

Wpływ piracetamu na stężenie kwasu walproinowego w surowicy krwi u dzieci z padaczką

Effect of piracetam on valproic acid serum concentration in epileptic children

Krzysztof Sendrowski, Elżbieta Paluszek, Wojciech Sobaniec

Klinika Neurologii i Rehabilitacji Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

STRESZCZENIE

Cel pracy. Celem pracy była ocena wpływu piracetamu (PIR) na stężenie całkowitego kwasu walproinowego (VPA) w surowicy krwi u dzieci z padaczką leczonych w monoterapii VPA. **Materiał i metody.** Grupę badaną stanowiło 24 dzieci z rozpoznaną padaczką (11 dziewczynek i 13 chłopców) w wieku 7–18 lat leczonych w monoterapii VPA, podawanym co 12 godzin w średniej dawce $28,63 \pm 4,5$ mg/kg m.c./dobę. Do stosowanego VPA dołączono PIR w dawce 50 mg/kg m.c./dobę, który podawano przez 1 miesiąc. Oznaczenia stężenia całkowitego VPA w surowicy krwi wykonywano metodą immunofluorescencyjno-polaryzacyjną analizatorem TDX Abbott przed dodaniem PIR oraz po miesiącu terapii skojarzonej VPA + PIR. Analizy statystycznej uzyskanych wyników dokonano przy użyciu programu Analyse –it 1.62. **Wyniki.** Poziom VPA przed podaniem PIR u badanych pacjentów wahał się w granicach 40,31–70,52 $\mu\text{g/ml}$ (śr. $56,67 \pm 9,51$ $\mu\text{g/ml}$). Po miesiącu stosowania PIR średnie stężenie VPA wzrosło statystycznie do $64,12 \pm 9,62$ $\mu\text{g/ml}$ ($p < 0,05$). **Wnioski.** Stężenie całkowitego VPA w surowicy krwi u dzieci z padaczką wzrasta znacząco po dodaniu PIR. Korzystna interakcja dobrze tolerowanego przez pacjentów PIR z VPA wskazuje na celowość rozważenia tego typu terapii łączonej w padaczkę lekoopornej, przed decyzją o zwiększeniu dawki stosowanego VPA lub dodaniu do VPA kolejnego leku przeciwpadaczkowego. **Słowa kluczowe:** kwas walproinowy, piracetam, padaczka, terapia monitorowana

ABSTRACT

Aim. To evaluate the effect of piracetam (PIR) on concentration of total valproic acid (VPA) in the blood serum of children with epilepsy treated with VPA monotherapy. **Materials and methods.** The study group consisted of 24 children with diagnosed epilepsy (11 females and 13 males) aged 7–18 years treated with VPA in monotherapy. VPA was administered every 12 hours with a mean dose of 28.63 ± 4.5 mg/kg of body mass/24 h. PIR was added to VPA for 1 month at a dose of 50 mg/kg of body mass/24 h. Total serum concentration was determined by immunofluorescence polarization method using TDX Abbott analyzer before adding PIR and after a month of VPA+PIR therapy. Statistical analysis of the obtained results was performed using Analyse –it 1.62 software. **Results.** Total VPA concentration before PIR administration in the studied patients ranged from 40.31 to 70.52 $\mu\text{g/ml}$ (mean 56.67 ± 9.51 $\mu\text{g/ml}$). After a month of PIR administration, mean VPA concentration statistically significantly increased to 64.12 ± 9.62 $\mu\text{g/ml}$ ($p < 0.05$). **Conclusions.** Total concentration of VPA in blood serum of epileptic children significantly increased after addition of PIR to VPA. The favorable interaction of well-tolerated PIR with VPA makes it advisable to use them in a combination therapy for drug-resistant epilepsy before deciding to increase a VPA-dose or to add another antiepileptic drug to VPA. **Key words:** valproic acid, piracetam, epilepsy, therapeutic drug monitoring

WSTĘP

Grupa leków tzw. nootropowych, której prekursorem jest piracetam (PIR), jest powszechnie stosowana w leczeniu wielu schorzeń neurologicznych m.in. stanów otępiennych [1], bólów głowy [2], afazji poudarowej i dysleksji [3]. Mechanizm działania PIR pozostaje wciąż nie do końca wyjaśniony. PIR moduluje procesy neuroprzekaznictwa i stymuluje plastyczność mózgu [4]. Lek wpływa również na układ mikrokrążenia mózgowego: poprawia plastyczność erytrocytów, zmniejsza skurcz naczyń i zapobiega nadmiernej agregacji płytek krwi [5]. PIR zwiększa ponadto aktywność kinazy adenylowej, która przekształca ADP do ATP i AMP. PIR zabezpiecza także przed nadmiernym spadkiem stężenia ATP w niedotlenionym mózgu [6]. Ostatnie

badania wskazują, że PIR moduluje również transmisję glutaminergiczną poprzez receptory AMPA [7].

PIR jest strukturalnym analogiem GABA – głównego neuroprzekaźnika hamującego w mózgu, który zapobiega m.in. szerzeniu się nadmiernej aktywności bioelektrycznej w sieci neuronalnej, a tym samym występowaniu napadów padaczkowych. Współcześnie przyjmuje się, że podłożem biochemicznym padaczki są zaburzenia równowagi pomiędzy neurotransmiterami hamującymi i pobudzającymi w mózgu, głównie GABA i glutaminianem [8]. Ze względu na podobieństwo strukturalne cząsteczki PIR do GABA przeprowadzono wiele badań dotyczących zastosowania PIR jako leku wspomagającego w drgawkach eksperymentalnych i padaczkę. Badania te przyczyniły

się znacząco do powstania nowego leku przeciwpadaczkowego – levetiracetamu (LEV), którego cząsteczka jest pochodną PIR [9]. Mechanizm działania LEV, związany z oddziaływaniem leku na białko synaptyczne SV2A, jest jednak zupełnie odmienny od PIR [10].

W naszym ośrodku wykazaliśmy m.in., że PIR jako lek dodany do klasycznych leków przeciwpadaczkowych poprawia kliniczną i elektrofizjologiczną skuteczność terapii u dzieci z padaczką [11]. Pojedyncze doniesienia innych autorów również wskazują na to, że PIR w skojarzeniu z lekami przeciwpadaczkowymi może w mechanizmie synergii wzmacniać ich działanie terapeutyczne [12, 13]. W piśmiennictwie dostępne są nieliczne analizy dotyczące interakcji farmakodynamicznych i farmakokinetycznych LEV w terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwpadaczkowymi [14]. Jednak pomimo wieloletniego stosowania PIR jako leku wspomagającego w schorzeniach ośrodkowego układu nerwowego, nie znaleźliśmy w literaturze danych na temat wpływu PIR na stężenie leków przeciwpadaczkowych, co stało się inspiracją do przeprowadzenia obecnych badań. Do wstępnej analizy wybraliśmy pacjentów wieku rozwojowego z padaczką leczonych najczęściej stosowanym lekiem przeciwpadaczkowym – kwasem walproinowym (VPA).

CEL PRACY

Celem pracy była ocena wpływu PIR na stężenie całkowitego VPA w surowicy krwi u dzieci z padaczką leczonych w monoterapii VPA.

MATERIAŁ I METODY

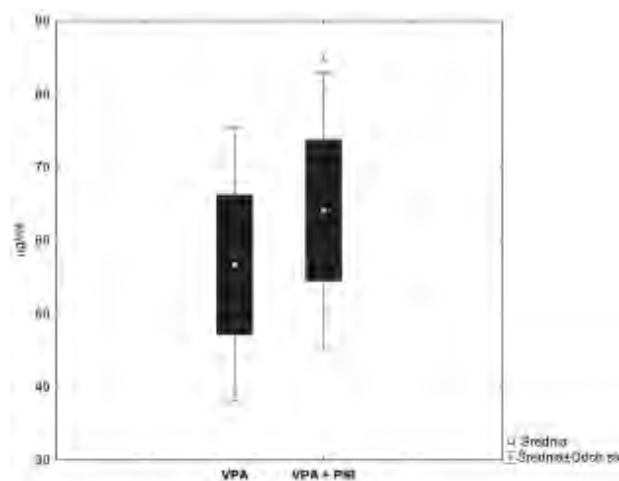
Badaniem objęto grupę 24 dzieci z padaczką (11 dziewczynek i 13 chłopców) w wieku 7–18 lat (śr. $11,3 \pm 4,5$ roku), podopiecznych Kliniki Neurologii i Rehabilitacji Dziecięcej w Białymstoku. U 14 dzieci rozpoznano napady pierwotnie uogólnione, u 10 częściowe wtórnie uogólnione. Przyjmowali oni preparaty kwasu walproinowego przewlekle w monoterapii. Dawka leku nie była zmieniana w ciągu 4 tygodni przed badaniem i wynosiła śr. $28,63 \pm 4,5$ mg/kg m.c./dobę. Podawano następujące preparaty: Convulex (syrop – 3 pacjentów, kapsułki – 8 pacjentów), Depakine (tabletki chrono – 11 pacjentów, syrop – 2 pacjentów). Leki stosowane były 2 razy dziennie o godzinie 8.00 i 18.00. Dołączono do nich PIR w dawce 50 mg/kg m.c./dobę, który podawano przez 1 miesiąc. Monitorowanie stężeń VPA w surowicy krwi prowadzone było na początku i po 1 miesiącu leczenia. Krew do oznaczenia poziomu VPA pobierano rano o godzinie 7.00, na czczo, przed podaniem porannej dawki leków. Stężenie VPA (frakcja całkowita) w surowicy oznaczano metodą immunofluorescencyjno-polaryzacyjną przy użyciu zestawu TDxFLx „Valproic Acid” firmy Abbott Laboratories (USA). Pomiarów dokonywano na analizatorze TDx Abbott Diagnostic Division. Analizy statystycznej uzyskanych wyników dokonano przy użyciu programu Analyse – it 1.62. Zależność pomiędzy dawką stosowanego VPA a jego stężeniem w surowicy krwi określano na podstawie analizy korelacji rang Spearmana. Rodzaj rozkładu stężeń VPA przed podaniem PIR i po miesiącu leczenia skojarzo-

nego VPA+PIR zbadano przy użyciu testu Andersona-Darlinga. Uzyskane wyniki odbiegały od rozkładu normalnego, zatem do porównania stężeń VPA po miesiącu stosowania PIR w stosunku do początku leczenia użyto testu nieparametrycznego Wicoxona. Wyniki oceniano jako istotne statystycznie gdy $p < 0,05$.

WYNIKI

Rozkład stężeń VPA przed włączeniem PIR w teście Anderson-Darlinga: współczynnik wynosił 0,333 i nie był znamieny statystycznie ($p = 0,51$). Podobnie kształtował się rozkład stężeń VPA po 1 miesiącu leczenia skojarzonego z PIR ($p = 0,41$). Nie stwierdzono zależności dawka–poziom leku, bowiem współczynnik R w analizie Spearmana wynosił $-0,46$ i nie był znamieny statystycznie ($p = 0,09$). Podobnie nie wykazano zależności dawka–poziom leku po miesiącu leczenia skojarzonego z PIR ($R = -0,3$; $p = 0,24$).

Poziom VPA przed podaniem PIR u badanych pacjentów wahał się w granicach 40,31–70,52 $\mu\text{g/ml}$ (śr. $56,67 \pm 9,51$ $\mu\text{g/ml}$). Po miesiącu stosowania PIR zakres stężeń VPA wahał się w granicach 50,28–78,80 $\mu\text{g/ml}$. Średnie stężenie VPA wzrosło do $64,12 \pm 9,62$ $\mu\text{g/ml}$ (znamienność statystyczna w teście nieparametrycznym Wilcoxon: $p < 0,05$) (ryc. 1). Żadnego pacjenta nie wyłączono z obserwacji ze względu na działania niepożądane terapii.



Ryc. 1. Stężenie VPA w surowicy krwi dzieci z padaczką przed dodaniem PIR i po miesiącu terapii skojarzonej VPA + PIR. * $p < 0,05$ w teście nieparametrycznym Wilcoxon. *VPA serum concentration in epileptic children before PIR add-on therapy and VPA serum concentration after 1-month long VPA + PIR combination therapy. * $p < 0.05$ in Wilcoxon test.*

DYSKUSJA

Padaczka wieku rozwojowego, oporna na leczenie, wymaga często leczenia skojarzonego dwoma lub więcej lekami przeciwpadaczkowymi. Zasadą naszego ośrodka jest terapia nie więcej niż dwoma lekami. Wzajemne reakcje farmakologiczne stosowanych leków mogą wywoływać zmiany stężenia substancji aktywnych tych preparatów zarówno w surowicy krwi, jak i w ośrodkowym układzie nerwowym. Zbyt duże stężenia, wykraczające poza tzw. zakres terapeutyczny, mogą prowadzić do wystąpieniem poważnych

działań niepożądanych antyepileptyków. W związku z tym zasadne jest prowadzenie terapii monitorowanej, w której oceniane jest stężenie terapeutyczne leku przy jednoczesnej analizie ilości i intensywności napadów padaczkowych i zapisu elektroencefalograficznego [15, 16]. Interakcje leków przeciwpadaczkowych z innymi lekami przeciwpadaczkowymi stosowanymi w politerapii oraz leków przeciwpadaczkowych z innymi grupami leków stosowanymi u pacjentów z padaczką zostały szczegółowo opisane w piśmiennictwie i znane są każdemu praktykującemu epileptologowi [16–18].

W ostatnich latach interesującym kierunkiem badań jest próba kojarzenia u pacjentów z padaczką leków przeciwpadaczkowych i nootropowych. Znikoma ilość działań niepożądanych wywoływanych przez leki nootropowe w porównaniu z częstymi efektami ubocznych leków przeciwpadaczkowych, zwłaszcza stosowanych w wysokich dawkach, uzasadnia celowość powyższej terapii.

Wyniki naszych badań wykazały pozytywne wyniki takiego leczenia przejawiające się m.in. zmniejszeniem ilości napadów i jednoczesnej poprawie zapisu EEG u dzieci z padaczką [11]. O ile, nieliczne na razie, dane z piśmiennictwa wskazują na brak istotnych interakcji farmakodynamicznych i farmakokinetycznych pomiędzy LEV (chemicznym analogiem PIR) i innymi lekami przeciwpadaczkowymi [14, 19], to nie znaleźliśmy takich danych dotyczących skojarzonego leczenia z PIR. Praktyka kliniczna wskazuje natomiast, że tego typu politerapia nie jest rzadka i występuje np. u dzieci z padaczką i współistniejącą dysleksją czy u pacjentów z padaczką poudarową i afazją.

PIR wykazuje prawie 100% biodostępność po podaniu doustnym i osiąga najwyższe stężenie po ok. 40 min [20]. Lek jest usuwany przez nerki w postaci prawie niezmięnionej. Ze względu na dużą hydrofilność wolno penetruje barierę krew-mózg, osiągając maksymalne stężenie

w płynie mózgowo-rdzeniowym po 3 godz. od podania i.v., a jego okres półtrwania w tkance nerwowej mózgu jest dłuższy niż w surowicy krwi, co powoduje niewielką kumulację PIR w mózgu [21]. Nasze wstępne badania dotyczyły wpływu terapii skojarzonej PIR i najczęściej stosowanym lekiem przeciwpadaczkowym – kwasem walproinowym (VPA). Średnie stężenia całkowitego VPA w surowicy krwi wszystkich badanych dzieci mieściły się w zakresie terapeutycznym zarówno na początku badania, jak i po miesiącu leczenia z PIR i wynosiły odpowiednio dla tych okresów: $56,67 \pm 9,51$ $\mu\text{g/ml}$ i $64,12 \pm 9,62$ $\mu\text{g/ml}$. Uzyskane wyniki wskazują więc, że poziom VPA całkowitego w surowicy krwi badanych dzieci pod wpływem PIR wzrasta znamienne statystycznie ($p < 0,05$). Trudno jest zinterpretować uzyskane wyniki w nawiązaniu do znanych właściwości farmakologicznych PIR i ustalić mechanizm synergii VPA z PIR. PIR nie jest bowiem, w przeciwieństwie do VPA, metabolizowany w wątrobie w cyklu cytochromu P 450 [22] i jak wykazały wcześniejsze badania nie wchodzi w istotne interakcje farmakologiczne z innymi lekami [23]. Korzystny efekt terapeutyczny takiej terapii [11] oraz indukowany PIR wzrost poziomu całkowitego VPA w surowicy krwi pacjentów z padaczką uzyskany w obecnym badaniu wymagają dalszych obserwacji doświadczalnych i klinicznych.

WNIOSKI

Stężenie całkowitego VPA w surowicy krwi u dzieci z padaczką wzrasta znamienne statystycznie po dodaniu PIR. Korzystna interakcja PIR z VPA sugerować może celowość próby zastosowania tego typu terapii w padaczkę lekoopornej, przed decyzją o zwiększeniu dawki stosowanego VPA lub dodaniu do VPA kolejnego leku przeciwpadaczkowego.

PIŚMIENICTWO

- [1] Claus J.J., Ludwig C., Mohr E., et al.: Nootropic drugs in Alzheimer's disease: symptomatic treatment with pramiracetam. *Neurology* 1991; 41: 570–574.
- [2] Śmigiełska-Kuzia J., Sobaniec W., Kułak W., et al.: Ocena skuteczności piracetamu w porównaniu z flunaryzyną w leczeniu migreny i napięciowych bólów głowy u dzieci. *Neurol Dziec* 2002; 11: 45–58.
- [3] Winblad B.: Piracetam: a review of pharmacological properties and clinical uses. *CNS Drug Rev.* 2005; 11: 169–182.
- [4] Müller W.E., Eckert G.P., Eckert A.: Piracetam: novelty in a unique mode of action. *Pharmacopsychiatry* 1999; 32 (Suppl 1): 2–9.
- [5] Malykh A.G., Sadaie M.R.: Piracetam and piracetam-like drugs: from basic science to novel clinical applications to CNS disorders. *Drugs* 2010; 70: 287–312.
- [6] Nickolson V.J., Wolthuis O.L.: Effect of the acquisition-enhancing drug piracetam on rat cerebral energy metabolism. Comparison with naftidofuryl and methamphetamine. *Biochem Pharmacol* 1976; 25: 2241–2244.
- [7] Ahmed A.H., Oswald R.E.: Piracetam defines a new binding site for allosteric modulators of alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole-propionic acid (ampa) receptors. *J Med. Chem* 2010; 53: 2197–2203.
- [8] Sendrowski K., Sobaniec W., Artemowicz B.: Rola kwasu gamma-aminomasłowego w drgawkach i padaczkę. *Epileptologia* 1999; 1: 23–38.
- [9] Sendrowski K., Sobaniec W.: New antiepileptic drugs – an overview. *Rocz Akad Med Białymst* 2005; 50 (Suppl 1): 96–98.
- [10] Custer K.L., Austin N.S., Sullivan J.M., et al.: Synaptic vesicle protein 2 enhances release probability at quiescent synapses. *J Neurosci* 2006; 26: 1303–1313.
- [11] Śmigiełska-Kuzia J., Sobaniec W., Kułak W.: Evaluation of efficacy of piracetam in add-on treatment of partial epilepsy in children. 3rd Europ. Congr. Epilept., Edited by Majkowski J., Owczarek K., Zwoliński P., Monduzi Eitore, 1998, 427–431.
- [12] Hawkins C.A., Mellanby J.H.: Piracetam potentiates the antiepileptic action of carbamazepine in chronic experimental limbic epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1986; 74 (Suppl. 109): 117–121.
- [13] Mondadori C., Schmutz M., Balcer V.: Synergistic effects of oxiracetam and piracetam in combination with antiepileptic drugs. *Acta Neurol Scand* 1986; 74 (Suppl. 109): 113–116.
- [14] Johannessen Landmark C., Baftiu A., Tysse I., et al.: Pharmacokinetic variability of four newer antiepileptic drugs, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, and topiramate: a comparison of the impact of age and comedication. *Ther Drug Monit* 2012; 34: 440–445.

- [15] Sobaniec W., Sobaniec H., Sobaniec-Łotowska M.: Monitorowane leczenie padaczki u dzieci. [w:] Postępy w Diagnostyce i Leczeniu Chorób Układu Nerwowego u Dzieci. Wydawnictwo Bifolium, Lublin 2000, t. 2, 34–44.
- [16] Steinborn B.: Znaczenie badań farmakokinetycznych leków przeciwpadaczkowych w leczeniu padaczki u dzieci i młodzieży. *Neurologia Dziecięca* 2006; 15: 7–15.
- [17] Tolou-Ghamari Z.: Antiepileptic drugs (AEDs) polypharmacy could lead to buried pharmacokinetic interactions due to CYP450. *Drug Metab Lett* 2012; 6: 207–212.
- [18] Patsalos P.N.: Drug Interactions with the Newer Antiepileptic Drugs (AEDs)-Part 1: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions Between AEDs. *Clin Pharmacokinet* 2013; Jun 20.
- [19] Gidal B.E., Baltés E., Otoul C., et al.: Effect of levetiracetam on the pharmacokinetics of adjunctive antiepileptic drugs: a pooled analysis of data from randomized clinical trials. *Epilepsy Res* 2005; 64: 1–11.
- [20] Gobert J.G.: Genese d'un médicament: le piracetam, métabolisation et recherche biochimique. *J Pharm Belg* 1972; 27: 281–304.
- [21] Calliauw L., Marchau M.: Clinical trials of piracetam in disorders of consciousness due to head injury. *Acta Anaesthesiol Belg* 1975; 26: 51–60.
- [22] Steinborn B., Galas-Zgorzalewicz B.: Studies on the pharmacokinetics of total and free valproate in mono- and bitherapy with carbamazepine in epileptic children and adolescents. *Folia Neuropathol* 2002; 40: 97–100.
- [23] Majkowski J.: Piracetam – ponowne spojrzenie. Przegląd piśmiennictwa i doświadczenia własne. *Epileptologia* 2006; 14: 101–122.

Adres do korespondencji:

Krzysztof Sendrowski, ul. Waszyngtona 17, 15–274 Białystok, e-mail: krsen@wp.pl