

DÁVKOVÁNÍ VALPROÁTU A JEHO VZTAH K TERATOGENICITĚ

MUDr. Martin Tomášek, MUDr. Petr Marusič, Ph.D.

Centrum pro epilepsie, Neurologická klinika UK 2. LF a FN Motol, Praha

Ačkoli se obvyklá účinná dávka valproátu pohybuje v širokém rozmezí mezi 500–2 500 mg/den, v klinické praxi je mnoho pacientů kompenzováno na dávkách do 1 000 mg/den, zejména těch trpících generalizovanými záchvaty. Z provedeného dotazníkového průzkumu vyplývá, že 1 000 mg/den je i průměrná dávka valproátu používaná v ČR při léčbě pacientů se záchvaty parciálními a/nebo sekundárně generalizovanými. Data dostupná v současné době z těhotenských registrů naznačují, že riziko teratogenního vlivu valproátu je na dávce závislé a významně se zvyšuje při použití denních dávek nad 1 000–1 100 mg/den.

Klíčová slova: epilepsie, valproát, teratogenicita.

Neurol. pro praxi, 2006; 5: 266–268

Úvod

Valproát patří celosvětově mezi nejčastěji užívané léky v léčbě epilepsie. První klinická studie proběhla s valproátem v roce 1962 a za čtyři desetiletí své existence v klinickém užití prokázal širokospektrou účinnost v léčbě všech typů záchvatů – jak parciálních, tak generalizovaných. Kromě svých antikonvulzivních účinků při léčbě epilepsie je užíván také v dalších indikacích, jako například při léčbě bipolární poruchy a migrény.

Dávkování

Obvyklá iniciální dávka u dospělých je 250–500 mg/den. Dávka je zvyšována po 2–3 dnech a dále dle efektu a tolerance, přičemž obvyklá účinná dávka je mezi 500–2 500 mg/den. U dětí se iniciální dávka pohybuje mezi 10–15 mg/kg/den. Zvyšování je dle efektu a tolerance obvykle po 10–15 mg/kg/den ve dvoutýdenních intervalech, a obvyklá účinná dávka je 10–30 mg/kg/den. Neretardované formy valproátu se podávají 3x denně, u retardovaných stačí podávání 2x denně. U některých pacientů, zejména u těch s generalizovanou epilepsií někdy stačí podávání jednou denně (1).

Dotazník: Zkušenosti s Depakinem Chrono v léčbě parciální epilepsie

Určitou informaci o obvyklém dávkování valproátu v ČR jsme také získali zpracováním dat z dotazníku „Zkušenosti s Depakinem Chrono v léčbě parciální epilepsie“, vyplňovaným ambulantními neurology v roce 2003. Do sledování bylo zařazeno 1 454 pacientů u nichž byl Depakine Chrono použit jako první lék při léčbě parciální epilepsie a cílem bylo vyhodnotit po 3 měsících jeho účinnost a toleranci.

Ze 1 454 zařazených pacientů bylo 753 (51,8%) mužů a 685 (47,1%) žen (u 16 pacientů nebyla kompletní data) ve věku 1 až 87 let. Etiologicky se u 552 (38%) pacientů jednalo o symptomatickou epilepsii u 902 (62%) nebyla příčina onemocnění známa ne-

bo nebyla uvedena. Účinnost byla hodnocena jako vynikající u 577 pacientů (40%), jako velmi dobrá u 580 (40%), dobrá u 222 (15%), jako malá nebo žádná u 46 (3%) a u 29 (2%) nebyla data uvedena. Nežádoucí účinky se u 1 259 pacientů nevyskytly (87%), mírné intenzity byly u 104 (7%), střední intenzity u 22 (2%), výrazné intenzity u 3 (0,2%) a u 66 (5%) nebyla data uvedena. U 60 pacientů, u kterých byl zaznamenán typ nežádoucích účinků, se vyskytovalo nejčastěji zvýšení hmotnosti – u 17 pacientů, ovlivnění psychických funkcí – u 16 pacientů, gastrointestinální obtíže – u 12 pacientů, tremor u osmi, zvýšení jaterních testů u tří, cefalea u dvou, enuréza, padání vlasů a alergická reakce vždy u jednoho pacienta. Žádná z žen v průběhu sledování neotěhotněla.

Tento dotazník byl typickou postmarketingovou studií, které mají obecně vzhledem k chybějícímu striktnímu protokolu a možnosti ověření zdrojových dat problematickou spolehlivost. Výsledkem bylo potvrzení již dříve známých údajů o účinnosti a snášenlivosti Depakinu Chrono v běžné klinické praxi. Zajímavým vedlejším údajem ze zmíněného dotazníku pak byla informace o velikosti užívaných denních dávek. Celková průměrná udržovací dávka u dětí do 10 let ($n = 131$) byla 500,5 mg/den, a ve věku 11 až 18 let ($n = 199$) 754,5 mg/den. V obou skupinách činila průměrná udržovací dávka 13,9–17,0 mg/kg/den. U dospělých ($n = 1 093$) byla průměrná udržovací dávka 1 000 mg/den. Udržovací dávku 1 100 mg/den a vyšší užívalo 170 pacientů (12%).

Valproát v těhotenských registrech

Obecné riziko vzniku vrozené vývojové vady (VVV) plodu je v populaci mezi 2–3%. U pacientek užívajících antiepileptika je riziko 2–3x zvýšeno a pohybuje se mezi 4–9%. U valproátu je také známo zvýšené riziko vzniku spina bifida (1–2%) při expozici plodu během prvního trimestru (2). Kromě přímého teratogenního vlivu může mít valproát podle některých prací také negativní vliv na vývoj kogni-

tivních funkcí zjištělný až v pozdějším věku dítěte (3). V posledních několika letech jsou prospektivně systematicky sbírána data o matkách užívajících antikonvulziva v těhotenství.

Dostupná průběžná data z registrů (červen 2006) vypovídající o teratogenicitě valproátu

North American Pregnancy Registry: U 16 ze 149 dětí (10,7%) matek užívajících valproát se vyskytla VVV. Jednalo se o spina bifida, kardiální defekty, urogenitální vady nebo mnohočetné anomálie. Nebyla zjištěna závislost na velikosti dávky ani na suplementaci folátem (4).

UK Epilepsy and Pregnancy Registry: Výskyt 6,2% VVV při monoterapii valproátem. Byla zjištěna závislost na velikosti dávky – při dávkách nižších než 1 000 mg/den byl výskyt VVV 5,1%, zatímco při dávkách vyšších než 1 000 mg/den bylo riziko zvýšeno na 9,1% (5).

International Lamotrigine Registry: Výskyt 11,7% VVV při polyterapii zahrnující současné podávání valproátu a lamotriginu (6).

Australian Pregnancy Registry: Výskyt 16,8% VVV při monoterapii valproátem. Zjištěna závislost na dávce. Výrazně zvýšené riziko při dávkách nad 1 100 mg/den – 38,5%. Při dávkách nižších než 1 100 mg/den riziko 5,4% (7).

EURAP: Data o vztahu VVV a valproátu dosud nebyla publikována.

Současná data (červen 2006) z těhotenských registrů tedy ukazují, že při dávkování valproátu do 1 000–1 100 mg/den v monoterapii je prevalence VVV mezi 5,1–5,4% a výrazně stoupá při dávkách vyšších, kde se pohybuje v rozmezí 9,1–38,0%.

Pravděpodobný mechanismus teratogenicity valproátu

Z dostupných průběžných výsledků z těhotenských registrů vyplývá, že nastává výrazný zlom

v nárůstu VVV při dávkování valproátu nad 1000–1100 mg/den. Může to souviset s jiným mechanismem podmiňujícím teratogenicitu. Je známo, že valproát je metabolizován glukuronidovou konjugací při dávkách do 800–1000 mg/den, kdežto při dávkách vyšších se metabolizuje hlavně beta-oxidací (8). Nasycení beta-oxidace pravděpodobně může narušit metabolismus aminokyselin a dochází ke kumulaci jejich derivátů, které hrají roli v teratogenicitě. Tato hypotéza však zatím nebyla provedenými výzkumy potvrzena (9). Je také zkoumána různá míra poškození proteinů, které se účastní na genové expresi ve Wnt signální dráze (10).

Závěr a význam pro klinickou praxi

Účinná dávka valproátu se může u řady pacientů pohybovat v denní dávce do 1000 mg, a to i u pacientů s parciálními záchvaty. Z klinických zkušeností vyplývá, že mnozí pacienti s generalizovanými záchvaty mohou být plně kompenzováni i na podstatně nižších dávkách valproátu a dostupná data o teratogenicitě naznačují, že jej lze v těchto

nízkých dávkách používat i u fertilních žen. Naopak dávky vyšší než 1000 mg/den výrazně zvyšují riziko teratogenicity a bude nutné důkladně zvažovat a případně odůvodnit jejich použití u žen plánujících těhotenství. Toto omezení se však nejspíše nebude týkat jen valproátu, ale i dalších antiepileptik, pokud se prokáže, že i jejich teratogenní vliv je závislý na dávce. Je jisté, že bude třeba vyčkat na další data,

kteřá budou proudit z těhotenských registrů, a proto nelze v současné době dávat zobecňující doporučení k použití valproátu a jeho dávkování.

MUDr. Martin Tomášek

Centrum pro epilepsie
Neurologická klinika UK 2. LF a FN Motol
V úvalu 84, 150 06 Praha 5
e-mail: tomasek@fnmotol.cz

Literatura

1. Adab N et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75 (11): 1575–1583.
2. Cunnington M, Tennis P. Lamotrigine and the risk of malformations in pregnancy. *Neurol* 2005; 64 (6): 955–960.
3. Dickinson RG et al. Urinary excretion of valproate and some metabolites in chronically treated patients. *Ther Drug Monit* 1989; 11 (2): 127–133.
4. Guberman ABJ. Special Management Considerations In: *Essentials of Clinical Epilepsy*. Butterworth-Heinemann 1999: 156–157.
5. Morrow J et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77 (2): 93–198.
6. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs* 2002; 16 (10): 695–714.
7. Vajda FJE et al. Foetal malformations and seizure control: 52 months data of the Australian Pregnancy Registry. *Eur J Neurol* 2006; 13 (6): 645–654.
8. Vajda FJE, Eadie MJ. Maternal valproate dosage and foetal malformations. *Acta Neurol Scand* 2005; 112 (3): 137–143.
9. Wiltse J. Mode of action: inhibition of histone deacetylase, altering WNT-dependent gene expression, and regulation of beta-catenin-developmental effects of valproic acid. *Crit Rev Toxicol* 2005; 35 (8–9): 727–738.
10. Wyszynski DF et al. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurol* 2005; 64 (6): 961–965.