

# Właściwości farmakologiczne kwasu walproinowego i jego zastosowanie w leczeniu padaczki

## Pharmacological properties of valproic acid and its use in the treatment of epilepsy

Patrycja Jesionkowska<sup>1,2</sup>, Łukasz Rezler<sup>1,2</sup>, dr n. farm. Monika Zielińska-Pisklak<sup>3</sup>, dr n. farm. Łukasz Szeleszczuk<sup>4</sup>, dr hab. n. farm. Dariusz Pisklak<sup>4</sup>, dr hab. n. farm. Marcin Sobczak<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Studenckie Koło Naukowe „Spectrum” przy Katedrze Chemii Analitycznej i Biomateriałów

<sup>2</sup> Studenckie Koło Naukowe „Free Radicals” przy Zakładzie Chemii Fizycznej

<sup>3</sup> Zakład Chemii Biomateriałów, Katedra Chemii Analitycznej i Biomateriałów, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>4</sup> Zakład Chemii Fizycznej, Katedra Farmacji Fizycznej i Bioanalizy, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

■ **Słowa kluczowe:** padaczka, napad padaczkowy, kwas walproinowy. **Streszczenie:** Padaczka jest przewlekłym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego (OUN), którego głównym objawem są nawracające napady padaczkowe. Napady padaczkowe dzielimy na częściowe (ogniskowe), ograniczające się do określonego obszaru w mózgu, oraz uogólnione, w których wyładowania bioelektryczne obejmują obie półkule. Właściwe rozpoznanie typu napadów padaczkowych lub określonego zespołu padaczkowego warunkuje skuteczność terapii. Leki stosowane w leczeniu epilepsji dobiera się na podstawie rodzaju napadów padaczkowych występujących u danego pacjenta. W niniejszym artykule przedstawiono klasyfikację napadów padaczkowych, podział substancji leczniczych stosowanych w omawianej jednostce chorobowej, ze szczególnym uwzględnieniem kwasu walproinowego, będącego lekiem pierwszego rzutu w napadach padaczkowych zarówno częściowych, jak i uogólnionych. Scharakteryzowano właściwości, mechanizm działania, a także efekty uboczne i interakcje kwasu walproinowego oraz jego soli, tj. walproinianu sodu i magnezu, z innymi lekami przeciwpadaczkowymi.

■ **Keywords:** epilepsy, epileptic seizure, valproic acid. **Abstract:** Epilepsy is a chronic disorder of the central nervous system (CNS), the main symptom of which is recurrent epileptic seizures. Epileptic seizures are divided into partial (localized, focal), limited to a specific area in the brain and generalized, in which bioelectrical discharges cover the entire brain. Proper recognition of the type of epileptic seizures or specific epilepsy syndrome determines the effectiveness of therapy. Drugs used to treat epilepsy are selected based on the type of seizures present in a given patient. This article presents the classification of epileptic seizures, the division of therapeutic substances used in this disease with particular emphasis on valproic acid, that is the first-line drug used in both partial and generalized epileptic seizures. The properties, mechanism of action, as well as side effects and interactions of valproic acid and its salts, i.e. sodium and magnesium valproate with other antiepileptic drugs have been characterized.

## ■ Wprowadzenie

Epilepsja (padaczka, ang. *epilepsy*) jest przewlekłą chorobą neurologiczną, charakteryzującą się występowaniem napadów padaczkowych, które można określić jako napady drgawkowe (60% przypadków) lub napady bezdrgawkowe (40%). Wspomniana jednostka chorobowa jest schorzeniem dość powszechnym; szacuje się, że cierpi na nią ok. 1% populacji (65 mln osób na świecie) [1,2]. Napady padaczkowe są wynikiem nadmiernej, nieprawidłowej aktywności komórek nerwowych kory mózgu; powsta-

wa jest schorzeniem dość powszechnym; szacuje się, że cierpi na nią ok. 1% populacji (65 mln osób na świecie) [1,2]. Napady padaczkowe są wynikiem nadmiernej, nieprawidłowej aktywności komórek nerwowych kory mózgu; powsta-

ją w następstwie czasowej dysfunkcji neuronów, polegającej na nieprawidłowych synchronicznych wyładowaniach, a efekt kliniczny jest zależny od funkcji neuronów obszaru objętego schorzeniem [3,4].

Padaczka jest schorzeniem o bardzo zróżnicowanych objawach, którego diagnoza opiera się na podstawie opisu napadu, okoliczności jego wystąpienia oraz badania czynności bioelektrycznej mózgu (elektroencefalografia, EEG) [4]. Do cech charakteryzujących napad padaczkowy wg Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej (ang. *International League Against Epilepsy*, ILAE) należą: nagły przebieg (pojawienie i ustąpienie objawów), częstotliwość występowania (dwa lub więcej napadów nieposiadających wyraźnej przyczyny, występujących w odstępie powyżej 24 godzin), rozpoznanie zespołu padaczkowego (na podstawie obrazu klinicznego, elektroencefalografii i innych badań pomocniczych) [5].

Napady padaczkowe dzielimy na:

- napady częściowe – ograniczające się do określonego obszaru w mózgu (syn. ogniskowe);
- napady uogólnione, w których wyładowania bioelektryczne obejmują cały mózg [6].

Wspomniana klasyfikacja jest jednak dość skomplikowana i w zasadzie umowna, tzn. napady częściowe mogą przechodzić w napady uogólnione, natomiast w przypadku napadów uogólnionych większość autorów jest zgodna, iż muszą mieć one ognisko pierwotne [7]; różnica polega na tym, iż w odróżnieniu od napadów częściowych rozwijają się w sieci, która obejmuje od początku obie półkule mózgu [8].

Wśród napadów częściowych wyróżniamy: **napady częściowe proste** – występujące bez zaburzeń świadomości, objawiające się, np. drętwieniem lub mrowieniem różnych części ciała, zaburzeniami ruchu, mowy; **napady częściowe złożone** – z częściowymi zaburzeniami świadomości (zaburzenia wzroku, słuchu, orientacji przestrzennej); **napady częściowe wtórnie uogólnione** – następujące na skutek roz-

szerzenia wyładowań na obszar całego mózgu, z występującą utratą świadomości oraz drgawkami [9].

Z kolei napady uogólnione pierwotne, czyli takie, w których od samego początku trudno jest zlokalizować ognisko padaczkowe, dzielimy na: **napady nieświadomości** (krótkotrwały zanik świadomości, chwilowe sztywnienia ciała); **napady miokloniczne** (bardzo krótkie i silne skurcze mięśni); **napady kloniczne** (uogólnione drgawki całego ciała); **napady toniczne** (silny skurcz mięśni całego ciała, bardzo często z odgięciem głowy do tyłu, wyprostem i uniesieniem kończyn), **napady atoniczne** (nagły zanik napięcia mięśniowego) oraz **napady toniczno-kloniczne** (utrata świadomości/przytomności, skurcz mięśni ciała, szcękocisk, czasem ślinotok) [10]. Napady padaczkowe są często bardzo zróżnicowane i trudne do zdiagnozowania; warto pamiętać, iż nie każde zaburzenie świadomości czy napady drgawkowe spowodowane są padaczką [11].

Właściwe rozpoznanie typu napadów padaczkowych lub określonego zespołu padaczkowego warunkuje skuteczność terapii. Niestety, padaczkę cechuje długoterminowe ryzyko nawrotów, z tego względu ważnym kryterium do oceny stanu pacjenta i skuteczności leczenia jest czas trwania remisji objawów choroby. Za minimalny czas remisji uznaje się 12 miesięcy lub 3-krotność odstępu międzypadkowego w okresie sprzed rozpoczęcia leczenia. Mimo rozwoju farmakoterapii padaczki nadal u 20–30% chorych nie występuje reakcja na leczenie, co jest określane jako lekooporność [12].

## ■ Leki przeciwpadaczkowe

Leki stosowane w leczeniu padaczki zasadniczo dzieli się na dwie grupy wg mechanizmu ich działania. Wyróżniamy tu leki stabilizujące potencjał błon komórkowych neuronów, które w ten sposób hamują propagację patologicznych wyładowań bioelektrycznych oraz substancje, które przywracają równowagę pomiędzy neuroprzekaznikami pobudzającymi i hamującymi [13,14,15].

Innym kryterium podziału jest budowa chemiczna, która przekłada się pośrednio również na mechanizm działania przeciwpileptycznego. Można tu wyodrębnić: blokujące kanały sodowe pochodne mocznika (np. fenytoina) i pochodne di-benzoazepiny (np. karbamazepina, oksykarmazepina), a także działające agonistycznie na swoiste receptory pochodne benzodiazepiny (np. diazepam, klonazepam, nitrazepam, klobazam), blokujące kanały wapniowe imidy (np. etosuksymid), analogi GABA (np. wigabatryna, gabapentyna, pregabalina) oraz pochodną fruktopiranozy (topiramata), pochodną triazyny (lamotrygina), pochodną 2-pirolidonu (lewetyracetam), a także niektóre barbiturany (np. fenobarbital) i pochodne kwasu walerianowego (np. kwas walproinowy) [16].

Stosowany bywa również często podział na leki pierwszego, drugiego rzutu i pozostałe stosowane wówczas, gdy podawanie leków z dwóch pierwszych grup nie przynosi oczekiwanych rezultatów. Do **leków pierwszego wyboru** należą: karbamazepina, lamotrygina, okskarmazepina, kwas walproinowy, topiramata.

Do grupy **leków drugiego rzutu** zaliczamy natomiast: klobazam, gabapentynę, lewetyracetam, fenytoinę, tiagabinę, pregabalinę.

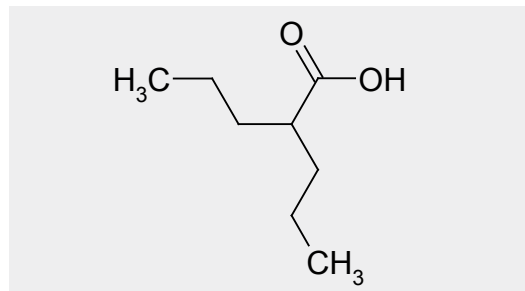
Pozostałe substancje lecznicze stosowane przeciwpadaczkowo to: acetazolamid, klonazepam, fenobarbital, prymidon [17,18].

Najczęściej dobór leku opiera się na podstawie rodzaju napadów padaczkowych występujących u pacjenta. Substancje lecznicze stosowane

w w poszczególnych rodzajach napadów padaczkowych przedstawiono w tab. 1.

### Kwas walproinowy i jego pochodne

Kwas walproinowy (kwas 2-propylopentanowy, VPA, rys. 1) jest prostym związkiem organicznym z grupy kwasów karboksylowych. Stosowany jest we wszystkich postaciach padaczki. VPA jako jeden z niewielu leków przeciwpadaczkowych ma szeroki zakres działania, hamuje zarówno napady częściowe, jak i uogólnione, dlatego jest lekiem pierwszego wyboru w monoterapii omawianej choroby [19]. Podobne działanie do VPA wykazują walproinian sodu (ang. *sodium valproate*) oraz walproinian magnezu (ang. *magnesium valproate*), które są lepiej rozpuszczalne w wodzie, co ułatwia ich stosowanie jako leki przeciwpadaczkowe [20].



Rysunek 1. Kwas walproinowy

### Właściwości i mechanizm działania

VPA jest rozgałęzioną pochodną kwasu walerianowego. Omawiana substancja lecznicza szybko wchłania się z jelita cienkiego, po doustnym poda-

Tabela 1. Substancje lecznicze stosowane w poszczególnych rodzajach napadów padaczkowych [12]

Rodzaje napadów padaczkowych	Stosowane substancje lecznicze
Napady częściowe proste i złożone oraz wtórnie uogólnione	karbamazepina, lamotrygina, topiramata, lewetyracetam, okskarmazepina, pregabalina, <b>kwas walproinowy</b> , gabapentyna, fenytoina, prymidon, fenobarbital
Pierwotne napady nieświadomości	<b>kwas walproinowy</b> , lamotrygina, etosuksymid
Pierwotne napady miokloniczne	<b>kwas walproinowy</b> , klonazepam, lewetyracetam
Pierwotne napady toniczne	<b>kwas walproinowy</b> , klonazepam
Pierwotne napady uogólnione toniczno-kloniczne	<b>kwas walproinowy</b> , lamotrygina, topiramata, lewetyracetam, karbamazepina, okskarmazepina, fenytoina

niu uzyskuje maksymalne stężenie już po 1-4 godzinach. Biodostępność VPA wynosi 100%, co oznacza, że całość podanej dawki leku dostaje się do krążenia ogólnego [21,22,23]. Kwas walproinowy jest metabolizowany w wątrobie. Wydalany jest przez nerki pod postacią dwóch głównych metabolitów: kwasu 2-propylo-3-ketopentanowego i kwasu 2-propylo-3-hydroksypentanowego.

Mechanizm działania VPA nie został do końca poznany. Wyróżnia się kilka prawdopodobnych mechanizmów działania omawianej substancji leczniczej. Pierwszy z nich związany jest z blokowaniem zależnych od potencjału kanałów sodowych (ang. *voltage-gated sodium channels*, VGSCs) [24]; VPA działa na wolno inaktywujące się kanały sodowe, w warunkach przedłużonej depolaryzacji występującej przy wyładowaniach padaczkowych. Przedłuża stan inaktywacji, zapobiegając przechodzeniu kanałów sodowych ze stanu nieaktywnego do stanu aktywnego, przez co hamuje propagację wyładowań w OUN [25]. Drugi prawdopodobny mechanizm działania VPA to hamowanie aktywności enzymu, który jest zaangażowany w metabolizm kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego (ang.  *$\gamma$ -aminobutyric acid*, GABA) – transaminazy GABA (ang. *GABA-transaminase*) oraz hamowanie wychwytu zwrotnego GABA, co prowadzi do zwiększenia ilości GABA w mózgu. Zwiększenie stężenia GABA w OUN sprzyja wyciszeniu spontanicznej aktywności elektrycznej neuronów odpowiedzialnej najprawdopodobniej za wystąpienie napadów drgawkowych [25,26].

### **Klasyfikacja ATC**

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ang. *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*, ATC) VPA należy do grupy anatomicznej N, czyli substancji leczniczych działających na ośrodkowy układ nerwowy. Numer 03 określa podgrupę terapeutyczną – leki przeciw-drgawkowe. Symbol AG oznacza przynależność do podgrupy pochodnych kwasów tłuszczowych. Do grupy N03AG oprócz VPA należą jeszcze przedstawione w tab. 2: walpromid, kwas aminomasłowy, wigabatryna, progabid, tiagabina [27].

Wszystkie preparaty przeciwpadaczkowe zawierające VPA lub jego pochodne wpisane do Rejestru Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej zaliczane są do leków wydawanych na receptę (Rx). VPA oraz jego pochodne są dostępne w wielu formach oraz dawkach w celu dostosowania do potrzeb indywidualnej terapii pacjenta (tab. 3).

### **Działania niepożądane**

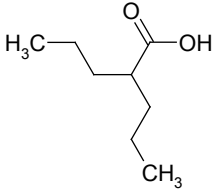
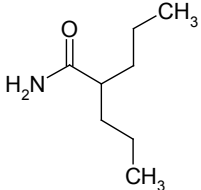
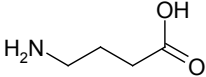
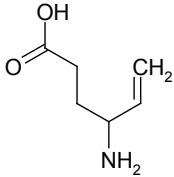
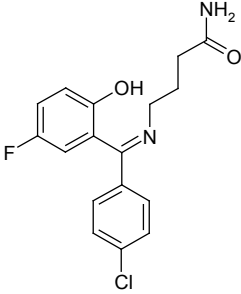
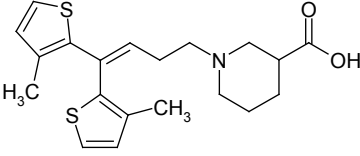
VPA może powodować różne skutki uboczne zależne od przyjmowanej dawki. Leczenie chorych na padaczkę danym lekiem może wiązać się z zaburzeniami układu pokarmowego, tj.: zwiększeniem masy ciała, biegunką, uszkodzeniem wątroby. Powszechnie u pacjentów występują nudności, senność, a rzadziej drżenie rąk oraz hiperinsulinemia. Mogą pojawić się również działania niepożądane ze strony układu krwionośnego, tj.: trombocytopenia czy neutropenia. Stosowanie VPA może prowadzić także do nieregularnego miesiączkowania oraz do wystąpienia policystyczności jajników (PCOS, ang. *polycystic ovary syndrome*). U dzieci oraz młodzieży częściej niż u osób dorosłych może prowadzić również do niedoczynności tarczycy [29,30,31,32].

Wykazano też związek między terapią VPA a występowaniem stresu oksydacyjnego i działaniem hepatotoksycznym. Okazało się, iż VPA powoduje obniżenie poziomu glutationu, co może skutkować uszkodzeniem mitochondriów hepatocytów [33]. Z tego względu szczególną ostrożność należy zachować w przypadku pacjentów z chorobami wątroby oraz trzustki [30].

### **Stosowanie VPA podczas ciąży oraz laktacji**

Według klasyfikacji FDA, VPA należy do kategorii D, co oznacza, że istnieją badania potwierdzające niekorzystne działanie omawianego leku na płód. Mimo przynależności do wspomnianej kategorii, VPA stosuje się podczas ciąży, gdy korzyści terapii przewyższają skutki uboczne. W czasie ciąży ryzyko spowodowane stosowaniem leków przeciwpadaczkowych dla płodu wynika z podwyższo-

Tabela 2. Leki należące do N03AG według klasyfikacji ATC

Klasyfikacja ATC	Wzór substancji
N03AG01	 <p>Kwas walproinowy</p>
N03AG02	 <p>Walpromid</p>
N03AG03	 <p>Kwas aminomasłowy</p>
N03AG04	 <p>Wigabatryna</p>
N03AG05	 <p>Progabid</p>
N03AG6	 <p>Tiagabina</p>

**Tabela 3.** Produkty lecznicze zawierające VPA oraz jego pochodne zarejestrowane w Polsce [28]

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Postać leku	Dawka leku	Producent
Kwas walproinowy	Convulex	Kapsułki miękkie	150 mg, 300 mg, 500 mg	G.L. Pharma
Walproinian sodu	Depakine	Syrop	288,2 mg/5 ml	Sanofi Aventis
Walproinian sodu	Depakine Chrono	Tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu	300 mg, 500 mg	Sanofi Aventis
Walproinian sodu	Depakine Chronosphere	Granulat o przedłużonym uwalnianiu	500 mg, 750 mg, 1000 mg	Sanofi Aventis
Walproinian magnezu	Absenor	Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu	300 mg, 500 mg	Orion Corporation
Walproinian sodu	ValproLEK	Tabletki o przedłużonym uwalnianiu	300 mg, 500 mg	Sandoz
Walproinian sodu	Convival chrono	Tabletki o przedłużonym uwalnianiu	500 mg	G.L. Pharma
Walproinian magnezu	Dipromal	Tabletki powlekane	200 mg	VP Valeant

nego ryzyka poważnych wad wrodzonych, m.in. płodowego zespołu walproinianowego (ang. *fetal valproate syndrome*, FVS), przy czym brak stosowania leków przeciwpileptycznych powoduje utratę kontroli nad napadami padaczkowymi i nie jest wskazane. Podczas leczenia VPA można wdrożyć szereg środków mających na celu zminimalizowanie ryzyka wystąpienia wad płodu. Należą do nich: stosowanie możliwie najmniejszej skutecznej dawki kwasu walproinowego w monoterapii, suplementacja kwasu foliowego oraz monitorowanie przebiegu ciąży pod kątem wad płodu [34,35]. VPA według kategorii ryzyka laktacyjnego według prof. Hale'a należy do kategorii L4, czyli do substancji leczniczych potencjalnie szkodliwych w okresie laktacji [36].

### Interakcje

Objawy niepożądane połączeń leków przeciwpadaczkowych wynikają głównie z interakcji między nimi, ponieważ wpływają one w znaczącym stopniu na aktywność izoenzymów cytochromu

P450, przez który są metabolizowane [37]. VPA w przeciwieństwie do pozostałych leków przeciwpadaczkowych hamuje aktywność enzymów mikrosomalnych, co prowadzi do podwyższenia stężenia we krwi innych substancji leczniczych z tej grupy terapeutycznej, przyjmowanych przez pacjenta w przypadku politerapii. W przypadku stosowania VPA z innymi lekami przeciwpadaczkowymi może powodować różne interakcje, np. przyjmowanie karbamazepiny wraz z VPA znacząco zwiększa ryzyko wystąpienia objawów toksycznych spowodowanych podwyższonym stężeniem metabolitu karbamazepiny we krwi. W sytuacji jednoczesnego stosowania VPA i fenytoiny, poziom VPA w surowicy krwi staje się poziomem subterapeutycznym ze względu na przyspieszony jego metabolizm spowodowany aktywacją enzymów mikrosomalnych przez fenytoinę; dodatkowo zwiększa się stężenie fenytoiny we krwi [38]. Również metabolizm diazepamum oraz jego wiązanie się z białkami osocza jest zaburzone podczas jednoczesnej terapii z VPA. Połączenie kwa-

su walproinowego i lamotryginy zwiększa skuteczność obu leków w politerapii, ale może powodować objawy toksyczne [30,39].

Nie tylko substancje lecznicze z grupy leków przeciwpadaczkowych powodują interakcje z VPA; podczas terapii VPA nie należy stosować kwasu acetylosalicylowego i naproksenu, gdyż powodują zwiększenie stężenia VPA w surowicy krwi poprzez wypieranie omawianej substancji z połączeń z białkami krwi [30].

## ■ Podsumowanie

W niniejszym artykule przedstawiono podział substancji leczniczych stosowanych w padaczkę, ze szczególnym uwzględnieniem VPA i jego soli, tj. walproinianu sodu i magnezu, które stosowane są we wszystkich postaciach omawianej jednostki chorobowej. VPA jako jeden z niewielu leków przeciwpadaczkowych ma szeroki zakres działania, hamuje zarówno napady częściowe oraz uogólnione, dlatego jest lekiem pierwszego wyboru w monoterapii epilepsji. Prawdopodobnie wprowadzone leczenie padaczki ma na celu kontrolę napadów padaczkowych, zmniejszenie częstości ich występowania przy zminimalizowaniu efektów ubocznych wywołanych przez zastosowane leki przeciwpadaczkowe. Niezbędna jest do tego wiedza na temat działań niepożądanych oraz prawidłowe dobranie dawki terapeutycznej dla konkretnego pacjenta. Edukacja pacjentów jest nieodzowna podczas terapii i pozwala zmniejszyć ryzyko wystąpienia niebezpiecznych interakcji. © P

### Piśmiennictwo:

1. Chang BS, Lowenstein DH. *Epilepsy*. The New England Journal of Medicine 2003;349:1257-1266.
2. Megidido I, Colson A, Chisholm D, Dua T, Nandi A, Laxminarayan R. Health and economic benefits of public financing of epilepsy treatment in India: An agent-based simulation model. *Epilepsia* 2016;57:464-474.
3. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Engel Jr. PLJ. *Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE)*. *Epilepsia* 2005;46:470-472.
4. *The Epilepsies: The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care*. National Clinical Guideline Centre 2012.
5. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. *ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy*. *Epilepsia* 2014;55:475-482.
6. Engel J. Report of the ILAE Classification Core Group. *Epilepsia* 2006;47:1558-1568.

7. Mader Jr. EC, Olejniczak P. *Epilepsy Syndromes, Epilepsy and Intensive Care Monitoring* 2010; 10:119-150.
8. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010;51:676-685.
9. Jędrzejczak J. *Klasyfikacja padaczek i napadów padaczkowych*. Polski Przegląd Neurologiczny 2008;4:40-41.
10. Wieser HG, Blume WT, Fish D, Goldensohn E, Hufnagel A, King D, et al. *ILAE Commission Report. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery*. *Epilepsia* 2001;42:282-286.
11. Greenberg DA, Aminoff MJ, Simon RP. *Clinical neurology*. New York, McGraw-Hill Medical 2012.
12. Rejda K, Rola R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Halczuk I, Błaszczuk B, Rysz A, Ryglewicz D. Diagnostyka i leczenie padaczki u osób dorosłych – rekomendacje Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2016;12:15-27.
13. Jędrzejczak J, Zwoliński P. *Leczenie farmakologiczne w padaczkę*. Wyd. Lekarskie PZWL 1996.
14. Józwiak S, Kotulska K. *Padaczka*. Wyd. Lekarskie PZWL 2005.
15. Gajcy K, Kusiak A, Lochyński S. *Analogi GABA jako leki przeciwepileptyczne. Na pograniczu chemii i biologii* 2007;19:37-44.
16. Zająk M, Pawełczyk E, Jelińska A. *Chemia leków dla studentów farmacji i farmaceutów*. Wydawnictwo Naukowe AM w Poznaniu 2006.
17. Sander L. Making the best treatment decisions in different epilepsy syndromes. *Individualising treatment decisions in epilepsy syndromes*. Royal College of Physicians. Symposium Report. London 2004.
18. Rowland LP, Pedley TA. *Neurologia Merritt*. Elsevier Urban & Partner 2014.
19. Rajtar-Cynke G. *Farmakologia*. PZWL 2015.
20. Mirowska D, Członkowski A. *Właściwości farmakologiczne kwasu walproinowego*. *Postępy Psychiatrii i Neurologii*. 2001;10:3-9.
21. Gugler R, Unruh G. *Clinical Pharmacokinetics of Valproic Acid*. *Clinical Pharmacokinetics* 1980;5:67-83.
22. Cotarlu D, Zaldman JL. *Valproic acid and the liver*. *Clinical Chemistry* 1988;34:890-897.
23. *Charakterystyka produktu leczniczego Convulex*. <http://pub.rejstrymedyczne.csioz.gov.pl/>
24. Ghodke-Puranik Y, Thorn CF, Lamba JK, Leeder JS, Song W, Birnbaum AK. *Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics*. *Pharmacogenetic Genomics* 2013;23:236-241.
25. Janiec W. *Kompendium farmakologii*. PZWL 2011.
26. Chabner B, Knollman B. *The pharmacological basis of therapeutics*. McGraw-Hill Education 2011.
27. [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
28. *Charakterystyka produktów leczniczych: Depakine, Convulex, Absonor, Valpro LEK, Dipromal, Convivalchronon*, <http://pub.rejstrymedyczne.csioz.gov.pl/>
29. Rosenfeld GC, Loose DS. *Pharmacology*. Lippincott Williams & Wilkins 2013.
30. Krawczyński M. *Farmakoterapia dzieci i młodzieży*. PZWL 2009.
31. Kim SH, Chung HR, Lim BC. *Subclinical hypothyroidism during valproic acid therapy in children and adolescents with epilepsy*. *Neuroepidemiology* 2012;43:135-139.
32. Sztajnkrycer MD. *Valproic acid toxicity: overview and management*. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology* 2002;40:789-801.
33. Tong V, Teng XW, Chang TK. *Valproic acid II: effects on oxidative stress, mitochondrial membrane potential, and cytotoxicity in glutathione-depleted rat hepatocytes*. *Toxicological Sciences* 2005;86:436-443.
34. Genton P, Semah F, Trinka E. *Valproic acid in epilepsy: pregnancy-related issues*. *Drug safety* 2006;29:1-21.
35. Ormoy A. *Valproic acid in pregnancy: how much are we endangering the embryo and fetus?* *Reproductive Toxicology* 2009;28:1-10.
36. <https://farmaceuta-radzi.pl/kategorie-ryzyka-laktacyjnego-wg-prof-halea/>
37. Wen X, Wang JS, Neuvonen PJ, Backman JT. *In vitro evaluation of valproic acid as an inhibitor of human cytochrome P450 isoforms: preferential inhibition of cytochrome P450 2C9 (CYP2C9)*. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2001;52:547-553.
38. Zygadło E. *Interakcje leków – elementy istotne w praktyce klinicznej*, *Czasopismo Aptekarskie* 2008;172:37-42.
39. Kostka-Trąbka E, Woroń J. *Interakcje leków w praktyce klinicznej*. PZWL 2011.

Autor korespondujący:  
dr n. farm. Monika Zielińska-Pisklak  
mpisklak@wum.edu.pl  
Nadesłano: 05.03.2019; Copyright© Medyk Sp. z o.o.