

Małgorzata Rzewuska

Działanie psychotropowe pochodnych kwasu walproinowego i innych leków przeciwpadaczkowych (przegląd piśmiennictwa)

Samodzielna Pracownia Farmakoterapii
Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

W ostatnich latach klasyczne leki przeciwpadaczkowe: karbamazepina i pochodne kwasu walproinowego są coraz częściej stosowane w leczeniu i zapobieganiu nawrotom psychoz. Wykazano ich przydatność w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej, w psychozach schizoafektywnych, a także w przebiegających z dysforiami lub z objawami maniакаłnymi schizofreniach (2, 5, 9, 72). Ze stosowaniem tych leków wiąże się możliwość poprawy skuteczności leczenia tych zaburzeń afektywnych, w których zawiodły sole litu. Dotyczy to przede wszystkim dwubiegunowej choroby afektywnej z bardzo częstymi nawrotami (tzw. „rapid cycling”), z nietypowym, mieszanym obrazem zespołów maniакаłnych i u osób uzależnionych od alkoholu i leków. W tych grupach chorych odsetek zadowolających popraw podczas stosowania litu wynosi tylko 13–20% (22).

Dysponujemy obecnie wynikami badań pozwalającymi na ocenę działania w zaburzeniach psychicznych karbamazepiny (lek ten omawia w oddzielnym rozdziale zeszytu Janusz Rybakowski), częściowo zbadano działanie pochodnych kwasu walproinowego, ocena działania klinicznego nowych leków przeciwpadaczkowych wymaga dopiero badań. Doniesienia kazuistyczne i pojedyncze badania wskazują na to, że także nowe leki przeciwpadaczkowe nie są pozbawione działania psychotropowego.

Z efektami klinicznymi stosowania leków przeciwpadaczkowych związane są różne mechanizmy działania. Wspólnymi mechanizmami działania karbamazepiny, pochodnych kwasu walproinowego, lamotryginy i fenytoiny jest antagonizm w stosunku do kanałów jonowych powodujący hamowanie uwalniania aminokwasów pobudzających (kwasu glutaminowego i asparginowego) oraz podwyższanie stężenia GABA w strukturach mózgu (38, 40, 46, 60, 67, 69, 71, 80, 120). Niektóre z tych mechanizmów są związane z działaniem gabapentyny, wigałatyryny i etosuksymidu (47, 78, 79, 99).

Dane farmakokinetyczne omawianych leków przeciwpadaczkowych zestawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Dane farmakokinetyczne leków przeciwpadaczkowych

Lek	Absorbcja w godzinach	Okres półtrwania w godzinach	Dawka dobową w mg	Wiązanie z białkami	Stężenie we krwi μg/ml
VPA	1–4	5–20	1000–2400	70–95	50–125
Fenytoina	3–8	40	300–500	90	5–20
Lamotrygina	2–3	25–60	50–400	50–60	2–4
Wigabatryna	1–2	5–7,5	2000–4000	0	*
Gabapentyna	2–3	5–8	600–1800	0	2
Etosuksymid	1–3	55	600–1400	do 5	40–100

VPA – pochodne kwasu walproinowego

* nie wykazano zależności pomiędzy dawką i stężeniem we krwi

Pochodne kwasu walproinowego

W lecznictwie stosowanych jest kilka pochodnych kwasu walproinowego: sól sodowa, amidy: walpromid i dipropylacetamid, kombinacja kwasu walproinowego i soli sodowej (Divalproex, Depakine-Chrono), kwas walproinowy (2-propylo-walerianowy). Amidy są wolniej resorbowane. Preparaty pochodnych nie różnią się aktywnością biologiczną, za którą odpowiada kwas walproinowy.

Opisano kilka mechanizmów, które mogą wyjaśniać działanie kliniczne pochodnych kwasu walproinowego. Wiążą się one z neuroprzeżyźnieniem i wpływem na sterowane napięciem kanały jonowe. Podobnie, jak karbamazepina, leki te wpływają hamująco na wyładowania neuronalne indukowane przepływem jonów sodu. Opisano aktywizujący wpływ kwasu walproinowego na kanały jonowe potasowe i – podobny jak etosuksymidu – antagonizm w stosunku do kanałów wapniowych typu T (84, 69). Stabilizacja przepływu jonów przez błony komórkowe wiąże się z wpływem na uwalnianie neuroprzeżyźników (dopaminy, serotoniny) i aminokwasów pobudzających. Wykazano, że podanie kwasu walproinowego stymuluje przeżyźnienie serotoniner-giczne (8) oraz dopaminergiczne (71) poprzez zwiększenie obrotu i syntezy neuroprzeżyźników. Wzmacnianie przez pochodne kwasu walproinowego przeżyźnienia GABA-ergicznego może wiązać się z hamowaniem aktywności transaminazy GABA, ale także nasuwa podejrzenie, że leki te blokują receptory GABA-A (35, 69, 80).

Inni autorzy (1) na podstawie działania leku podanego doneuronalnie za istotny uważają mechanizm działania wewnątrzkomórkowego (dotyczy to zwłaszcza działania przeciwdrgawkowego).

Farmakologia kwasu walproinowego

Biodostępność i farmakokinetyka są indywidualnie zmienne, zależą od wielu czynników (współistniejących schorzeń, diety). Kwas walproinowy jest wchłaniany niemal całkowicie (126), 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 (52). Nasilenie działania toksycznego może wystąpić, jeśli równocześnie z kwasem walproinowym stosowane są inne leki wypierające lek z miejsc wiązania z albuminami (np. salicyлаты, niesterydowe środki przeciwzapalne). Z kolei kwas walproinowy może wypierać karbamazepinę z miejsc wiązania z białkami, co przy łącznym stosowaniu obu leków może prowadzić do wystąpienia objawów intoksykacji karbamazepiną.

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 (69). U dzieci i u osób z uszkodzoną wątrobą przeważa metabolizm na drodze utleniania, z czym wiąże się większe działanie hepatotoksyczne (35).

Inna droga przemiany przebiega przy udziale cytochromu P 450, co należy uwzględnić przy stosowaniu leku łącznie z lekami metabolizowanymi przy udziale tych enzymów (np. z karbamazepiną, fenytoiną, klonazepamem, 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 (13).

Działanie teratogenne kwasu walproinowego jest związane z obniżeniem stężenia seleniu, który działa przeciwutleniająco i wychwytuje wolne rodniki (49).

Wskazania do stosowania pochodnych kwasu walproinowego u chorych na padaczkę

Pochodne kwasu walproinowego są lekami stosowanymi z wyboru w padaczkach uogólnionych idiopatycznych (104). Są skuteczne w 70–86% napadów pierwotnie uogólnionych (24). Walpromid, obok etosuksymidu, jest także lekiem z wyboru w napadach typu absence. Jest też przydatny w padaczkach ogniskowych objawowych, zwłaszcza gdy leczenie karbamazepiną nie jest możliwe lub jest nieskuteczne (64).

Wielu autorów (54, 55, 56, 86, 103, 104, 111) stwierdziło korzystny wpływ walpromidu na zaburzenia emocjonalne u chorych na padaczkę. Wykazano u chorych leczonych walpromidem poprawę przystosowania, ustępowanie labilności emocjonalnej, redukcję agresywności i nadpubudliwości.

Wpływ pochodnych kwasu walproinowego na funkcje poznawcze i psychomotoryczne

Pochodne kwasu walproinowego stosowane u osób zdrowych nie zaburzają funkcji psychomotorycznych, ani nie wpływają na zdolności poznawcze (118). Natomiast u dzieci i u dorosłych chorych na padaczkę także nie wykazano zmiany tych funkcji, gdy lek stosowano krótkotrwale (111), ale po dłuższym leczeniu obserwowano poprawę czujności uwagi i koncentracji myślenia.

Pochodne kwasu walproinowego w leczeniu zaburzeń psychicznych

Do lecznictwa psychiatrycznego pochodne kwasu walproinowego wprowadził Lambert (65). Badaniem prowadzonym od 1966 roku zespół Lamberta objął 141 chorych z dwubiegunową chorobą afektywną. W grupie tej u 13 chorych leczenie amidem kwasu walproinowego (Depamidem) w dawce dobowej 900–1800 mg przyniosło dobrą, a u 45 chorych – częściową poprawę. Spośród 103 chorych z objawami depresji (w tym także w przebiegu psychozy schizofrenii) u 2 nastąpiła pełna, a u 23 – częściowa poprawa (66). W 1967 roku opublikowano wyniki leczenia prowadzonego w otwartej próbie u 32 chorych, w tym u 16, u których uprzednio nie uzyskano poprawy po stosowaniu soli litu (106). W tej grupie leczenie walpromidem (stosowanym w dawce dobowej 900–2400 mg) spowodowało ustąpienie objawów u 16 osób, a u 7 dalszych przyniosło wyraźną poprawę.

Badaniem działania pochodnych kwasu walproinowego w zaburzeniach psychicznych objęto dotychczas 1 042 osoby (22). Przeprowadzono próbę kontrolowaną w celu oceny skuteczności leku w 256 maniach, w próbie otwartej oceniono długotrwałe stosowanie leku u 528 chorych z dwubiegunowymi zaburzeniami afektywnymi i u 258 pacjentów z innymi rozpoznaniem (schizofrenii, nawracających depresji, zaburzeń osobowości).

Nie wszystkie wyniki opublikowanych badań można porównać, ponieważ próby prowadzono w różnych grupach chorych, w różnych okresach choroby (w fazach afektywnych, w intermisji), przez różnie długi czas, często stosowano pochodne kwasu walproinowego jako lek dołączony do litu, karbamazepiny lub innych leków (TLPD, neuroleptyków). Stąd też ocenę leku można oprzeć tylko na wynikach tych badań, które prowadzono w ślepej próbie, w jednorodnych grupach chorych.

Skuteczność pochodnych kwasu walproinowego w depresjach

Wyniki badań działania terapeutycznego pochodnych kwasu walproinowego w depresjach zestawiono w tabeli 2.

Podsumowanie przeprowadzonych ocen wykazało, że poprawę uzyskano u mniej niż u 1/3 leczonych (59). Oznacza to, że pochodne kwasu walproinowego nie wykazują znaczącego działania przeciwdepresyjnego. Analiza

czynników związanych z wynikami leczenia kwasem walproinowym zespołów afektywnych wykazała korelację pomiędzy brakiem efektu leczniczego w depresjach a cechami osobowości borderline (21).

Opisane (61) działanie pochodnych kwasu walproinowego, zapobiegające wystąpieniu fazy po włączeniu walpromidu w miejsce odstawianego litu lub karbamazepiny, wymaga sprawdzenia w badaniach obejmujących większą grupę chorych.

Tabela 2. Pochodne kwasu walproinowego w leczeniu depresji

Autor, rok	Liczba badanych	Okres oceny w miesiącach	Poprawa/liczba leczonych	Rodzaj zaburzeń afektywnych
Hayes, 1989	9	12	7/9	jednobiegunowe
Calabrese i in., 1990	55	15,8	19%	dwubiegunowe z częstymi nawrotami
Lambert, 1984	103	6–163	2/103 (wyraźne) 23/103 (średnie)	jednobiegunowe

Leczenie manii

Działanie terapeutyczne pochodnych kwasu walproinowego w zespołach maniakalnych oceniano w badaniach u 297 chorych (2). We wszystkich z nich wynik leczenia był istotnie lepszy od uzyskanego podczas stosowania placebo (10, 16, 41, 88). Z podsumowania ocen wszystkich badań wynika, że „średnią” lub „wyraźną” poprawę uzyskano u 56% leczonych (52).

W badaniach, w których porównywano działanie pochodnych kwasu walproinowego i litu wykazano równą 10 (41) lub większą (16, 88) skuteczność kwasu walproinowego. Wyniki badań kontrolowanych zestawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Badania kontrolowane leczenia pochodnymi kwasu walproinowego manii

Autor rok badania	Lek porównywany	Pochodne kwasu walproinowego		Wyniki	
		dawka/24h	stężenie we krwi μg/ml	poprawa/ leczeni	odsetek popraw > 30%
Emrich i in., 1981	placebo	1800–3800	50–102	4/5	80
Brennan i in., 1984	placebo	900–3600	–	6/8	75
Freeman i in., 1992	lit	1500–3000	–	9/14	64
Pope i in., 1991	placebo lit	–	50–100	9/17	54
Bowden i in., 1994	placebo lit	–	do 150	33/68	66

Pope i wsp. (88) wykazali, że poprawa podczas stosowania pochodnych kwasu walproinowego występuje w ciągu kilku dni po uzyskaniu stężenia

terapeutycznego. Efekt terapeutyczny korelował z wyższym stężeniem leku we krwi, z późniejszym wiekiem zachorowania i krótszym czasem trwania choroby. Natomiast w badaniu tym, przeprowadzonym w warunkach podwójnie ślepej próby, nie stwierdzono zależności pomiędzy wynikami leczenia a obecnością w obrazie manii objawów atypowych i dysforycznych, ani z częstością nawrotów. W innym badaniu (71) przeprowadzonym w uporczywych zaburzeniach afektywnych wykazano, że dobry efekt (stwierdzony u 71% leczonych) częściej uzyskiwano po dołączeniu pochodnych kwasu walproinowego u chorych w starszym wieku i w dłużej trwających zaburzeniach z częstszymi hospitalizacjami. Wykazano także istotną korelację pomiędzy dobrym wynikiem leczenia manii i występowaniem objawów psychotycznych w pierwszym epizodzie choroby (71).

Badania efektu stosowania pochodnych kwasu walproinowego w warunkach próby otwartej przeprowadzono u 147 chorych (21, 38, 47, 62, 74, 93). Wykazały one działanie przeciwmaniakalne leku także u chorych, u których nie uzyskano poprawy stosując sole litu (77, 82, 89). Wyniki obserwacji wskazywały na to, że podczas stosowania pochodnych kwasu walproinowego częściej poprawa występowała u chorych z nasilonymi objawami dysforycznymi lub w – stanowiących 41% wszystkich zespołów maniakalnych – zespołach mieszanych maniakalno-depresyjnych (62, 77, 86, 93).

W badaniach kontrolowanych (11, 113) porównanie działania przeciwmaniakalnego litu i kwasu walproinowego wykazało, że lit (leczono 35 osób) 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 (lek stosowano u 67 chorych) uzyskano podobny odsetek popraw (u 67 i 72% chorych) w różnych psychopatologicznie zespołach maniakalnych.

Częściej udokumentowane w porównaniu z placebo poprawy (10) stwierdzono w nasilonych zespołach maniakalnych, z wybitnie podwyższonym nastrójem, z pobudzeniem i znacznie wzmożoną aktywnością, z obecnymi treściami wielkościowymi i z niepokojem.

Calabrese i wsp. (21) stwierdzili korelację pomiędzy skutecznością leczenia a niezmienną lub malejącą w dotychczasowym przebiegu choroby liczbą faz maniakalnych i submaniakalnych, podczas gdy wynik leczenia nie różnił się u chorych z różnie częstymi nawrotami.

W innych badaniach (72, 73) nie wykazano zależności pomiędzy efektem przeciwmaniakalnym kwasu walproinowego a skutecznością wcześniejszego leczenia przy użyciu litu lub karbamazepiny. Wykazano natomiast, że dołączenie pochodnych kwasu walproinowego do nieskutecznego leczenia litem i karbamazepiną u większości chorych przynosi wyraźną i szybką poprawę (13, 37, 38, 40, 107, 117).

Korzystny wynik leczenia opisano (76) u chorych maniakalnych w starszym (średnia 66 lat) wieku, a także u młodych chorych (średnia 17,3 lat) po dołączeniu kwasu walproinowego do neuroleptyku, a także w maniach w przebiegu schizofrenii.

Niektórzy autorzy uważają, że pochodne kwasu walproinowego są szczególnie przydatne u chorych maniakałnych uzależnionych od alkoholu lub leków (14, 15), z objawami organicznego uszkodzenia OUN (58), z nieprawidłowym zapisem eeg (72).

Podsumowując opublikowane dotychczas wyniki badania działania terapeutycznego kwasu walproinowego w maniach, Calabrese (22) stwierdza, że najczęściej (u 94% leczonych) znaczną lub dobrą poprawę odnotowano u chorych w stanach mieszanych, nieco rzadziej w maniach o typowym obrazie zaburzeń (u 89%). Rzadziej obserwowano (u 58% leczonych) poprawę w maniach występujących w psychozach schizofektywnych.

*Pochodne kwasu walproinowego
w zapobieganiu nawrotom zaburzeń afektywnych*

Opublikowano 11 badań (16, 22, 38, 62, 65, 72, 94, 106) poświęconych stosowaniu pochodnych kwasu walproinowego w zapobieganiu nawrotom u 786 pacjentów, w tym u 528 osób, u których występowały zaburzenia afektywne dwubiegunowe. Badaniem trwającym ponad pół roku objęto 510 osób, wyniki tych badań zestawiono w tabeli 4.

Tabela 4. Wyniki badania działania zapobiegającego nawrotom w dwubiegunowej chorobie afektywnej

Autor	Liczba leczonych	Okres badania w miesiącach	Wyniki
Lambert, 1984	141	6–163	wyraźne działanie przeciwmaniakalne i zapobiegające fazom manii
Semadeni, 1967	32	6–48	redukcja nawrotów o 50%
Kłósiewicz, 1985	37	26–51	redukcja nawrotów o 62%
Brennan i in., 1984	4	9–33	bez nawrotów
Venckovsky i in., 1984	60		mniej objawów niepożądanych, niż podczas stosowania litu
Hayes, 1989	14	7,7	mniej objawów niepożądanych, niż podczas stosowania litu
Lambert i Venaud, 1992	121	24	efekt działania VPA i litu podobny, rzadziej przerywano stosowanie VPA; spadek liczby hospitalizacji z 0,76 do 0,18/rok
Calabrese i in., 1995	101	9–46	redukcja faz manii z 3,92 do 0,61 i hospitalizacji z 4,12 do 0,51 w ciągu 24 mies. u 94%; rzadziej objawy niepożądane (4%), niż po litie (10%)

VPA – pochodne kwasu walproinowego

Pochodne kwasu walproinowego w profilaktyce nawrotów zastosował po raz pierwszy Lambert. 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 900–1 800 mg) i stwierdził, że lek ten wykazuje terapeutyczne i zapobiegające nawrotom działania przeciwmaniakalne oraz że nie wpływa istotnie na częstość i nasilenie objawów depresji.

Późniejsze badania potwierdziły przeciwmaniakalne działanie pochodnych kwasu walproinowego. Dobry efekt leczenia zespołów maniakalnych nietypowych i stanów mieszanych sugerował, że lek ten może być szczególnie przydatny w chorobie przebiegającej z bardzo częstymi fazami. Taki przebieg choroby jest definiowany (rapid cycling – wg DSM-IV) jako taki, w którym w ciągu roku występują co najmniej 4 fazy chorobowe. Wyniki niektórych badań (18, 74) wskazują na to, że kwas walproinowy częściej niż inne leki przynosi w takich przypadkach poprawę.

W badaniu przeprowadzonym w warunkach próby otwartej u 46 chorych (74) potwierdzono skuteczność kwasu walproinowego w dwubiegunowej chorobie afektywnej z częstymi fazami, także podczas monoterapii (stosowano ją u 33 chorych). Badanie prospektywne przeprowadzone u 101 chorych (22), w okresie 17 miesięcy (u 43 pacjentów stosowano pochodne kwasu walproinowego w monoterapii) pozwoliło na potwierdzenie działania tych leków w bardzo często nawracających zaburzeniach afektywnych, w których wykazano spadek liczby i długości faz maniakalnych (21, 22).

Niektórzy autorzy uważają, że pochodne kwasu walproinowego są lekami z wyboru w leczeniu zaburzeń afektywnych z bardzo częstymi nawrotami (32, 101, 102, 107), zwłaszcza u chorych z nagłą zmianą faz (102). Wykazano także, że u chorych z częstymi fazami dołączenie kwasu walproinowego do litu (13, 107) lub do TLPD i karbamazepiny (102) zazwyczaj (w 75–81%) pozwala uzyskać poprawę.

W niektórych badaniach (62, 93) porównanie wyników leczenia w psychozach afektywnych z różnie częstymi nawrotami wykazało, że u osób z bardzo częstymi nawrotami amid kwasu walproinowego jest mało skuteczny. W badaniu kontrolowanym (10) przeprowadzonym w ślepej próbie stwierdzono podobny wynik leczenia kwasem walproinowym choroby z bardzo częstymi nawrotami i o typowym przebiegu. Różnice wyników mogą wiązać się z objęciem badaniami innych grup chorych (np. o odmiennej polaryzacji faz).

Pochodne kwasu walproinowego w innych zaburzeniach psychicznych

Wiązane z wpływem na układ GABA-ergiczny działanie kwasu walproinowego powodujące spadek agresywności, rozdrażnienia i podniecenia – stwierdzone w stanach manii – zostało potwierdzone także w schizofreniach (5, 9, 17, 38, 65, 72, 94). Wyniki stosowania kwasu walproinowego dołączanego do klozapiny w schizofreniach tzw. lekoopornych sugerują przydatność leku w terapii schizofrenii przewlekłych z nasiloną agresywnością i podnieceniem (78). Opisano także ustępowanie agresywności i dysforii u osób upośledzonych umysłowo i u osób z otępieniem (111, 112).

Próby stosowania kwasu walproinowego w napadach lęku prowokowanych stosowaniem mleczanu (59) sugerowały, że lek może być przydatny w lęku. W kilku badaniach wykazano, że pochodne kwasu walproinowego w stanach lęku napadowego działają korzystniej, niż placebo, zarówno anksjolitycznie (skracają długość i nasilenie stanu lęku) (70, 91), jak też i redukują liczbę napadów lęku (128). Badania te wykazały, że dobry efekt przynieść może stosowanie w lęku mniejszych dawek leku (500 mg/24h), niż w leczeniu padaczki i manii.

Kazuistyczne doniesienia wskazują, że kwas walproinowy może być przydatny w leczeniu zespołów odstawienia w uzależnieniu od alkoholu i leków nasennych, w zaburzeniach snu i w migrenowych bólach głowy (3, 14, 56).

Objawy niepożądane

Porównanie działania pochodnych kwasu walproinowego, stosowanych w monoterapii i w połączeniu z innymi lekami (Schmidt, 103), wykazało wielokrotnie częstsze występowanie objawów niepożądanych przy stosowaniu kombinacji leków. Wśród 1 140 osób przyjmujących pochodne kwasu walproinowego zarejestrowano objawy niepożądane u 6,8% chorych będących w monoterapii i u 26% pacjentów, którzy poza kwasem walproinowym otrzymywali jeszcze inny lek przeciwpadaczkowy. W tej ostatniej grupie najczęściej występowała nadmierna senność (u 14,4% leczonych), ale dotyczyło to głównie chorych u których równocześnie stosowano fenobarbital. Podczas monoterapii kwasem walproinowym na senność skarżyło się 1,4% leczonych. Do najczęściej występujących objawów niepożądanych należało: wypadanie włosów (u 1,3% leczonych), drżenie (u 1% chorych), wzrost łaknienia lub przyrost masy ciała (u 1,4%) i parestezje (u 1%). Te najczęściej spotykane objawy nie są niebezpieczne, występują zazwyczaj podczas stosowania leku w dużych dawkach i przy ich redukcji zwykle ustępują. Pod względem częstości występowania i uciążliwości objawy niepożądane towarzyszące leczeniu pochodnymi kwasu walproinowego są oceniane jako rzadsze i mniej dokuczliwe, niż dolegliwości związane z przyjmowaniem litu lub karbamazepiny (100, 116). Rzadziej, niż podczas leczenia karbamazepiną występują dolegliwości dyspeptyczne: niestrawność, nudności, wymioty, niekiedy biegunka lub zaparcie. Objawy te także najczęściej ustępują w miarę trwania leczenia i rzadko zmuszają do zaprzestania stosowania leku. W zakresie układu krwiotwórczego może pojawić się trombocytopenia, limfopenia lub leukopenia, która występuje podobnie często, jak podczas stosowania TLPD (u 0,4% leczonych) (117) i znacznie rzadziej niż u osób leczonych karbamazepiną.

Do objawów niepożądanych z zakresu obwodowego i ośrodkowego układu nerwowego należą bóle i zawroty głowy, podwójne widzenie, niezdolność ruchów i drżenie mięśniowe. Z objawów psychicznych, oprócz senności, występuje niekiedy poczucie zmęczenia, obniżenie nastroju, drażliwość (63, 81).

Do rzadko obserwowanych powikłań należą zaburzenia świadomości (przymglenie, splątanie) oraz osłupienie, przebiegające niekiedy z hiperamonemią. Objawy te opisywano na początku leczenia, przy zbyt szybkim podnoszeniu dawek, ustępowały po obniżeniu dawki leku lub po przejściowym jego odstawieniu.

Zaburzenia funkcji wątroby występują u 11% osób przewlekłe przyjmujących kwas walproinowy lub jego pochodne. Najczęściej przejawiają się podwyższeniem aktywności transaminaz i zwiększeniem ilości bilirubiny we krwi, którym nie towarzyszą objawy kliniczne. Zmiany te mają charakter przemijający i zwykle ustępują po obniżeniu dawki leku. Także z działania toksycznego pochodnych kwasu walproinowego na wątrobę wynikają obserwowane po kilku miesiącach stosowania leku zaburzenia syntezy białek, ujawniające się obniżeniem ilości albumin i dysproteinią. Może wystąpić także hiperamonemia, która czasem występuje bez objawów klinicznych i nie wymaga przerwania leczenia. Może jednak, co prawda rzadko, wystąpić nieodwracalne uszkodzenie wątroby. Występuje głównie u dzieci, najczęściej w okresie pierwszych 6 miesięcy stosowania leku, niezależnie od dawki. Do 1986 roku opisano 100 zgonów, których przyczyną było uszkodzenie wątroby (16% z nich wystąpiło podczas monoterapii). Niestety systematyczne badanie aktywności enzymów wątrobowych zazwyczaj nie pozwala przewidzieć tego powikłania. Niektórzy autorzy uważają, że najlepszym wskaźnikiem zaburzenia funkcji komórek wątroby jest wydłużenie czasu protrombinowego i spadek poziomu fibrynogenu (36).

Z nadwrażliwością na lek wiązane jest też występujące u niektórych osób (do 1993 roku opisano 39 przypadków) zapalenie trzustki, któremu niekiedy towarzyszy (w opisaniej grupie stwierdzono je u 6 osób) uszkodzenie wątroby (35, 36). Stwierdzano je najczęściej w okresie pierwszych miesięcy leczenia (70% przypadków), częściej (u 91%) podczas stosowania pochodnych kwasu walproinowego wraz z innymi, często przeciwdrgawkowymi (w 36%) lekami. Częściej powikłanie to występuje u pacjentów młodych (do 20 roku życia). Powikłanie to zazwyczaj bywa poprzedzone objawami dyspeptycznymi: bólami brzucha, nudnościami, niekiedy wymiotami. Poważny przebieg niekiedy kończący się zgonem notowano w 15% zapalenia trzustki (116).

Częstość występowania wszystkich objawów związanych z nadwrażliwością jest oceniana jako 1 na 100 000 leczonych (13).

Kłosiewicz i Pużyński (63) zwrócili uwagę na możliwość karcynogennego działania walpromidu, opisując dwa przypadki zachorowania kobiet leczonych tym lekiem na raka sutka. W grupie 29 kobiet leczonych kwasem walproinowym stwierdzono u 9 (43%) cysty jajnika, a u 3 (17%) hiperandrogenizm (51), co nasuwa przypuszczenie, że kwas walproinowy hamuje przemianę testosteronu do estradiolu.

Pochodne kwasu walproinowego stosowane w okresie ciąży działają teratogennie. Opisano wady rozwojowe u 39 noworodków spośród obserwowanych 186 ciąż. Najczęściej były to rozszczepy kręgosłupa, podniebienia, wady serca i dysplazje w obrębie dystalnych części kończyn.

Interakcje

Interakcje pochodnych kwasu walproinowego z innymi lekami zestawiono w tabeli 5.

Pochodne kwasu walproinowego wchodzą w interakcje z lekami metabolizowanymi w wątrobie przy udziale enzymów cytochromu P 450 II D6 – hamują w ten sposób metabolizm leków, np. przeciwdrgawkowych (fenytoiny,

Tabela 5. Interakcje pochodnych kwasu walproinowego (VPA)

Lek, grupa leków	Efekt
Leki przeciwpadaczkowe Karbamazepina (KBZ)	wzrost metabolizmu kwasu walproinowego i zmniejszenie efektu jego działania; zahamowanie metabolizmu KBZ i zwiększenie poziomu KBZ we krwi
Diazepam	zwiększenie wolnej frakcji VPA i stężenia diazepamu we krwi
Fenytoina	obniżenie poziomu VPA, wzrost poziomu i ryzyka działania toksycznego fenytoiny
Barbiturany (BA)	zahamowanie metabolizmu BA, wzrost ryzyka wystąpienia objawów toksycznych, zwłaszcza na początku leczenia skojarzonego
Klonazepam	opisano status absence u chorych z napadami typu absence
Lamotrygina	zahamowanie metabolizmu i wzrost stężenia lamotryginy we krwi, zwiększone ryzyko reakcji toksyczno-alericznych
Etosuksymid	zahamowanie metabolizmu, wzrost toksyczności etosuksymidu
Salicylaty i niesterydowe leki przeciwzapalne, aspiryna, felbamat, naproksen	zmniejszenie klirensu oraz wypieranie VPA z miejsc wiązania z białkami, wzrost poziomu VPA, ryzyko wystąpienia objawów toksycznych
Leki przeciwzakrzepowe (warfaryna)	VPA hamuje agregację krwinek, zwiększając działanie przeciwzakrzepowe
Neuroleptyki Chlorpromazyna	zmniejszenie klirensu, wzrost ryzyka działania toksycznego VPA
Klozapina	potencjalizacja działania w schizofreniach lekoopornych, zwiększone ryzyko powikłań z układu krwiotwórczego, priapizm.
Sole litu	potencjalizacja działania klinicznego VPA, narastanie drżenia mięśniowego
Leki przeciwdepresyjne TLPD SSRI Bupropion	wzrost stężenia TLPD we krwi wzrost stężenia VPA we krwi wzrost stężenia VPA we krwi
Cymetydyna	wzrost stężenia VPA
Leki antykoncepcyjne	spadek stężenia i skuteczności działania leków antykoncepcyjnych
Zidowudyna	zahamowanie metabolizmu, wzrost toksyczności zidowudyny

fenobarbitalu, klonazepamu) i TLPD. Poprzez wypieranie leków z miejsc wiązania z białkami pochodne kwasu walproinowego mogą wpływać na wzrost aktywności leków (np. diazepam, fenytoiny).

Podczas stosowania równoczesnego kwasu walproinowego i karbamazepiny z powodu uwalniania karbamazepiny z połączeń białkowych wzrasta znacznie poziom wolnego leku i mogą nasilić się objawy toksyczne.

Taki sam mechanizm powoduje zwiększenie stężenia i toksyczności etosuksymidu, jeśli jest stosowany łącznie z kwasem walproinowym. Kwas walproinowy hamuje procesy sprzęgania z kwasem glukuronowym, powodując przez to zwiększenie stężenia lamotryginy, zidowudyny, fenobarbitalu i ich aktywnych metabolitów.

Felbamat hamuje metabolizm kwasu walproinowego, naproksen natomiast uwalnia kwas walproinowy z miejsc wiązania z białkami.

Chloropromazyna (zapewne i inne pochodne fenotiazyny) hamuje metabolizm kwasu walproinowego, wydłuża okres jego biologicznego półtrwania i zmniejsza klirens.

Sposób prowadzenia leczenia, dawki

Dawkę kwasu walproinowego (lub jego pochodnych) należy zwiększać stopniowo rozpoczynając od 250–500 mg do dawki, która pozwala na uzyskanie stężenia we krwi w granicach 50–100 $\mu\text{g/ml}$. Dawka maksymalna nie może przekroczyć 60 mg/kg masy ciała.

Zazwyczaj stosuje się w zapobieganiu nawrotom 1 500 mg/24h, a w leczeniu manii do 2 000 mg/24h.

Jeżeli podczas leczenia pochodnymi kwasu walproinowego wystąpi zwiększenie poziomu amoniaku niezbędne jest sprawdzenie i ewentualne wyrównywanie stężenia karnityny (27).

Jeśli stosowanie kwasu walproinowego jest niezbędne w okresie ciąży, to prawdopodobnie stosowanie kwasu foliowego może zmniejszyć ryzyko powstania wad u płodu (131).

Stosowanie preparatów o powolnym wchłanianiu pozwala na wolniejsze uzyskiwanie maksymalnego stężenia. Okres ten wydłuża się z 1–3 godzin w przypadku kwasu walproinowego do 4–6 godzin podczas leczenia, np. Depakine-Chrono, co wiąże się z rzadszym występowaniem objawów niepożądanych (np. drżeń, nudności).

Drżenie towarzyszące stosowaniu kwasu walproinowego można opanować przy użyciu propranololu (98).

Ze względu na ryzyko wystąpienia napadów drgawkowych lek należy odstawiać stopniowo. Przy zmniejszeniu stężenia leku do poniżej 50 $\mu\text{g/ml}$ mogą wystąpić lub nasilić się zachowania agresywne (4).

Preparaty: kwas walproinowy: Apilepsin, sole kwasu walproinowego: Convulsofin, Dipromal, Vupral.

Walpromid: Depamide.

Preparaty kwasu walproinowego i soli sodowej: Depakine, Depakine-Chrono, Divalproex.

Inne leki przeciwpadaczkowe

Fenytoina

Podobnie do kwasu walproinowego główny mechanizm działania fenytoiny polega na wpływie na kanały jonowe sodowe, potasowe i wapniowe (105, 114, 120). Blokowanie kanałów jonowych sodu i wapnia wpływa na postsynaptyczne uwalnianie neuroprzekazników: acetylocholiny, noradrenaliny, dopaminy, serotoniny i kwasu gamma-aminomasłowego. Z wpływem na przepływ jonów potasu związane jest stymulowanie wydzielania ACTH, wazopresyny, oksytocyny, kalcytoniny i innych hormonów, a także aktywacja procesów odnowy, przemiany enzymatycznej i wzrost poziomu lipoprotein (109).

Farmakologia

Ze względu na słabą rozpuszczalność w wodzie fenytoina jest powoli resorbowana po podaniu doustnym. Przenika do tkanek równomiernie. Po podaniu dożylnym stężenie leku osiąga maksymalny poziom po ok. 30 minutach. Wiąże się z białkami krwi w ok. 90%. Okres biologicznego półtrwania wynosi ok. 40 godzin, stąd lek można stosować w jednej dawce dobowej. Główna droga metabolizmu przebiega w wątrobie, tylko 5% jest wydalane w stanie niezmienionym z moczem.

Wskazania

Fenytoina jest stosowana w większości form napadów padaczkowych. Jest lekiem z wyboru w napadach typu grand mal, a także w napadach prostych i złożonych ogniskowych. Nie jest skuteczna w napadach małych, uogólnionych (zgięciowych, akinetycznych i mioklonicznych).

Bywa też stosowana w neuralgii nerwu trójdzielnego (43).

W porównaniu do karbamazepiny, u chorych na padaczkę fenytoina wpływa niekorzystnie na zdolności poznawcze, zwłaszcza na funkcje pamięciowe (48). U ludzi zdrowych, zwłaszcza po podaniu w dużej dawce, powoduje sedację, spadek koncentracji, wydłużenie czasu reakcji, upośledzenie pamięci świeżej i spadek aktywności (50, 115). W kilku badaniach oceniano działanie fenytoiny w schizofreniach (31, 108). Wykazano, że lek ten nie wykazuje działania przeciwpyschotycznego, ale redukuje napięcie emocjonalne i wyrównuje nastrój (10). Stosowana w dawce 250–350 mg/24h jako lek dołączany do neuroleptyków w przewlekłych schizofreniach powodowała zmniejszenie podniecenia i redukowała zachowania agresywne (108, 109).

Podjęte przed laty próby stosowania fenytoiny w chorobach afektywnych (97, 119) długo nie były kontynuowane. Ostatnio (33) podjęte badania dostarczyły danych wskazujących na to, że lek ten może wykazywać działanie podobne do karbamazepiny.

Działania niepożądane

Podczas stosowania dużych dawek mogą wystąpić bóle i zawroty głowy, drżenia i podwójne widzenie. Fenytoina wywiera wyraźny wpływ na pobudliwość mięśnia sercowego (działanie jest podobne do wpływu, jaki wywiera lidokaina) wykorzystywany w niemiarkowościach komorowych i zatruciu pochodnymi naparstnicy.

Przedawkowanie leku grozi wystąpieniem zapaści naczyniowej, zaburzeń przewodnictwa i objawów mózdkowo-przedśionkowych (ataksja, zawroty głowy, podwójne widzenie, nudności, dyzartria, drżenie, oczopląs). Mogą wystąpić zaburzenia świadomości (splątanie), z pobudzeniem psychoruchowym. Podczas przewlekłego leczenia mogą wystąpić objawy z układu nerwowego, podobne do tych, jakie występują po ostrym zatruciu. Stwierdzono u przewlekle leczonych wystąpienie zmian zwyrodnieniowych komórek Purkiniego kory mózgu.

U ok. 20% pacjentów przewlekle leczonych występuje przerost dziąseł, związany z zaburzeniem przemiany tkanki łącznej.

Objawy endokrynne występujące przy długotrwałym leczeniu wynikają ze zmiany przemiany węglowodanowej (zahamowanie uwalniania insuliny?), zaburzenia funkcji tarczycy. Przyczyna występowania hirsutyizmu nie jest poznana. W wyniku zaburzeń przemiany witaminy D i resorpcji wapnia może dojść do osteoporozy. Nadwrażliwość na lek powoduje u ok. 5% leczonych zmiany skórne, rzadziej występuje rumień, niekiedy zaburzenia z układu krwiotwórczego. Może wystąpić przebarwienie skóry, polineuropatie. Opisano także lymfadenopatie w obrębie nosogardzieli.

Stosowanie fenytoiny w czasie ciąży wiąże się z ryzykiem powstania wad rozwojowych u płodu, zwłaszcza dysplazji kończyn i twarzoczaszki.

Interakcje

Liczne interakcje fenytoiny są dość dobrze poznane. Zestawiono je poniżej. Niektóre leki upośledzają metabolizm wątrobowy fenytoiny (*) lub zmniejszają jego wydalanie (**) powodując zwiększenie stężenia fenytoiny i niebezpieczeństwo wystąpienia objawów toksycznych związanych z jej działaniem. Są to:

- allopuryinol*
- leki przeciwhistaminowe*
- trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (imipramina)*
- chloromycetyna*

- cymetydyna*
- cyprofloksacyna*
- disulfiram*
- fenylbutazon**
- flukonazol*
- izoniazyd*
- sulfonamidy*
- salicyłaty*
- sultiam*

Spadek stężenia fenytoiny i związane z tym ryzyko wystąpienia napadów drgawkowych istnieje przy równoczesnym stosowaniu leków (lub w sytuacjach klinicznych) powodujących indukcję enzymatycznego metabolizmu fenytoiny (*), upośledzenie wchłaniania lub spadek biodostępności (**). Taka sytuacja zdarza się w alkoholizmie (*), u chorych odżywianych parenteralnie (**). Stężenie fenytoiny maleje, jeśli równocześnie stosowane są:

- leki zobojętniające kwas solny**
- barbiturany*
- diazoksyd*
- leki przeciwnowotworowe (karmustyna, metotreksat, winblastyna)*
- kwas foliowy**

Stosowanie fenytoiny powoduje zwiększenie stężenia leków antyarytmicznych:

- amidaronu
- chinidyny

Poprzez indukcję metabolizmu wątrobowego (*) lub przez zwiększenie kliransu (**) wpływa fenytoina na obniżenie stężenia (i redukcję działania):

- cyklosporyny*
- digoksyny*
- kwasu foliowego**
- hormonów tarczycy*
- metadonu* (ryzyko wystąpienia objawów abstynencyjnych)
- sterydów*
- teofiliny**
- tetracykliny (skrócenie $T_{1/2}$ o 50%)*

Może także obniżać biodostępność leków:

- furosemidu
- paracetamolu

Stosowanie innych leków, z którymi wiąże się ryzyko wystąpienia istotnych klinicznie objawów dotyczy:

- leków anestetycznych – wzrost hepatotoksyczności
- lidokainy – nasilenie objawów toksycznych (podwójnego widzenia, oczopląsu, nudności, zawrotów głowy, zaburzeń przewodnictwa m. sercowego z zatrzymaniem akcji serca włącznie)
- leków przeciwzakrzepowych (nasilenie działania przeciwzakrzepowego)

- inhibitorów anhidrazy węglanowej (acetazolamidu) – zwiększenie ryzyka osteomalacji związanej ze stosowaniem fenytoiny (nasilenie wydalania wapnia i potasu, kwasica hiperchloremiczna).

Przy równoczesnym stosowaniu fenytoiny z karbamazepiną stężenie obu leków maleje.

Stosowanie łączne z pochodnymi kwasu walproinowego wiąże się ze wzrostem stężenia fenytoiny i metabolizmu kwasu walproinowego.

Lamotrygina

Lamotrygina jest stosunkowo nowym lekiem przeciwpadaczkowym. Mechanizm jej działania jest wiązany z hamowaniem uwalniania aminokwasów pobudzających, co wynika z wpływu leku na kanały jonowe sodowe (67). Dobrze wchłania się po podaniu doustnym i maksymalne stężenie we krwi osiąga po upływie ok. 3 godzin. Biodostępność sięga 98%. Wiąże się z białkami krwi w 55%. Okres biologicznego półtrwania wynosi 25–30 godzin, ale wydłuża się dwukrotnie, jeśli równocześnie jest stosowany kwas walproinowy, a o połowę skraca, gdy jest stosowana łącznie z karbamazepiną. Lamotrygina zwiększa stężenie epoksydu karbamazepiny przy łącznym stosowaniu obydwu leków, co może nasilić działania niepożądane karbamazepiny. Nie wpływa istotnie na farmakokinetykę innych leków przeciwpadaczkowych. Zwykle jest stosowana w dawce, która zapewnia poziom stężenia we krwi w granicach 2–4 µg/ml.

Wskazaniem do stosowania lamotryginy są napady częściowe lub wtórnie uogólnione, oporne na inne leki. Wykazano, że jest też skuteczna w napadach padaczkowych pierwotnie uogólnionych (120). Dołączenie lamotryginy do leczenia napadów częściowych przynosi poprawę u ok. 2/3 leczonych (64, 120, 127).

Objawy niepożądane występują podczas stosowania lamotryginy rzadko. Najczęściej notowano alergiczne odczyny skórne, które częściej notowano, gdy szybko zwiększano dawkę leku.

Bardzo rzadko stosowanie lamotryginy powoduje zaburzenia z układu krwiotwórczego (leukopenii, trombocytopenii) i podwyższenie aktywności transaminaz (64). W zatruciu lamotryginą opisano wydłużenie odcinka QRS utrzymujące się pomimo odstawienia leku. Opisano pojedyncze przypadki wystąpienia podczas stosowania lamotryginy zachowań agresywnych i niepokoju (64), pobudzenia.

Podczas równoczesnego stosowania lamotryginy z innymi lekami przeciwdrgawkowymi opisano występowanie podwójnego widzenia, senności, bólów i zawrotów głowy, drażliwości, ataksji.

Interakcje lamotryginy z innymi lekami nie są jeszcze dokładnie poznane. Najwięcej danych zebrano na temat interakcji leku z innymi lekami działającymi przeciwdrgawkowo.

Równoczesne stosowanie fenytoiny, karbamazepiny, fenobarbitalu przyspiesza metabolizm lamotryginy (skracać okres jej biologicznego półtrwania do 15 godzin).

Równoczesne stosowanie pochodnych kwasu walproinowego powoduje wydłużenie okresu półtrwania do 60 godzin. Przy tym połączeniu lekowym wzrasta stężenie lamotryginy we krwi, powstaje większe ryzyko wystąpienia senności, znużenia, ataksji, zaburzeń przewodnictwa w mięśniu sercowym. Podczas stosowania lamotryginy oraz karbamazepiny wzrasta niebezpieczeństwo wystąpienia objawów toksycznych wynikających ze wzrostu stężenia epoksydu karbamazepiny (podwójnego widzenia, zawrotów głowy).

Zbliżony mechanizm działania lamotryginy, karbamazepiny i kwasu walproinowego pozwala przypuszczać, że lek ten może być przydatny w leczeniu zaburzeń afektywnych. Pierwsze doniesienia (125) istotnie wskazują na to, że jej stosowanie może prowadzić zarówno do ustąpienia faz (także depresyjnych), jak i zapobiegać nawrotom. Dotychczas uzyskane wyniki wymagają jednak potwierdzenia w dalszych badaniach.

Wigabatryna

Wigabatryna jest analogiem strukturalnym kwasu gamma-aminomasłowego (GABA). Jako istotny klinicznie mechanizm działania wymieniane jest hamowanie transferazy GABA, powodujące zwiększenie stężenia GABA w mózgu i płynie mózgowo-rdzeniowym (7). Zwiększenie stężenia GABA prawdopodobnie moduluje aktywność kanałów wapniowych (44).

Mechanizm działania przeciwdrgawkowego nie jest w pełni wyjaśniony (41, 122).

Lek jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym. Biodostępność sięga 75%. Nie wiąże się z białkami krwi, jest wydalany w postaci niezmienionej z moczem.

Wskazania. Opisano dobry efekt stosowania wigabatryny w padaczkach ogniskowych i w zespole Westa (79).

Jest stosowana w dawce dobowej 1–4 g.

Jako objawy niepożądane najczęściej występuje drażliwość, niepokój, znużenie, podwójne widzenie, rzadziej przyrost masy ciała. Lek obniża sprawność motoryczną, osłabia sprawność pamięci. Opisano wystąpienie psychoz paranoidalnych (53), ocenionych zarówno jako egzogenne, padaczkowe, jak i będące wynikiem reakcji paradoksalnej (127), a także pojawianie się depresji u 9% leczonych (99).

Wigabatryna nie była wykorzystywana w leczeniu psychiatrycznym.

Gabapentyna

Struktura chemiczna gabapentyny jest podobna do GABA, do leucyny, waliny i fenyloalaniny. Mechanizm działania leku nie jest poznany. Przypuszcza się, że wiąże się z systemem L białek transportu aminokwasów lub z wiązaniem dotychczas nie zidentyfikowanego receptora (46). Działanie leku jest także

wiązane z hamowaniem przekazywania monoamin i z interakcjami z aminokwasami pobudzającymi (6).

Wchłanianie gabapentyny zależy od dawki, co jest związane z wysyceniem systemu transportu leku (43). Maksymalne stężenie po podaniu doustnym uzyskuje się po 2–3 godzinach. Po podaniu dawki 300 mg biodostępność sięga 60%, po dawkach większych spada. Lek nie wiąże się z białkami. Jest wydalany przez nerki w postaci niezmienionej. Podczas stosowania w dawce dobowej 600–1 800 mg stężenie we krwi wynosi ponad 2 µg/ml. Nie wykazano zmiany farmakokinetyki przy stosowaniu równocześnie z gabapentyną innych leków przeciwpadaczkowych.

Wskazaniem do stosowania gabapentyny są proste i złożone napady częściowe i z wtórną generalizacją, w których skuteczność leku jest oceniana na ok. 30% (redukcja napadów o połowę) (43). Wśród objawów niepożądanych najczęściej występuje ataksja, nudności, drżenie, podwójne widzenie (43). U dzieci, u których stosowano gabapentynę opisano występowanie zachowań agresywnych (u 1,6% leczonych) (114).

Długotrwałe stosowanie gabapentyny u chorych na padaczkę korzystnie wpływa na zaburzenia emocjonalne (33, 83). Zostało opisane jako podobne do karbamazepiny, a ponadto jako nie powodujące upośledzenia procesów poznawczych.

Lek nie był stosowany w psychiatrii.

Etosuksymid

Mechanizm działania etosuksymidu jest wiązany z wpływem na kanały wapniowe T w neuronach wzgórza i receptory GABA-B (28, 35). Etosuksymid wchłania się szybko i całkowicie, po podaniu doustnym największe stężenie osiąga po ok. 3 godzinach. Nie wiąże się z białkami krwi. W stanie niezmienionym z moczem wydala się ok. 1/4 leku, pozostała część ulega przemianom w wątrobie. Okres biologicznego półtrwania wynosi ok. 50 godzin.

Wskazaniem do stosowania etosuksymidu jest padaczka typu absence. Skuteczność leku w napadach typu absence jest duża, redukuje on napady u 90% leczonych (103).

Nie wpływa na napady proste i złożone częściowe, duże, mioklonie i napady uogólnione (zgięciowe, akinezyjne).

Objawy niepożądane występują rzadko. Podczas stosowania dużych dawek mogą występować zaburzenia żołądkowo-jelitowe, bóle i zawroty głowy, fobiofobia i zespoły parkinsonoidalne (96).

Dość często (częstość oceniono na 3–11%) po leczeniu etosuksymidem występują zaburzenia psychiatryczne (opisane jako paranoidalne) (9). Nie opisano istotnych klinicznie interakcji leku.

Etosuksymid nie był stosowany w leczeniu psychiatrycznym.

Piśmiennictwo

1. Altrup U., Gerlach H., Said E., Speckmann J.: Effects of sodium valproate in a model nervous system (buccal ganglia of *Helix pomatia*). I. Antiepileptic actions. *Epilepsia* 1992, 33, 743–752
2. American Psychiatric Association, Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder, *Am. J. Psychiatry*, 1994, Suppl. 151, 12
3. Apelt S., Emrich H.K.: Sodium valproate in benzodiazepine withdrawal. *Am. J. Psychiatry* 1990, 147, 950–951.
4. Ayd J.: Valproic acid for aggressive behavior. *Int. Drug Ther. Newsl.* 1996, 6, 23
5. Balfour J.A., Bryson H.M.: Valproic acid: a review of its pharmacology and therapeutic potential in indications other than epilepsy. *CNS Drugs* 1994, 2, 144–173
6. Bartoszyk G.D.: Gabapentin and convulsions provoked by excitatory amino acids. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1983, 324, R 24
7. Ben-Menachem E., Persson L.I., Schechter P.J.: The effect of different vigabatrin treatment regimes on CRF biochemistry and seizure control in epileptic patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1989, 27 (Suppl. 1), 79–85
8. Biggs C.S., Pearce B.R., Fowler L.J., Whitton P.S.: 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
9. Blank R.: Antikonvulsiva und ihre psychischen Wirkungen – Eine Übersicht. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* 1990, 58, 19–32
10. Bowden C.L., Brugger A.M., Swan A.C. et al.: Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. *JAMA* 1994, 271, 918–924
11. Bowden C.L.: Predictors of response to divalproex and lithium. *J. Clin. Psychiatry* 1995, 56 (Suppl. 3), 25–30
12. Bowden C.L.: The clinical efficacy of divalproex in the treatment of affective disorders. *Rev. Contemp. Pharmacother.* 1995, 6, 557–571
13. Bowden C.L.: Role of newer medications for bipolar disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1996, 16 (Suppl. 1) 48S–55S
14. Brady K.T., Sonne S., Lydiard R.B.: Valproate treatment of comorbid panic disorder and affective disorders in two alcoholic patients. *J. Clin. Psychopharmacol* 1994, 14, 81–82
15. Brady K.T., Sonne S.C., Anton R., Ballenger J.C.: Valproate in the treatment of acute bipolar affective episodes complicated by substance abuse; a pilot study. *J. Clin. Psychiatry* 1995, 56, 118–121
16. Brennan M.J.W., Sandyk R., Borsook D.: Use of sodium valproate in the management of affective disorders: basic and clinical aspects. w: Emrich H.M., Okuma T., Muller A.A. (red.): *Anticonvulsants in affective disorders*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1984, 56–65
17. Brown R.: US experience with valproate in manic depressive illness: a multicenter trial. *J. Clin. Psychiatry.* 1989, 50 (Suppl. 3) 13–16
18. Calabrese J.R., Bowden C., Woysville M.J.: Lithium and the anticonvulsants in the treatment of bipolar disorder. w: Bloom F.E. i Kupfer D.J. (red.): *Psychopharmacology, the fourth generation on progress*. Raven Press, New York, 1995, 1099–1111
19. Calabrese J.R.: Lamotrigine in treatment refractory manic depression. 2nd Int. Conference on New Directions in Affective Disorders. Jerusalem, 1995
20. Calabrese J.R., Markovitz P.J., Kimmel S.E., Wagner S.C.: Spectrum of efficacy of valproate in 78 rapid-cycling bipolar patients. *J. Clin. Psychopharmacol* 1992, 12, (Suppl. 1) 53S–56S
21. Calabrese J.R., Woysville M.J., Kimmel S.E., Rapport D.J.: Mixed states and bipolar rapid cycling and their treatment with divalproex sodium. *Psychiatr. Ann. Clin.* 1993, 70–78
22. Calabrese J.R., Woysville M.J., Kimmel S.E., Rapport D.J.: Predictors of valproate response in bipolar rapid cycling. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1993, 13, 280–283
23. Calabrese J.R., Woysville M.J.: A medication algorithm for treatment of bipolar rapid cycling? *J. Clin. Psychiatry* 1995, 56 (Suppl. 3), 11–18

24. Christe W., Janz D.: Stellenwert von Valproinsäure in der Therapie generalisierter Epilepsien bei Jugendlichen und Erwachsenen. w: Krämer G., Laub M. (red.): Valproinsäure. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1992, 163–170
25. Ciraulo D.A., Shader R.I., Greenblatt D.J., Crochman W.: Drug interactions in psychiatry. Williams and Wilkins, Baltimore, 1995
26. Clothier J., Swann A.C., Freeman T.: Dysphoric mania. *J. Clin. Psychopharmacol* 1992, 12, (Suppl. 1) 13S–16S
27. Coulter D.L.: Carnitine, valproate and toxicity. *J. Child Neurology* 1991, 6, 7–14
28. Coulter D.A., Hugenard J.R., Prince D.A.: Differential effects of petit mal anticonvulsants and convulsants on thalamic neurons: calcium current reduction. *Br. J. Pharmacol.* 1990, 100, 800–806
29. Davidson D.L.W.: A review of the side-effects of sodium valproate. *Brit. J. Clin. Prac. (Suppl.)* 1983, 27, 79–85
30. Davis R., Peters D.H., McTavish D.: Valproic acid. *Drugs*, 1994, 47, 332
31. Diamond R.J.: Outpatient use of a double blind medication trial: a clinical example. *J. Clin. Psychiatr.* 1983, 44, 304–305
32. Dilsaver S.C., Swann A.C., Shoaib A.M., Bowers T.C.: The manic syndrome: factors which may predict a patient's response to lithium, carbamazepine and valproate. *J. Psychiatry Neurosci.* 1993, 18 (2), 61–66
33. Dodrill C.B., Troupin A.S.: Neuropsychological effects of carbamazepine and phenytoin: A reanalysis. *Neurology* 1991, 41, 141–143
34. Dodrill C.B., Wilensky A.J., Ojemann L.M., Temkin N.R., Shellenberger K.: Neuropsychological, mood and psychosocial effects of gabapentin. *Epilepsia* 1992, 33, 117
35. Dreifuss F.E.: New antiepileptic drug development. *Epilepsia*, 1994, Suppl. 5, 56–59.
36. Dreifuss F.E., Langer D.H., Moline K.A. i in.: Valproic acid hepatic fatalities. II US experience since 1984. *Neurology* 1989, 39, 201–207
37. Emrich H.M., von Zerssen D., Kissling W. i in.: Therapeutic effect of valproate in mania. *Am. J. Psychiatry* 1981, 138L–256
38. Emrich H.M., Dose M., Zerssen D.: Action of sodium-valproate and of oxcarbazepine in patients with affective disorders. w: Emrich H.M., Okuma T., Müller (red.): Anticonvulsants in affective disorders. Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam 1984, 45–55
39. Emrich H.M., Wolf R.: Valproate treatment of mania. *Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry* 1992, 16, 691–701
40. Enna S.J., Kendall D.A., Browner M.: Differential effects of gammavinyl GABA on chemically induced seizures. w: Morselli P. L. (red.): Neurotransmitters, seizures and epilepsy. Raven Press, New York 1981, 107–115
41. Freeman T.W., Clothier J.L., Pazzaglia P., Lasem M.D., Swann A.C.: A double-blind comparison of valproate and lithium in the treatment of acute mania. *Am. J. Psychiatry* 1992, 149, 108–111
42. Goa K.L., Ross S.R., Chrisp P.: Lamotrigine: a review of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs* 1993, 46, 152–176
43. Goa K.L., Sorkin E.M.: Gabapentin. Eine Übersicht über pharmakologische Eigenschaften und klinisches Potential bei Epilepsie. *Drugs* 1993, 46, 409–427
44. Grassi F.H., Lux D.: Voltage dependent GABA induced modulation of calcium canals in chick sensory neurons. *Neurosci. Lett.* 1989, 105, 113–119
45. Hayes S.G.: Long-term use of valproate in primary psychiatry disorders. *J. Clin. Psychiatry* 1989, 50, (Suppl. 3) 35–39
46. Heinemann U., Stabel J., Ficker E., Zhang C.L.: Wirkungsmechanismen von Antikonvulsiva. w: Walden J., Witte O. W., Speckmann E. J. (red.): Epileptische Anfälle, Entstehung und Therapie. Springer Verlag, Heidelberg, New York 1992, 11–23
47. Herridge P.L., Pope H.G.: Treatment of bulimia and rapid cycling bipolar disorder with sodium VPA: a case report. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1985, 5, 229–230

48. Holcombe V., Brandt J., Carden F., Johnson K., Ris D., Vail R., Strollo A.: Effects of tegretal and of phenytoin on cognitive function and behavior in epileptic children younger than six years. *Neurology* 1987, 37 (Suppl. 1), 92
49. Hurd R.W., Wilder B.J.: Free radical scavenger deficiency and valproic acid. w: Levy R., Penry J.K. (red.): *Idiosyncratic reactions to valproate: clinical risk patterns and metabolism of toxicity*. Raven Press, New York 1991, 89–95
50. Ideström C.M., Schalling D., Carlquist U., Sjöquist F.: Behavioral and psychophysiological studies. Acute effects of diphenylhydantoin in relation to plasma levels. *Psychol. Med.* 1972, 2, 111–120
51. Isojarvi J.I., Laatikainen T.J., Pakarinen A.J., Juntunen K.T., Myllylä V.V.: Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 329, 1383–1388
52. Janicak P.G.: The relevance of clinical pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring: anticonvulsant mood stabilizers and antipsychotics. *J. Clin. Psychiatry*, 1993, 54, (Suppl. 9), 35–41
53. Javad S., Clarke E., Richens A.: Vigabatrin induced psychosis – management problems. *Seizure*, 1994, 3, 309–310
54. Jeavons P.M., Clark J.E., Maheshwari M.C.: The treatment of generalized epileptic of childhood and adolescence with sodium valproate. *Dev. Med. Child. Neurol.* 1977, 19, 9–25
55. Johanessen S.J.: New drugs for intractable epilepsy. w: Johanessen S.I., Gram L., Sillanpää M., Tomson T. (red.): *Intractable epilepsy*. Wrightson Biomedical Publ. LTD, Petersfield-Bristol, 1995
56. Johnson F.N.: Emerging clinical applications of divalproex. *Rev. Contemp. Pharmacother.* 1995, 6, 573–585
57. Kahn D., Stevenson E., Douglas C.J.: Effects of sodium valproate in three patients with organic brain syndromes. *Am. J. Psychiatry* 1988, 145, 1010–1011
58. Karas B.J., Wilder B.J., Hammond E.J., Baumann E.W.: Treatment of valproate tremors. *Neurology* 1983, 33, 1380–1382
59. Keck P.E., McElroy S.L.: Outcome in the pharmacologic treatment of bipolar disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1996, 16, (Suppl. 1), 15S–23S
60. Kelly K.M., Gross R.A., MacDonald R.L.: Valproic acid selectively reduces the low-threshold (T) calcium current in rat nodose neurons. *Neurosci. Lett.* 1991, 116, 233–238
61. Kemp L.I.: Sodium valproate as an antidepressant. *Br. J. Psychiatry* 1992, 160, 121–123
62. Kłosiewicz L.: Wpływ profilaktyczny amidu kwasu walproinowego w chorobach afektywnych. *Psychiatr. Pol.* 1985, 19, 23–29
63. Kłosiewicz L., Puzyński S.: Pochodne kwasu walproinowego – toksyczność, objawy niepożądane. *Psychiatria Pol.* 1987, 1, 57–61
64. Krämer G., Laub M.: *Valproinsäure*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1992
65. Lambert P.A.: Acute and prophylactic therapies of patients with affective disorders using valpromide. w: Emrich H.M., Okuma T., Müller A.A. (red.): *Anticonvulsants in affective disorders*. Amsterdam, Excerpta Medica, 1984, 33–44
66. Lambert P.A., Venaud G.: Comparative study of valpromide versus Li in treatment of affective disorders. *Nervuue* 1992, 5(2), 57–67
67. Leach M.J., Marden C.M., Miller A.A.: Pharmacological studies on lamotrigine, a novel potential antiepileptic drug: II. Neurochemical studies on the mechanism of action. *Epilepsia* 1986, 27, 490–497
68. Lindout D., Schmidt D.: In utero exposure to valproate and neural tube defects. *Lancet* 1986, 1, 1392–1393
69. Loscher W.: Effects of the antiepileptic drug valproate on metabolism and function of inhibitory and excitatory amino acids in the brain. *Neurochem. Res.* 1993, 18, 485–502
70. Lum M., Fontaine R., Elie R., Ontiveros A.: Divalproex sodium's effect in panic disorder: a placebo-controlled study. *Biol. Psychiatr.* 1990, 27, 164A–165A

71. McCoy L., Votolato N.A., Schwarzkopf S.B., Nasrallah H.A.: Clinical correlates of valproate augmentation in refractory bipolar disorder. *Ann. Clin. Psychiatry*, 1993, 5, 29–33
72. McElroy S.L., Keck P.E., Pope H.G.: Sodium valproate: its use in primary psychiatric disorders. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1987, 7, 16–24
73. McElroy S.L., Pope H.G., Keck P.E., Hudson J.I.: Treatment of psychiatric disorders with valproate: a series of 73 cases. *Psychiatr. Psychobiol.* 1988, 3, 81–85
74. McElroy S., Keck P.E., Pope H.G., Hudson J.I.: Valproate in the treatment of rapid-cycling bipolar disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1988, 8, 275–279
75. McElroy S.L., Keck P.E., Pope H.G., Hudson J.I.: Valproate in the treatment of bipolar disorders: literature review and clinical guidelines. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1992, 12, 42S–52S
76. McElroy S.L., Keck P.E., Turgul K.C., Bennet J.A.: Valproate as a loading treatment in acute mania. *Neuropsychobiology* 1993, 27, 146–149
77. McFarland B.H., Miller M.R., Straumfjörð A.A.: Valproate use in the older manic patient. *J. Clin. Psychiatry* 1990, 51, 479–481
78. Meltzer H.Y.: Treatment of the neuroleptic – nonresponsive schizophrenic patient. *Schizophr. Bull.*, 1992, 18, 515–542
79. Mumford J.P., Cannon D.J.: Vigabatrin. *Epilepsia* 1994, 35 (Suppl. 5), 25–28
80. Nilsson M., Hansson E., Ronnback L.: Agonist evoked Ca^{2+} transients in primary astroglial cultures: modulatory effects of valproic acid. *Glia* 1992, 5, 201–209
81. Noronha M.J., Bevan P.I.T.: A literature review of unwanted effects with Epilim. w: Legg N.J. (red.): Clinical and pharmacological aspects of sodium valproate (Epilim in the treatment of epilepsy). MCS Consultants Tunbridge Wells 1976, 61–65
82. Nurnberg H.G., Martin G.A., Karajgi B.M., Roskin J.K., Langshore C.T.: Response to anticonvulsant substitution among refractory bipolar manic patients. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1994, 14, 207–209
83. Ojemann L.M., Wilensky A.J., Temkin N.R., Chmelir T., Ricker B.: Long-term treatment with gabapentin for partial epilepsy. *Epilepsy Res.* 1992, 13, 159–165
84. Olpe H.R., Steinmann M., Ferrat T., Fozza M.F., Schmutz M.: Neuronale Wirkmechanismen von Carbamazepin und Valproat. w: Baumann P. (red.): Biologische Psychiatrie der Gegenwart. Springer Verlag, Wien 1993, 301–304
85. Papatheodorou G., Kutcher S.P., Katic M., Szalai J.P.: The efficacy and safety of divalproex sodium in the treatment of acute mania in adolescents and young adults; an open clinical trial. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1995, 15, 110–116
86. Penry J.K., Dean J.C.: The scope and use of valproate in epilepsy. *J. Clin. Psychiatry* 1989, 50, 17–22
87. Perucca E., Richens A.: Interaction between phenytoin and imipramine. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1977, 4, 485–486
88. Pope H.G., Jr, McElroy S.L., Keck P.E., Hudson J.I.: Valproate in the treatment of acute mania: a placebo-controlled study. *Arch. Gen. Psychiatry* 1991, 48, 62–68
89. Post R.M., Weiss S.R.B., Chuang D.M.: Mechanismus of action of anticonvulsants in affective disorders; Comparisons with lithium. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1992, 12, 23–35
90. Prasad A.J.: The role of sodium valproate as an antimanic agent. *Pharmacotherapeutica*, 1984, 6–8
91. Primean F., Fontaine R., Beauclair L.: Valproic acid and panic disorder, *Can. J. Psychiatr.*, 1990, 35, 248–250
92. Primean F., Fontaine R.: GABAergic agents and panic disorder. *Biol. Psychiatry*, 1988, 24, 941–960
93. Pużyński S., Kłosiewicz L.: Valproic acid amide in the treatment of affective and schizoaffective disorders. *J. Affective Disord.* 1984, 6, 115–121
94. Pużyński S., Kłosiewicz L.: Valproic acid amide a prophylactic agent in affective and schizoaffective disorders. *Psychopharmacol Bull.* 1984, 20, 151–159

95. Pużyński S.: Leki psychotropowe, Springer – PWN, Warszawa, 1996
96. Rall T.W., Schleifer L.S.: Drugs effective in therapy of the epilepsies. w: Gilman A.G., Goodman L.S., Rall T.W., Murad F. (red.): Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. McMillan Publishers 1985, 446–472
97. Resnick O.: The psychoactive properties of diphenylhydantoin: experiences with prisoners and juvenile delinquents. *Int. J. Neuropsychiatr.* 1967, 3, 30–36
98. Rimmer E.M., Richens A.: An update on sodium valproate. *Pharmacotherapy* 1985, 5, 171–184
99. Ring H.A., Crellin R.E., Kirker S.G., Reynolds E.H.: Vigabatrin and depression. *J. Neurosurg. Psychiatry* 1993, 56, 925–928
100. Risinger R.C., Risby E.D., Risch S.C.: Safety and efficacy of divalproex sodium in elderly bipolar patients. *J. Clin. Psychiatry.* 1994, 55, 215
101. Sachs G.S.: Bipolar mood disorder: practical strategies for acute and maintenance phase treatment. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1996, 2, Suppl. 1, 32S–46S
102. Schaff M.R., Fourcett J., Zajecka J.M.: Divalproex sodium in the treatment of refractory affective disorders. *J. Clin. Psychiatry*, 1993, 54, 380–384
103. Schmidt D.: Die Behandlung der Epilepsien. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1984
104. Schmidt D., Bauer J., Beck-Mannagetta G., Krämer G., Stefan H., Wolf P.: Stellenwert von Valproinsäure in der Behandlung von Epilepsien des Erwachsenenalters. w: Krämer G., Laub M. (red.): Valproinsäure, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1992, 313–314
105. Schwarz J.R., Grigat G.: Phenytoin and carbamazepine: potential- and frequency dependent block of NA currents in mammalian myelinated nerve fibers. *Epilepsia* 1989, 30, 286–294
106. Semadeni G.W.: Etude clinique de l'effet normothymique du dipropylacetamide. *Acta Psychiatr Belg* 1967, 76, 458–466
107. Sharma V., Persad E., Mazmanian D., Karunaratne K.: Treatment of rapid cycling bipolar disorder with combination therapy of valproate and lithium. *Can. J. Psychiatry*, 1993, 38 (2), 137–139
108. Simopoulos A.M., Pinto A., Uhlenhuth E.H., McGee J.J., Rosa E.R.: Diphenylhydantoin effectiveness in the treatment of chronic schizophrenics. *Arch. Gen. Psychiatr.* 1974, 30, 106–111
109. Smith B.H., Bogoch S., Dreyfus J.: The broad range of clinical use of phenytoin; Bioelectrical modulator; Bibliography and review. Dreyfus Medical Foundation, New York, 1988
110. Solomon D.A., Keitner G.I., Miller I.W., Shea M.T., Keller M.B.: Course of illness and maintenance treatments for patients with bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatry*, 1995, 56 (1), 5–13
111. Sommerbeck K.W.: Valproate sodium: evaluation of so-called psychotropic effects. A controlled study. *Epilepsia* 1977, 18, 159–167
112. Sovner R.: The use of valproate in the treatment of mentally retarded persons with typical and atypical bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatry* 1989, 50, (Suppl. 3), 40–43
113. Swann A.C.: Mixed or dysphoric manic states: psychopathology and treatment. *J. Clin. Psychiatry*, 1995, 56, (Suppl. 3), 6–10
114. Tallian K.B., Nahata M.C., Lo W., Tsao C.Y.: Gabapentin associated with aggressive behavior in pediatric patients with seizures. *Epilepsia*, 1996, 37, 501–502
115. Thompson P.J., Huppert F.A., Trimble M.R.: Phenytoin and cognitive function: Effects on normal volunteers and implications for epilepsy. *Br. J. Soc. Clin. Psychol.* 1981, 20, 155–162
116. Tohen M.: The adverse effect profile and safety of Divalproex. *Rev. Contemp. Pharmacother.* 1995, 6, 587–595
117. Tohen M., Castillo J., Baldessarini R.J., Zarate C., Kando J.C.: Blood dyscrasias with carbamazepine and valproate: a pharmaco-epidemiological study of 2.228 patients at risk. *Am. J. Psychiatry*, 1995, 152, 413–418
118. Trimble M.R., Thompson P.J.: Sodium valproate and cognitive function. *Epilepsia* 1984, 25 (Suppl.), 60–64

119. **Turner W.J.:** The usefulness of diphenylhydantoin in treatment of nonepileptic emotional disorders. *Int. J. Neuropsychiatr.* 1967, 3, 9–20
120. **Twombly D.A., Yoshii M., Narahasi T.:** Mechanismus of calcium chanel block by phenytoin. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1988, 246, 189–195
121. **Vencovsky E., Soucek K., Kabes J.:** Prophylactic effect of dipropylacetamide in patients with bipolar affective disorder. w: Emrich H.M., Okuma T., Müller A.A. (red.): *Anticonvulsants in affective disorders.* Amsterdam, Exc. Med. 1984, 66–67
122. **Wadman W.J., Filipe C.M.:** Gamma-vinyl-gaba induced changes in excitability in rat hippocampal slices. w: Speckmann E.J., Gutnick M.J. (red.): *Epilepsy and inhibition.* Urban and Schwarzenberg, München, Baltimore 1992, 197–221
123. **Walden J., Altrup U., Reith H., Speckmann E.J.:** Effects of valproate on early and late potassium currents of single neurons. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1993, 3, 137–141
124. **Walden J., Hesslinger B., Boehnel A., Berger M.:** Antiepileptika in der Behandlung und Vorbeugung affektiver Störungen. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* 1994, 62, Suppl. 3, 86
125. **Weisler R., Risner M. E., Acher J., Houser T.:** Use of lamotrigine in the treatment of bipolar disorder. *Abstr. of the Meeting of the American Psychiatric Association* 1994, 611
126. **Wilder B.J.:** Pharmacokinetics of valproate and carbamazepine. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1992, 12, 64–68
127. **Wolf P.:** New antiepileptic drug already registered. *Epilepsia* 1994, 35, Suppl. 5, S22–S24
128. **Woodman C.L., Noyes R.:** Panic disorder: treatment with valproate. *J. Clin. Psychiatry.* 1994, 55, 134–136
129. **Yuen A.W.C.:** Lamotrigin: a review of antiepileptic efficacy. *Epilepsia* 1994, 35, Suppl. 5, 33–36
130. **Zarate C.A., Tohen M., Banov M.D., Weiss M.K., Cole J.O.:** Is clozapine a mood stabilizer. *J. Clin. Psychiatry,* 1995, 56, 108–112
131. **Zhu M., Zhou S.:** Reduction of the teratogenic effects of phenytoin by folic acid and a mixture of folic acid, vitamins and amino acids. A preliminary trial. *Epilepsia* 1989, 30, 246–251.