalno-depresyjnych.

Wyniki kilku badań przemawiają za tym, że kwas walproinowy jest skuteczny u części chorych, u których nie działa lit ani karbamazepina.

Spośród leków normotymicznych jest najlepiej tolerowany przez pacjentów, najrzadziej samowolnie odstawiany.

Dotychczas nie przeprowadzono dłuższych niż rok badań kontrolowanych, toteż nie ma danych, które udowodniłyby skuteczność kwasu walproinowego w zapobieganiu nawrotom CHAD.

Jedynie badanie trwające przez rok nie wykazało różnicy nawrotów u chorych leczonych litem i kwasem walproinowym. Wskazuje jednak na lepsze działanie kwasu walproinowego na objawy subdepresyjne.

Nagłe przerwanie leczenia kwasem walproinowym, w odróżnieniu od zaprzestania brania litu, nie wiąże się z nasileniem ryzyka nawrotu zaburzeń. Przemawia to za wyborem kwasu walproinowego dla chorych nie współpracujących w leczeniu.

Tylko 10% farmakoterapii profilaktycznej w CHAD jest prowadzonych kwasem

walproinowym w monoterapii (częściej, bo w 18%, stosowany jest lit, w pozostałych przypadkach 2 leki, połowa chorych bierze równocześnie trzy leki normotymiczne). Wiele danych przemawia za tym, że kwas walproinowy dołączony do litu zwiększa odsetek popraw w lekoopornych maniach, nie wiadomo jednak, czy poprawia działanie zapobiegające nawrotom zaburzeń afektywnych.

Niezależnie od tego, jakie zespoły ekspertów ustalały zasady farmakoterapii w chorobie afektywnej dwubiegunowej, kwas walproinowy zajmuje w nich stałe miejsce, jeśli nie jako lek z wyboru, to co najmniej jako alternatywny lek, w stosunku do litu, w maniach w CHAD z częstą zmianą faz i w zespołach mieszanych maniakalno-depresyjnych oraz jako lek potencjalizujący działanie litu.

Spośród preparatów kwasu walproinowego najbezpieczniejszym, bowiem powodującym mniej objawów niepożądanych ze względu na wolniejsze wchłanianie, jest postać łączona soli sodowej i kwasu walproinowego (wśród preparatów kwasu walproinowego zarejestrowanych w Polsce formą tą jest Depakine-Chrono).

Summary

The paper presents the views on the use of valproate and its' derivatives in the treatment of mania and in the prophylactics of recurring bipolar affective disorder. The anti manic use of valproate has been confirmed in about half of those treated. Monotherapy of manic states with valproate brings about good results less frequently than with the use of lithium or neuroleptics. However in the treatment of mania, valproate is suggested equally frequent as lithium and carbamazepine, especially in the USA. This particularly concerns those ill in nonacute mania, mixed manic-depressive states, rapid cycling of manic as well as depressive phases – in these cases the results of treatment with valproate are best. Also in those where treatment with lithium proved ineffective, the addition of valproate can be of benefit. Valproate is also useful in the combined treatment with a neuroleptic. In the prevention of recurrence of bipolar affective disorder, the use of valproate seem to be not only equally effective as lithium, but also beneficial due to its' better tolerance. For the final outcome of the effectiveness of valproate in inhibiting recurrence, a study which would last longer than one year, would appear necessary.

Further studies are also necessary in order to confirm the effectiveness of valproate in schizoaffective psychoses, manic patients addicted to medications or alcohol, organic disorders of the CNS, or the elderly patients.

The more precise description of doses and the therapeutic concentration of the drug in the bloodstream in correlation with its' anti-manic and anti-recurrence action, seems to be necessary.

Ârëü'd'icëiâr' eçñëiñr' d'dë ël-líeç rôðleñcáiüó äáoó'd'ieñiüó írdórlíeé

Níaláeriéí

Â d'ráni d'dlánnraëliü írñi' uéí rëdiéi eçálnniüí áieçdlié' ír ñléó d'dcáiüiññë árëü'd'icëiâie eçñëiñü é í, d'dieçáiüüó d'dë ël-líeé ériçé é d'diöçëreñçéí d'löçäçäçdóüçó äáoó'd'ieñiüó rôðleñcáiüó írdórlíeé. D'diñcáiëriçëreüüí álëññacé ëlërdññâr d'ianáldcáliü á d'ieiacíí ñéó-flá ël-líüó áieüüüó. Èiñiñdrd'ë' árëü'd'icëiâie eçñëiñie ériçëreüüüó ñiññi' íeé d'dëiñcñ öidírcé d'çóëüñrñ d'íéí, -lé d'dcëliíicé eçñë' eçé ílédiéld'ñçëiâ. Íáirçé d'dcëliíicé á ël-líeé ériçé árëü'd'icëiâie eçñëiñü, 'äe' lññ', iníalíiü á NRR d'ieçriüüé írd'ráil ñ eçñéle é eçdárëçld'ëiñë. Ýñi iníñcññ' iníalíiü e áieüüüé ñ ílrñüüliüüéé ériç' eçé, d'dë ñelrriüó ñiññi' íe' ö ériçëreüüüí-áld'dlññcáiüó, ñ -rññüé eçëliíicé eç ôrç (ñ.í. rapid cycling) é ñi eçé d'dë ériç' ö, ñrç é áld'dlññc' ö, d'ieçieüüéó ö ñrçéó áieüüüó d'çóëüñrñ d'dcëliíicé' árëü'd'icëiâie eçñëiñü írcáiéíí d'ieicçñléüüü. N'rçéí ö áieüüüó, ö eñiñdüó eçñéé

ięręren' ilyooleńcaiuē. d'dēnīlacīlīēl' ārēūd'dīcīnāiē ēcneinū ēicīn d'īd'dfācñū ēl-lāiūē d'īcōēūnñ. Ārēūd'dīcīnār' ēcneinr' 'āē' lñn' d'dcāiāiē nřęcl' d'dē ēiēācīcīdīāiīūē ēl-līcē n' īlēdīēl'dñcēřēč. Ā d'dīōcēřęncēl' d'īōcācāiā āāōōd'īētnīūō rōōlēñcāiūō īrdōrīlīcē d'dcēlīlīēl' d'dīcāiāiūō ārēūd'dīcīnāiē ēcneinū. d'ī-ācācēiēō, īl' nřēuēi nřęcl' yōōlēñcāiī ēřę č nīēč ēcñč', īi č nřęcl' d'īēiēcñlēūiī ēřę č nīēč ēcñč' āācāō ēō-rlē nīēl'dfīnīūnnc ēlēřdnñār.

Āē' iānīiāiīūē iōlēc yōōlēñcāiīnnc d'd'rdmīr āē' d'dlāōd'dlēcālīē' d'īōcācāiā īlīāōiācēi d'dīālālīēl' d'dīāiācēūō āiēll' -lē āiā cñnēlāiāiāiē. Dīnēlāōtūēl' cñnēlāiāiāiē' nřęcl' īlīāōiācēū āē' d'īānāldcālīē' yōōlēñcāiīnnc ārēūd'dīcīnāiē ēcneinū d'dē rēcīfōōlēñcāiūō d'nēōiēřō, ō ēřīcēřēuīūō āiēūiūō, cřācñcēūō īn ēlēřdnñā cēč rēęiāiē' n' īdāiēc-līncēč d'īādīlēālīē' ēč ō.i.n. ā d'dlēiīiē āiēřdnñīl.

Nřęcl' īlīāōiācēūē iōcīn d'dcēřīnū āiēll' nī-iīl' īd'dlālēlīēl' āiē č ēřīōlīndfōcē nīl'dr'dlāñč-līncēiāi āiēālēnñāc' ēlēřdnñār ā ēdīāc, ēīddlēcđōtūčō n' d'dīñcāiēřīcēřēuīūē ālēnñācēlē, r' nřęcl' d'dīōcēřęncēl' d'īōcācāiā.

Valproinsäure in der Behandlung der affektiven zweipoligen Störungen

Zusammenfassung

In der Arbeit wurden die zeitgenössischen Ansichten zur Tauglichkeit der Valproinsäure und ihrer Derivate in der Behandlung von Manie und in der Prophylaxe der sich wiederholenden affektiven zweipoligen Störungen geschildert. Die Wirkung des Medikaments wurde bei ca. Hälfte der Behandelten bestätigt. Die Monotherapie mit der Valproinsäure bringt seltener gute Ergebnisse als die Anwendung von Lithium oder Neuroleptikum. Aber die Behandlung mit der Valproinsäure wird besonders in den USA empfohlen, gleich mit Lithium und Karbamasepin. Es betrifft besonders die Kranken mit nicht intensiven Manien, gemischten maniakalisch-depressiven Zuständen, mit häufigen Phasenveränderungen (sog. rapid cycling) sowohl in Manien als auch bei der Depression, denn bei diesen Kranken sind die Ergebnisse der Anwendung von Valproinsäure am besten. Auch bei den Kranken, bei denen Lithium unwirksam war, kann die Beifügung der Valproinsäure die Ergebnisse der Behandlung verbessern. Die Valproinsäure ist auch bei der kombinierten Behandlung mit Neuroleptikum nützlich. In den Rückanfällen der affektiven zweipoligen Krankheiten ist die Anwendung von Derivaten der Valproinsäure genauso wirksam wie die Anwendung von Lithiumsalz, es ist auch wegen der besseren Medikamententoleranz nützlich. Zur endgültigen Beurteilung der Wirksamkeit des Medikaments in der Vorbeugung der Rückanfälle ist es notwendig, die länger als ein Jahr dauernden Forschungen durchzuführen.

Notwendig sind auch weitere Forschungen zur Bestätigung der Wirksamkeit der Valproinsäure in den schizoaffektiven Psychosen, bei den von Medikamenten oder vom Alkohol abhängigen Kranken, mit organischen Verletzungen des zentralen Nervensystems, im hohen Alter.

Es ist auch notwendig, die genauere Dosis und Konzentration des Medikaments im Blut anzugeben, die mit der antimaniakalischen Wirkung und gegen Rückanfällen zusammenhängen.

Le valproate dans la thérapie des troubles affectifs bipolaires

Résumé

L'auteur présente les conceptions les plus récentes concernant l'efficacité de valproate et de ses dérivées dans le traitement de la manie et dans la prophylaxie des troubles affectifs bipolaires persistants. Cette efficacité se manifeste chez la moitié des malades souffrant de la manie. La monothérapie de valproate est moins effective que le lithium ou les neuroleptiques. Pourtant aux Etats-Unis la thérapie de valproate est aussi conseillé que celle de lithium et de carbamazepine surtout dans les manies faibles, mixtes (manie-dépression), avec les phases qui changent très vite (rapid cycling), dépressions, car dans ces cas l'efficacité de valproate est

la meilleure. Dans les cas où le lithium ne donne pas de bons résultats la thérapie combinée – lithium+valproate devient plus efficace; il en de même dans la combinaison avec les neuroleptiques. Dans la prophylaxie des troubles affectifs bipolaires les dérivées de valproate sont plus efficaces que le lithium et en plus elles sont bien tolérées. Pourtant pour pouvoir estimer définitivement l'efficacité de ce médicament dans la prophylaxie il faut encore continuer les recherches à la longue. Il en de même dans les psychoses schizo-affectives, manies liées avec l'alcoolisme ou l'autre dépendance, lésions organiques du système nerveux, âge avancé. Il faut aussi préciser plus les doses thérapeutiques et la concentration des médicaments pour la prophylaxie.

Písmiennictwo

1. Bowden CL. *Role of newer medications for bipolar disorder*. J. Clin. Psychopharmacol. 1996; 16 (supl. 1): 48S–55.
2. Zarate CA jr, Tohen M, Naredran R, Tomassini EC, McDonald J, Sederer M, Madrid AR. *The adverse effect profile and efficacy of divalproex sodium compared with valproic acid: a pharmacoepidemiological study*. J. Clin. Psychiatry 1999; 60, 4: 232–236.
3. Brennan M.JW, Sandyk R, Borsook D. *Use of sodium valproate in the management of affective disorders: basic and clinical aspects*. W: Emrich HM, Okuma T, Muller AA, red. *Anticonvulsants in affective disorders*. Amsterdam: Excerpta Medica 1984; 56–65.
4. Biggs CS, Pearce BR, Fowler LJ, Whitton PS. *Regional effects of sodium valproate on extracellular concentrations of 5-hydroxy-tryptamine, dopamine, and their metabolites in the rat brain: an in vivo microdialysis study*. J. Neurochem. 1992; 59: 1702–1798.
5. Janicak PG. *The relevance of clinical pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring: anti-convulsant mood stabilizers and antipsychotics*. J. Clin. Psychiatry 1993; 54 (supl. 9), 35–41.
6. Tohen M, Castillo J, Pope HG jr. *Concomitant use of valproate and carbamazepine in bipolar and schizoaffective disorders*. J. Clin. Psychopharmacol. 1994; 14: 67–70.
7. Dreifuss FE, Langer DH, Moline KA, i in. *Valproic acid hepatic fatalities. II US experience since 1984*. Neurol. 1989; 39: 201–207.
8. Hurd RW, Wilder BJ. *Free radical scavenger deficiency and valproic acid*. W: Levy R, Pery J.K. (red.): *Idiosyncratic reactions to valproate: clinical risk patterns and metabolism of toxicity*. New York: Raven Press; 1991, s. 89–95.
9. Suppes T, Habermacher E, Potter W. *Bipolar disorder*. W: Fawcett J, Stein DJ i Jobson KO, red. *Textbook of treatment algorithms in psychopharmacology*. Wiley & Sons; 1999, s. 59–66.
10. Shiloh R, Nutt D, Weizman A. *Atlas of psychiatric pharmacotherapy*. London: Dunitz; 2000.
11. Montgomery S. *Guidelines for the management of bipolar disorder. Management of bipolar disorder in the third millenium*, Paryż 20.6.2000.
12. Sachs GS, Printz DJ, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP. *The expert consensus guideline series. A postgraduate medicine special report 2000*; 1–104.
13. Licht RW. *Typical and atypical antipsychotics in bipolar disorder*. Acta Neuropsychiatr. 2000; 12: 115–119.
14. Pużyński S, Kalinowski A, Kiejna A, i in. *Standardy i algorytmy postępowania terapeutycznego w zaburzeniach afektywnych*. Farmakoter. Psychiatr. Neurol. 1998; 2: 15–27.
15. Licht RW. *Drug treatment of mania: a critical review*. Acta Psychiatr. Scand. 1998; 97: 387–397.
16. Garfinkel PE, Stancer HC, Persad E. *A comparison of haloperidol, lithium carbonate and their combination in the treatment of mania*. J. Affect. Dis. 1980; 2: 279–288.
17. Shopsin B, Gershon S, Thompson H, i in. *Psychoactive drugs in mania: a controlled comparison of lithium carbonate, chlorpromazine, and haloperidol*. Arch. Gen. Psychiatry 1975; 32: 34–42.

18. Johnson G, Gershon S, Burdock EI, Floyd A, Hekiman L. *Comparative effects of lithium and chlorpromazine in the treatment of acute manic states*. Brit. J. Psychiatry 1971; 119: 267–276.
19. Lenox RH, Newhouse PA, Creelman WL i in. *Adjunctive treatment of manic agitation with lorazepam versus haloperidol: a double-blind study*. J. Clin. Psychiatry 1992; 53: 47–52.
20. Platman SR. *A comparison of lithium carbonate and chlorpromazine in mania*. Am. J. Psychiatry 1970; 127: 351–353.
21. Prien RF, Caffey EM jr, Klett CJ. *Comparison of lithium carbonate and chlorpromazine in the treatment of mania*. Arch. Gen. Psychiatry 1972; 26: 146–153.
22. Johnstone EC, Crow TJ, Fritii CD, Owens DGC. *The Northwick park „functional” psychosis study: diagnosis and treatment response*. Lancet 1988; 2: 119–125.
23. Spring G, Schweid D, Gray C, Steinberg J, Horwitz M. *A double-blind comparison of lithium and chlorpromazine in the treatment of manic states*. Am. J. Psychiatry 1970; 126: 1306–1310.
24. Takahashi R, Sakuma A, Itoh H, Kurihara M. *Comparison of efficacy of lithium carbonate and chlorpromazine in mania. Report of collaborative study group on treatment of mania in Japan*. Arch. Gen. Psychiatry 1975; 32: 1310–1318.
25. Janicak PG, Newman RH, Davis JM. *Advances in the treatment of manic and related disorders: a reappraisal*. Psychiatr. Ann. 1992; 22: 92–103.
26. McElroy S, Keck PE jr, Stanton SP, Tugrul KC, Bennett JA, Strakowski SM. *Oral loading of divalproex versus haloperidol in the treatment of acute psychotic mania*. J. Clin. Psychiatry 1996; 57: 142–146.
27. McElroy SL, Keck PE, Turgul KC, Bennet JA. *Valproate as a loading treatment in acute mania*. Neuropsychobiol. 1993; 27: 146–149.
28. Keck PE, McElroy SL. *Outcome in the pharmacologic treatment of bipolar disoredr*. J. Clin. Psychopharmacol. 1996; 16 (supl. 1): 15–23.
29. Licht RW, Gouliav G, Vestergaard P, Frydenberg M. *Generalisability of results from randomised drug trials. A trial on antimanic treatment*. Brit. J. Psychiatry 1997; 170: 264–267.
30. Cookson J, Solvestone T, Wells H. *Double-blind comparative clinical trial of pimozide and chlorpromazine on mania*. Acta Psychiatr. Scand. 1981; 64: 381–397.
31. Barbini B, Scherillo P, Benedetti F. *Response to clozapine in acute mania is more rapid than that of chlorpromazine*. Int. Clin. Psychopharmacol. 1997; 12: 109–112.
32. Calabrese JR, Kimmel SE, Wayshville MJ i in. *Clozapine for treatment refractory mania*. Am. J. Psychiatry 1996; 153: 759–764.
33. Ahlfors UG, Baastrup PC, Dencker SJ i in. *Flupenthixol decanoate in recurrent manic-depressive illness: a comparison with lithium*. Acta Psychiatr. Scand. 1981; 64: 226–237.
34. Gouliav G, Licht RW, Vestergaard P, Merinder L, Lund H, Bjerre L. *Treatment of manic episodes: zuclopenthixol and clonazepam versus lithium and clonazepam*. Acta Psychiatr. Scand. 1996; 93: 119–124.
35. Sernyak MJ, Griffen RA, Johnson RM i in. *Neuroleptic exposure following inpatient treatment of acute mania with lithium and neuroleptic*. Am. J. Psychiatry 1994; 151: 133–135.
36. Müller-Oerlinghausen B, Retzow A, Henn FA, Giedke H, Walden J. *Valproate as an adjunct to neuroleptic medication for the treatment of acute episodes of mania: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study*. J. Clin. Psychopharmacol. 2000; 2: 195–203.
37. Bowden CL, Brugger AM, Swan AC i in. *Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania*. JAMA 1994; 271: 918–924.
38. Emrich HM, von Zerssen D, Kissling W i in. *Therapeutic effect of valproate in mania*. Am. J. Psychiatry 1981; 138–256.
39. Freeman TW, Clothier JL, Pazzaglia P, Lasem MD, Swann AC. *A double-blind comparison of valproate and lithium in the treatment of acute mania*. Am. J. Psychiatry 1992; 149: 108–111.

40. Pope HG jr, McElroy SL, Keck PE, Hudson JI. *Valproate in the treatment of acute mania: a placebo-controlled study*. Arch. Gen. Psychiatry 1991; 48: 62–68.
41. Bowden CL. *The clinical efficacy of divalproex in the treatment of affective disorders*. Rev. Contemp. Pharmacother. 1995; 6: 557–571.
42. Swann AC. *Mixed or dysphoric manic states: psychopathology and treatment*. J. Clin. Psychiatry 1995; 56 (supl. 3): 6–10.
43. Bowden CL, Swann AC, Calabrese JR i in. *Maintenance clinical trials in bipolar disorder: design implications of the divalproex-placebo study*. Psychopharmacol. Bull. 1997; 33: 693–699.
44. Calabrese JR, Woysville MJ, Kimmel SE, Rapport DJ. *Mixed states and bipolar rapid cycling and their treatment with divalproex sodium*. Psychiatr. Ann. Clin. 1993; 70–78.
45. McElroy SL, Pope HG, Keck PE, Hudson JI. *Treatment of psychiatric disorders with valproate: a series of 73 cases*. Psychiatr. Psychobiol. 1988; 3: 81–85.
46. McElroy SL, Keck PE, Pope HG. *Sodium valproate: its use in primary psychiatric disorders*. J. Clin. Psychopharmacol. 1987; 7: 16–24.
47. Steffens D, Krishnan KRR. *Decision model for the acute treatment of mania*. Depr. Anx. 1996/1997; 4: 289–293.
48. *American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder*. Am. J. Psychiatry 1994; supl. 151: 12.
49. Prien RF, Gelenberg AJ. *Alternatives to lithium for preventive treatment of bipolar disorder*. Am. J. Psychiatry 1989; 146: 840–848.
50. Mirchandani IC, Young RC. *Management of mania in the elderly: an update*. Ann. Clin. Psychiatry 1993; 5: 67–77.
51. McFarland BH, Miller MR, Straumfjörd AA. *Valproate use in the older manic patient*. J. Clin. Psychiatry 1990; 51: 479–481.
52. Stoll AL, Locke CA, Vuckovic A, Mayer PV. *Lithium-associated cognitive and functional deficits reduced by a switch to divalproex sodium: a case series*. J. Clin. Psychiatry 1996; 57: 356–359.
53. Brady KT, Sonne SC, Anton R, Ballenger JC. *Valproate in the treatment of acute bipolar affective episodes complicated by substance abuse; a pilot study*. J. Clin. Psychiatry 1995; 56: 118–121.
54. Karas BJ, Wilder BJ, Hammond EJ, Baumann EW. *Treatment of valproate tremors*. Neurol. 1983; 33: 1380–1382.
55. Calabrese JR, Bowden C, Woysville MJ. *Lithium and the anticonvulsants in the treatment of bipolar disorder*. W: Bloom FE i Kupfer DJ red. *Psychopharmacology, the fourth generation on progress*. New York: Raven Press; 1995; s. 1099–1111.
56. Calabrese JR, Delucchi GA. *Spectrum of efficacy of valproate in 55 patients with rapid-cycling bipolar disorder*. Am. J. Psychiatry 1990; 147: 431–434.
57. Lambert PA, Venaud G. *Comparative study of valpromide versus Li in treatment of affective disorders*. Nerv. 1992; 5 (2): 57–67.
58. Davis LL, Kabel D, Patel D i in. *Valproate as an antidepressant in major depressive disorder*. Psychopharmacol. Bull. 1996; 32: 647–652.
59. Bauer MS, Callahan AM, Jampala C, Petty F. *Clinical practice guidelines for bipolar disorder from the department of veterans affairs*. J. Clin. Psychiatry 1999; 60, 1: 9–21.
60. Calabrese JR, Woysville MJ. *A medication algorithm for treatment of bipolar rapid cycling?* J. Clin. Psychiatry 1995; 56 (supl. 3): 11–18.
61. Davis LL, Ryan W, Adinoff B, Petty F. *Comprehensive review of the psychiatric uses of valproate*. J. Clin. Psychopharmacol. 2000; 1–17.
62. Maj N, Pirozzi R, Magliano L, Bartoli L. *Long-term outcome of lithium prophylaxis in bipolar disorder: a 5 year perspective study of 402 patients at a lithium clinic*. Am. J. Psychiatry 1998;

- 155: 30–35.
63. Silverstone T, McPherson H, Hunt N, Romans S. *How effective is lithium in the prevention of relapse in bipolar disorder? A prospective naturalistic follow-up study.* Austr. N. Z. J. Psychiatry 1998; 32: 61–68.
 64. Kulhara P, Basu D, Mattoo SK, Sharan P, Chopra R. *Lithium prophylaxis of recurrent bipolar affective disorder: long-term outcome and its psychosocial correlates.* Affect. Disord. 1999; 54: 87–96.
 65. Johnson RE, Farland BH. *Lithium use and discontinuation in a health maintenance organization.* Am. J. Psychiatry 1996; 153: 993–1000.
 66. Goodwin GM. *Lithium revised. A reply.* Brit. J. Psychiatry 1995; 167: 573–574.
 67. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL i in. *A randomised, placebo-controlled 12 month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder.* Arch. Gen. Psychiatry 2000; 57: 481–489.
 68. Lambert PA. *Acute and prophylactic therapies of patients with affective disorders using valpromide.* W: Emrich HM, Okuma T, Müller AA red. *Anticonvulsants in affective disorders.* Amsterdam: Excerpta Medica; 1984, s. 33–44.
 69. Baldessarini RJ, Tondo L, Viguera AC. *Effects of discontinuing lithium maintenance treatment.* Bipolar Dis. 1999; 1: 17–24.
 70. Baldessarini RJ, Tondo L, Floois G i in. *Latency and episodes before starting treatment, and response to lithium maintenance in bipolar –I and II disorders.* Bipolar Dis. 1999; 2: 91–97.
 71. Baldessarini RJ, Tohen M, Tondo L. *Maintenance treatment in bipolar disorder.* Arch. Gen. Psychiatry 2000; 57: 490–492.
 72. Dunner DL, Patrick V, Fieve RR. *Rapid cycling manic depressive patients.* Compr. Psychiatry 1977; 18: 561–566.
 73. Kukopulos A, Reginaldi D, Laddomada P i in. *Course of the manic depressive cycle and changes caused by treatments.* Pharmacopsychiatr. Neuropsychopharmacol 1980; 13: 156–167.
 74. Calabrese JR, Woyshville MJ, Kimmel SE, Rapport DJ. *Predictors of valproate response in bipolar rapid cycling.* J. Clin. Psychopharmacol. 1993; 13: 280–283.
 75. Bowden CL. *The use of mood stabilizers in the treatment of psychiatric disorders.* J. Clin. Psychiatry 1999; 60 (supl. 5): 3–4.
 76. Emrich HM, Dose M, von Zerssen D. *Action of sodium-valproate and oxcarbamazepine in patients with affective disorders.* W: Emrich HM, Okuma T, Müller AA, red. *Anticonvulsants in affective disorders.* Amsterdam: Elsevier Since Publishers B.V.: 1984, s. 45–55.
 77. Solomon DA, Keitner GI, Miller IW, Shea MT, Keller MB. *Course of illness and maintenance treatments for patients with bipolar disorder.* J. Clin. Psychiatry 1995; 56 (1): 5–13.
 78. Guscott R, Taylor L. *Lithium prophylaxis in reccurent affective illness: how far have we come?* Psychopharmacol. Bull. 1994; 30: 27–37.
 79. Denicoff KD, Smith-Jackson EE, Disney ER, Ali SO, Leverich GS, Post RM. *Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine, and the combination in bipolar disorder.* J. Clin. Psychiatry 1997; 58: 470–478.
 80. Sachs GS. *Bipolar mood disorder: practical strategies for acute and maintenance phase treatment.* J. Clin. Psychopharmacol. 1996; 2, supl. 1: 32–46.
 81. Suppes T, Calabrese J, Mitchell P i in. *Algorithms for the treatment of bipolar manic depressive illness.* Psychopharmacol. Bull. 1995; 31, 3: 469–474.
 82. Citrome LL. *Adjunctive valproate in schizophrenia.* APA Annual Meeting 2000, Chicago (abstrakt).
 83. Davidson DLW. *A review of the side-effects of sodium valproate.* Brit. J. Clin.Pract. (supl.) 1983; 27: 79–85.

Otrzymano: 7.08.2000
Zrecenzowano: 7.09.2000
Przyjęto do druku: 3.10.2001

Adres: Samodzielna Pracownia Farmakoterapii
Instytutu Psychiatrii i Neurologii
02-957 Warszawa, ul. Sobieskiego 1/9

