

## والپروئیک اسید و اهمیت فارماکوکینتیک آن

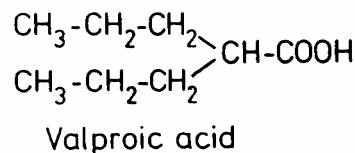
□ والپروئیک اسید غلظت میانجی  
مهاری گابا را از طریق مهار تجزیه و  
تحریک سنتز آن افزایش می دهد.

از طریق مهار تجزیه و تحریک سنتز آن افزایش می دهد. این دارو با تحریک آنزیم گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز سنتز گابا را از گلوتامیک اسید که یک اسید آمینه تحریکی است زیاد می کند بنابراین والپروئیک اسید غلظت مغزی گلوتامیک اسید را کاهش و غلظت گابا را افزایش می دهد، اما از آنجا که این افزایش اندکی پس از بروز اثرات ضد تشنجی دارو دیده می شود، ارتباط افزایش غلظت گابا در مغز و اثرات ضدصرعی والپروئیک اسید را مورد تردید قرار می دهد (۵ و ۴ و ۲).

۲- والپروئیک اسید مانند فنی توئین و کاربامازپین به طور مستقیم کانالهای سدیم را در هیپوکامپ مهار می نماید، بنابراین ممکن است مسئول اثرات ضدصرعی آن، مهار کانال سدیم باشد (۲).

۳- آثار درمانی و سمی والپروئیک اسید احتمالاً با اثر مهاری آن روی باز جذب پیرووات به وسیله میتوکندری ارتباط دارد. والپروئیک اسید اکسیداسیون پیرووات را به طور کامل مهار و در نتیجه متابولیسم میتوکندری را دچار اختلال می کند (۲).

والپروئیک اسید یک اسید چرب با ۸ کربن است که دارای طیف اثر وسیع در درمان انواع مختلف صرع می باشد.



از والپروئیک اسید در درمان صرع جنرالیزه (تشنجات غیاب، تونیک کلونیک و میوکلونیک)، پارشیال، استاتوس و پیشگیری از تشنجات پس از ضربه مغزی استفاده می شود. در سالهای اخیر از این ترکیب در درمان اضطراب، مانیا، عوارض قطع مصرف الکل، اختلالات حرکتی و دیسکنزی دیررس استفاده شده است. این دارو اثر خواب آوری قابل توجهی نداشته و اثر سوئی نیز بر سیستم تنفسی، فشار خون، عملکرد کلیه و درجه حرارت بدن ندارد. چندین مکانیسم زیر برای اثر ضد تشنجی و دیگر اثرات والپروئیک اسید عنوان شده است (۳ و ۲).

۱- والپروئیک اسید غلظت میانجی مهاری گابا را

## □ والپروئیک اسید یک اسید چرب با ۸ کربن است که دارای طیف اثر وسیع در درمان انواع مختلف صرع می‌باشد.

۴- اخیراً نیز نشان داده شده که والپروئیک اسید غلظت سروتونین (۵- هیدروکسی تریپتامین) و متابولیت ۵- هیدروکسی ایندول استیک اسید آن را در بسیاری از نواحی مغز زیاد می‌کند به همین دلیل محققین معتقدند که سیستم سروتونرژیک ممکن است در بروز اثرات ضدصرعی والپروئیک اسید دخالت داشته باشد (۵ و ۴).

### فارماکوکینتیک والپروئیک اسید:

به دلیل اهمیت پارامترهای فارماکوکینتیک والپروئیک اسید بر آثار سمی و درمانی آن در این مقاله فارماکوکینتیک این دارو بیشتر مورد توجه قرار می‌گیرد.

### جذب و زیست دستیابی:

ملح سدیم والپروئیک اسید به صورت اشکال دارویی محلول، قرص، قرص انتریک کتد، کپسول و فراورده‌های آهسته رهش وجود دارد و مصرف می‌شود. زیست دستیابی اغلب این فراورده‌ها صد در صد است در حالی که نیمه عمر جذب در مورد هر یک متفاوت بوده و از ۳۰ دقیقه تا ۳ الی ۴ ساعت متفاوت است. وقتی دارو به صورت محلول تجویز شود در مدت نیم الی ۲ ساعت به طور کامل جذب می‌شود اما وقتی قرص (معمولی) تجویز شود مدت زمان لازم برای جذب کامل دارو ۱-۴ ساعت است. وقتی از فراورده‌های انتریک کتد (Entric Coated) استفاده شود تحریک و التهاب موضعی معده کاهش

## □ والپروئیک اسید پس از جذب به آلبومین پلازما متصل شده و اتصال پروتئینی آن حدود ۹۰ درصد است.

می‌یابد اما یک زمان تأخیری مشخص در جذب دارو ایجاد می‌شود و حداکثر غلظت پلاسمایی ۳-۷ ساعت بعد بدست می‌آید.

غذا جذب والپروئیک اسید را به تأخیر می‌اندازد به طوری که گاهی حداکثر غلظت پلاسمایی ۶-۷ ساعت بعد از مصرف دارو بدست می‌آید اما در زیست دستیابی دارو اثری ندارد. مصرف رکتال والپروئیک اسید در کودکان مبتلا به صرع اثر بسیار خوبی داشته است (۶ و ۳).

Valpromide (دی پروپیل استامید) یک پیش‌دارو (Prodrug) است و در اپی‌تلیال روده به والپروئیک اسید تبدیل می‌شود و حداقل عوارض تحریکی و التهابی را روی معده دارد. برخلاف والپروئیک اسید، غذا زیست دستیابی این دارو که کامل نیست را زیاد می‌کند (۶).

### توزیع و کلیرانس:

والپروئیک اسید پس از جذب به آلبومین پلازما متصل شده و اتصال پروتئینی آن حدود ۹۰ درصد است. والپروئیک اسید دارای دو جایگاه اتصال روی آلبومین است، یک جایگاه که والپروئیک اسید تمایل زیادی به آن دارد و جایگاه دیگر که تمایل کمتری برای اتصال به آن وجود دارد و تنها در غلظت‌های زیاد به آن متصل می‌شود (۶ و ۳).

در دوز درمانی شکل آزاد دارو (Unbond) به طور متوسط ۵-۱۰ درصد است. عواملی مانند سن، سطح آلبومین، سطح اسیدهای چرب آزاد و حاملگی

## □ والپروئیک اسید با فنی توئین در اتصال به پروتئین‌های پلاسما رقابت کرده و مصرف توأم این دو باعث افزایش ناگهانی و چشمگیر در غلظت آزاد فنی توئین و در نتیجه ظهور اثرات سمی فنی توئین می‌شود. به علاوه متابولیسیم کبدی فنی توئین را نیز مهار می‌کند.

حدود ۹-۶ ساعت است. تنها شکل آزاد دارو در معرض دفع کلیوی و متابولیسیم کبدی قرار دارد و لذا تعیین کننده نیمه عمر دارو نیز شکل آزاد آن است، به همین دلیل کلیرانس دارو در سالمندان کمتر از افراد میانسال و در کودکان بیشتر از بالغین است. به طور کلی کلیرانس و در نتیجه نیمه عمر والپروئیک اسید تابع دوز دارو (که تعیین کننده سطح آزاد دارو است) و سن بیمار می‌باشد. دو ارگان عمده مسئول دفع والپروئیک اسید از بدن کبد و کلیه‌ها هستند. شکل آزاد والپروئیک اسید وقتی در معرض سلولهای کبدی قرار گیرد حداقل از ۵ راه متابولیزه می‌شود. تاکنون بیش از ۱۵ متابولیت اکسیده، هیدروکسیله، گلوکوروئیده و ... شناسایی شده است. مهمترین متابولیت‌های آن که در ایجاد اثرات درمانی و سمی دارو نقش عمده‌ای دارند عبارتند از: ۴-ان - والپروئیک اسید، ۲-ان - والپروئیک اسید و ۳-ان - والپروئیک اسید. ۴-ان - والپروئیک اسید مسئول اثرات سمی دارو روی کبد و جنین است که در بسیاری از موارد هپاتوتوکسی سبب حاد کشنده و تراتوژنی سبب شدید در جنین ایجاد می‌کند (۶ و ۱).

۲-ان والپروئیک اسید متابولیت فعال و مؤثر دارو است که در مغز تجمع پیدا می‌کند و احتمالاً مسئول افزایش سطح گابا در نواحی خاصی از مغز می‌باشد. در بعضی بیماریها و در حضور تعدادی از داروها این دارو تحت تأثیر القاء و مهار متابولیسیم قرار می‌گیرد. تجویز فنوباریتال باعث افزایش سطح ۴-ان والپروات و کاهش سطح ۲-ان - والپروات می‌شود در نتیجه اثرات سمی دارو تشدید و اثرات درمانی آن کاهش

سطح آزاد دارو را تحت تأثیر قرار می‌دهند. به علاوه وقتی سطح پلاسمایی دارو به 100 mg/L برسد محلهای اتصال برای والپروئیک اسید بر روی آلبومین اشباع شده و لذا افزایش دوز دارو می‌تواند منجر به افزایش ناگهانی شکل آزاد دارو در پلاسما شود. در نتیجه آن اثرات سمی دارو سریعتر و شدیدتر ظاهر می‌شود.

با افزایش سن به علت کاهش تمایل دارو برای اتصال به آلبومین علیرغم اینکه سطح آلبومین تغییری نکرده است سطح آزاد دارو افزایش می‌یابد.

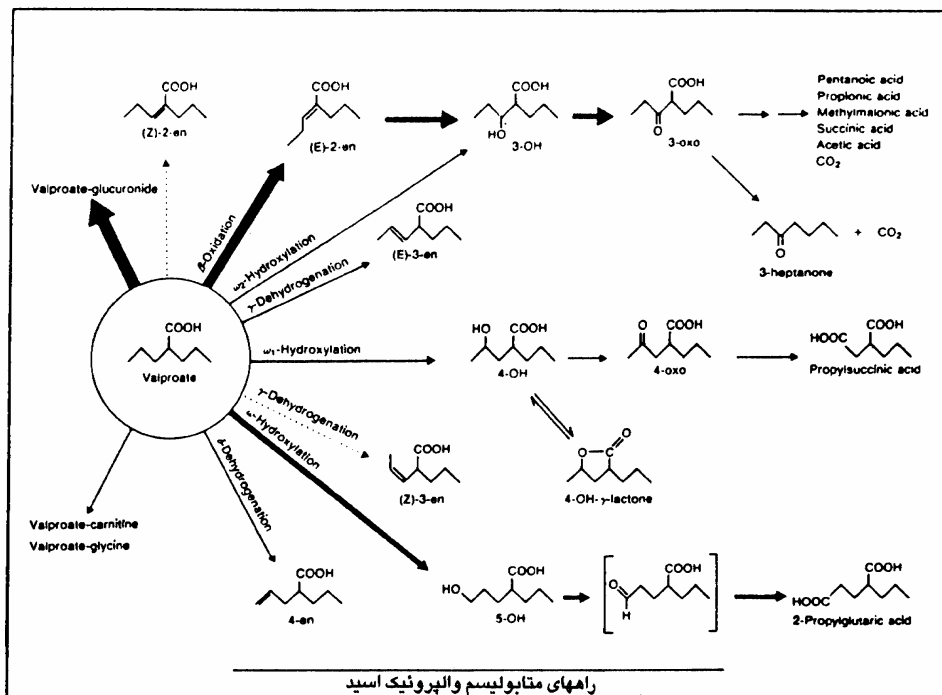
در بیماریهای کبدی و در دوران حاملگی که هیپوآلبومینمی وجود دارد سطح آزاد دارو افزایش می‌یابد ولی در بیماریهایی مثل نارسایی کلیه و دیابت افزایش سطح آزاد دارو به دلیل افزایش سطح اسیدهای چرب آزاد در پلاسما و رقابت آنها با والپروئیک اسید در اتصال به آلبومین است.

رابطه مستقیم و قوی بین غلظت آزاد پلاسمایی والپروئیک اسید و غلظت دارو در CSF وجود دارد بنابراین در ارزیابی‌های بالینی استفاده از سطح آزاد دارو مناسبتر از استفاده از غلظت پلاسمایی کل است. غلظت دارو در CSF حدود ۱/۰ غلظت پلاسمایی (معادل شکل آزاد دارو در پلاسما) است (۶).

حجم توزیع دارو در دوز درمانی حدود 0.4-0.1 L/kg است و نیمه عمر آن در دوزهای درمانی تابع عواملی مثل سن، حاملگی و بیماریهای کبدی و کلیوی که تعیین کننده سطح آزاد دارو نیز می‌باشد. است نیمه عمر دارو در بالغین حدود ۲۰-۱۰ ساعت و در کودکان

می‌یابد. آسپرین تغییرات پیچیده‌ای را سبب می‌شود و به طور چشمگیری کلیرانس والپروئیک اسید را زیاد می‌کند. در سندرم ری نیز که عملکرد میتوکندری دچار اختلال می‌شود سطح ۲-ان - والپروئیک اسید که

پلاسمایی دارو و اثرات درمانی آن وجود ندارد. اخیراً نشان داده شده رابطه مستقیمی بین سطح والپروئیک اسید آزاد و آثار درمانی دارو نیز وجود ندارد. زیرا زمانی که سطح سرمی والپروئیک اسید آزاد به حالت



ثابت (Steady state) می‌رسد نیز حداکثر اثر ضد تشنجی دیده نمی‌شود. چندین توضیح برای این ارتباط ضعیف قید گردیده از جمله آنکه والپروئیک اسید به تنهایی مسئول اثر ضد تشنجی نبوده و متابولیت‌های آن نیز در بروز آثار درمانی (و همچنین سمی) دخالت دارند. سؤالی که هنوز پاسخ داده نشده این است که چه زمانی رابطه مشخص و مستقیمی بین سطح سرمی و آثار درمانی والپروئیک اسید بدست می‌آید و جواب احتمالی اینکه زمانی که سطح پلاسمایی والپروئیک اسید و ۲-ان والپروئیک اسید هر دو به سطح ثابت

محصول B-ا کسیداسیون میتوکندری است به طور قابل توجه‌ای کاهش می‌یابد ولی سطح ۴-ان - والپروات تغییر عمده‌ای نمی‌کند (۱ و ۶).

### رابطه غلظت پلاسمایی با اثر درمانی:

سطح پلاسمایی والپروئیک اسید که در آن اثرات درمانی دارو ظاهر می‌شود ۱۰۰-۳۰ mg/L است، همانطور که ملاحظه می‌شود در طیف وسیعی از غلظت پلاسمایی اثرات درمانی دارو ظاهر می‌شود به عبارت دیگر ارتباط مستقیم و قوی بین غلظت

Steady state برسند زیرا حداکثر اثر ضد تشنجی والپروئیک اسید در دوزهای اولیه حتی وقتی غلظت ثابت پلاسمایی (CP<sub>ss</sub>) برقرار شده باشد نیز دیده نمی‌شود و حداکثر پاسخ‌دهی بعد از مدت طولانی تری بدست می‌آید. بعد از قطع مصرف دارو نیز حتی زمانی که دارو به طور کامل از جریان سیستمیک پاک شده باشد اثر ضد تشنجی دارو وجود دارد بنابراین ممکن است اثر درمانی والپروئیک اسید در طول درمان مربوط به مجموعه اثر داروی اصلی و متابولیت فعال آن (۲-ان والپروئیک اسید) باشد (۶).

### آثار سمی والپروئیک اسید:

مهمترین عارضه سمی والپروئیک اسید سمیت حاد کبدی با شیوع قابل توجه است شیوع سمیت حاد کبدی را در بیماران کمتر از ۲ سال  $\frac{1}{500}$  و در بالغین  $\frac{1}{20000} - \frac{1}{5000}$  گزارش کرده‌اند (۶). والپروئیک اسید موجب افزایش سطح آمونیاک ورودی به کبد و در نتیجه ایجاد انسفالوپاتی حاد می‌شود این عارضه بخصوص در بیمارانی که از داروهای دیگر ضد صرع نیز استفاده می‌کنند بیشتر دیده می‌شود. همانطور که قبلاً اشاره گردید متابولیتی که سمیت حاد کبدی ایجاد می‌کند ۴-ان - والپروئیک اسید است. تجویز همزمان والپروئیک اسید و فنو باربیتال تولید این متابولیت سمی را زیاد می‌کند (۶ و ۳).

### تداخل دارویی:

فسنی توئین، فنوباربیتال و کاربامازپین به طور مشخصی کلیرانس سیستمیک والپروئیک اسید را زیاد و سطح پلاسمایی آن را کاهش می‌دهند. بیشترین اثر را روی غلظت والپروئیک اسید قطع فسنی توئین دارد زیرا قطع ناگهانی آن موجب ۱۲۲ درصد افزایش در

سطح پلاسمایی والپروئیک اسید می‌شود. والپروئیک اسید متابولیسم و فارماکوکینتیک تعدادی از داروها را تغییر می‌دهد. از آنجا که دارای خاصیت القاء و مهارکنندگی آنزیمی می‌باشد متابولیسم کبدی فنوباربیتال را مهار و سطح پلاسمایی آن را تا ۸۱ درصد بالا می‌برد. همچنین تولید فنوباربیتال از پیریمیدون را کاهش می‌دهد. والپروئیک اسید با فسنی توئین در اتصال به پروتئینهای پلازما رقابت کرده و مصرف توأم این دو باعث افزایش ناگهانی و چشمگیر در غلظت آزاد فسنی توئین و در نتیجه ظهور اثرات سمی فسنی توئین می‌شود به علاوه متابولیسم کبدی فسنی توئین را نیز مهار می‌کند (۶ و ۳).

### منابع:

- 1- Hönack D., Runolfeldt C., Löscher W.; *Pharmacokinetics, anticonvulsant efficacy, and adverse effects of trans-2-en-Valproate after acute and Chronic administration in amygdala - Kindled rats; Arch Pharmacol, 345: 187-196; 1992.*
- 2- Royawski M.A., and porter R.J., *Antiepileptic drugs: Pharmacological mechanisms and clinical efficacy with Consideration of promising developmental stage compounds: Pharmacol. Rev., 42: 241-244, 1990.*
- 3- Dollery, C.: *Therapeutic Drugs, Churchill Livingstone Pub; vol. 2: 562-563; 1991.*
- 4- Whittor P.S. etal; *Plasma level of dipropylacetamide and dipropylacetic acid and effect of these drugs on 5-HT metabolism in mouse brain; Biomed. Pharmacother. 40: 191-3 ; 1986.*
- 5- Whittor P.S., Fwler L.J.; *The effect of Valproic acid on serotoninine and 5-hydroxyindol acetic acid concentration in hippocampal dialysates in vivo; Eur, J. Pharmacol.; 200: 167-9; 1991.*
- 6- Zacarra G., Messori A., and Moroni F.; *clinical pharmacokinetics of Valproic acid; Clin. pharmacol.; 15:367-389; 1988.*