

دی والپروئکس سدیم (Divalproex Sodium)

دسته دارویی: ضد صرع (آنتی اپی لپتیک) ، ضد مانیا، ضد میگرن

برند داروسازی امین : -

شکل دارویی: قرص های ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی گرمی در روده بازشونده (EC)

نحوه عملکرد دارو

دی والپروئکس سدیم یک ترکیب مرکب از سدیم والپروات و اسیدوالپروئیک به نسبت یک مول- یک مول می باشد. دی والپروئکس سدیم در معده به اسید والپروئیک تبدیل می شود. اسیدوالپروئیک یک اسید چرب شاخه دار می باشد. نحوه عملکرد اسید والپروئیک مربوط به چند اثر است:

۱- تأثیر در کانالهای سدیم وابسته به ولتاژ در کانون صرع را که زمان باز شدن آنها طولانی شده و ایجاد دیپولاریزاسیون های مداوم و مکرر می کنند. والپروات با محدود کردن این دیپولاریزاسیون های مداوم و مکرر، اثر سودمند در حملات پارشیال و تونیک-کلونیک (صرع بزرگ) ایجاد می کند.

۲- اثر ضد تشنج دیگر والپروات مربوط به تحریک کردن فعالیت آنزیم گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز (آنزیم سنتزکننده GABA) و مهار آنزیم های تخریب کننده GABA است که نهایتاً باعث افزایش فعالیت GABA در مغز می شود و نتیجه آن باز شدن مکرر کانالهای کلراید و ایجاد هیپریپولاریزاسیون و اثر مهارى در سیناپس های مغز است. این اثرات در عملکرد ضد تشنجی و ضد مانیای دارو دخیل می باشند.

۳- افزایش نفوذ پذیری در اعصاب ناحیه تالامیک به کلسیم از طریق کانالهای T-type علت ایجاد صرع کوچک یا absence است. گلوتامات با کاهش دادن جریان کلسیم از این کانالها ، باعث محدود کردن sustained repetitive firing شده و از این طریق در کنترل صرع ابسنس (صرع کوچک) مؤثر واقع می شود.

۴- FDA، اسیدوالپروئیک را برای پیشگیری از دردهای میگرن نیز تأیید کرده است. این اثر اسیدوالپروئیک نیز مربوط به خاموش شدن عوامل ایجاد کننده میگرن در قشر مغز و سیستم عصبی سه قلو توسط GABA می باشد که باعث اصلاح التهاب نورونیک و انتقال حس درد می شود.

مشخصات فارماکوکینتیکی دارو

دی والپروئکس سدیم در دستگاه گوارش تبدیل به اسیدوالپروئیک می گردد و یون والپروات به سرعت و بطور کامل جذب می شود. ۱ تا ۴ ساعت پس از مصرف دارو از راه خوراکی، غلظت پیک آن در خون

ایجاد می‌شود. خوردن دارو همراه غذا یا استفاده از قرصهای EC، زمان رسیدن به پیک را طولانی تر می‌کند ولی مشکلی برای کنترل صرع در بیمار ایجاد نمی‌گردد.

اتصال دارو به پروتئین‌های خون وابسته به غلظت دارو در خون است بطوریکه میزان اتصال به پروتئین با بالا رفتن غلظت دارو در خون کاهش می‌یابد (فرم آزاد افزایش می‌یابد). غلظت دارو در مایع مغزی نخاعی با فرم آزاد دارو (حدود ۱۰٪ غلظت کل دارو) در حال تعادل است.

۵٪ اسیدوالپروئیک دست نخورده از ادرار دفع می‌شود ولی ۹۵٪ آن در کبد متابولیزه می‌شود. راه اصلی متابولیسم بتا-اکسیداسیون در میتوکندری‌ها و کونژوگه شدن با اسید گلوکورونیک است. اسیدوالپروئیک سوبسترا برای ایزوفرم‌های CYP2C9 و CYP2C19 می‌باشد ولی قسمت کمی از دارو با این آنزیم‌ها متابولیزه می‌شود. نیمه عمر حذف والپروات در صورت مصرف تنها، حدود ۱۵ ساعت ولی در صورت مصرف همراه سایر داروهای ضد صرع (مثل کاربامازپین، فنی‌توئین و فنوباریتال) که باعث افزایش آنزیم‌های کبدی می‌شوند، کم می‌گردد (به علت افزایش کلیرنس).

موارد مصرف دارو

- ۱- درمان ابسنس (صرع کوچک) ساده و کمپلکس (به تنهایی یا همراه داروهای دیگر)
- ۲- حملات میوکلونیک، پارشیال و تونیک - کلونیک صرع بزرگ، (به تنهایی یا همراه سایر داروهای ضد صرع)
- ۳- درمان مانیا: دی والپروئکس سدیم در درمان حملات مانیک همراه با Bipolar disorder به کار می‌رود. علائم مانیا شامل زیاد حرف زدن، فعالیت حرکتی زیاد، کاهش نیاز به خواب، افکار بیهوده و تندرو، گزاف‌گویی (grandiosity)، قوه تشخیص ضعیف، حالت تهاجمی می‌باشند.
- ۴- پیشگیری سردرد میگرن (در درمان حملات حاد میگرن سودمند نمی‌باشد).
- ۵- درمان حالتهای تهاجمی در بچه‌های بیش فعال (ADHD)

مقدار و روش مصرف دارو

دوز والپروات در درمان صرع معمولاً ۱۵ میلی گرم برای هر کیلوگرم وزن بیمار است که در عرض یک هفته معمولاً ۵ تا ۱۰ میلی گرم برای هر کیلوگرم اضافه می‌شود تا حملات کنترل شده و یا بروز اثرات جانبی مانع افزایش دوز گردد. حداکثر دوز دارو از راه خوراکی ۶۰ میلی گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن می‌باشد. اگر دوز مورد نیاز بیش از ۲۵۰ میلی گرم در روز باشد باید بصورت دوزهای منقسم مصرف شود.

در درمان مانیای حاد یا بیماری دو قطبی، در ابتدا ۲۵ میلی گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن در روز از راه خوراکی مصرف می‌شود. دوز به سرعت افزایش می‌یابد تا به حد درمانی برسد. حداکثر دوز دارو ۶۰ میلی گرم برای هر کیلوگرم در روز از راه خوراکی است. برای پیشگیری از میگرن ۲۵۰ میلی گرم دوبار در روز از راه خوراکی مصرف می‌شود. برای این مورد، حداکثر دوز ۱۰۰۰ میلی گرم در روز است.

موارد احتیاط و منع مصرف دارو

- ۱- دی والپروئکس سدیم در افراد حساس به این دارو منع مصرف دارد.
- ۲- در افراد مبتلا به بیماری Urea cycle منع مصرف دارد. بیماران مبتلا به آنسفالوپاتی همراه با بالا بودن غلظت آمونیاک در خون، پس از مصرف والپروات ممکن است دچار عارضه (حتی مرگ) شوند.
- ۳- در بیماران مبتلا به بیماری کبدی یا نارسایی کبدی باید با احتیاط مصرف شود.

عوارض جانبی دارو

مصرف دی والپروئکس سدیم ممکن است در برخی از بیماران، بعضی از عوارض جانبی زیر را ایجاد کند: سداسیون، لرزش، آشفتگی عاطفی، سایکوز، افسردگی، بیقراری، احساس ضعف، میل به خودکشی، عوارض پوستی (افزایش ریزش مو، بثورات پوستی)، عوارض گوارشی، پانکراتیت خطرناک، سمیت کبدی، ترومبوسیتوپنی، نامنظم شدن قاعدگی، خونریزی، لوکوپنی، کم خونی.

تداخل اثر

- ۱- مصرف همزمان این دارو با آسپرین می تواند باعث کاهش اتصال آن به پروتئین های خون و مهار متابولیسم آن شود (افزایش غلظت خونی والپروات آزاد). استامینوفن این تداخل را ایجاد نمی کند.
- ۲- در صورت مصرف همزمان این دارو با فلبامات، دوز این دارو باید کاهش یابد.
- ۳- مصرف همزمان دی والپروئکس با آنتی بیوتیک های کارباپنم (مثل ایمپنم و مروپنم) باعث کاهش غلظت خونی والپروات و کاهش اثر ضد تشنجی آن می شود.
- ۴- در صورت مصرف همزمان با ریفامپین و کاربامازپین، اثر والپروات کاهش می یابد.
- ۵- مصرف همزمان آنتاسیدها اثری در جذب این دارو ندارد ولی کربن فعال شده جذب آن را کاهش می دهد.
- ۶- مصرف همزمان دی والپروئکس و دیازپام باعث افزایش فرم آزاد دیازپام می شود (با رقابت برای اتصال به پروتئین های خون). لورازپام این تداخل را ندارد.
- ۷- مصرف همزمان دی والپروئکس و اتوسوکسیمید (داروی ضد صرع کوچک) باعث مهار متابولیسم اتوسوکسیمید می شود.
- ۸- مصرف همزمان دی والپروئکس با لاموتریژین (داروی ضد صرع) باعث طولانی شدن نیمه عمر حذف لاموتریژین و ایجاد عوارض این دارو می شود (دوز لاموتریژین باید کاهش یابد).
- ۹- والپروات اتصال فنی توئین به پروتئین های خون را کاهش داده و متابولیسم آنرا درکبد مهار می کند و لذا باعث افزایش غلظت فنی توئین آزاد در خون می شود. دوز فنی توئین باید بر حسب وضعیت بالینی تعدیل شود.

۱۰- با مصرف همزمان این دارو با توپیرامات (ضدصرع)، آمونیاک خون افزایش یافته و هیپوترمی ایجاد میگردد.

۱۱- مصرف همزمان دی والپروئکس و وارفارین موجب افزایش فرم آزاد وارفارین در خون شده است.

مصرف در دوران حاملگی و شیردهی

اسیدوالپروئیک در FDA Pregnancy Category در گروه D قرار دارد. این دارو میتواند اثرات ناقص الخلقه زایی مثل نقص در لوله عصبی یا neural tube defects (اسپینابیفیدا) ایجاد کند . درخانم های حامله مبتلا به صرع، مصرف داروهای ضد صرع نباید بصورت ناگهانی قطع شوند زیرا می تواند با ایجاد حملات تشنجی شدید و مکرر موجب هیپوکسی و تهدید زندگی مادر و جنین شود. بنابراین درمان صرع های شدید در دوران حاملگی باید ادامه داشته باشد (با حداقل دوز از داروی ضد صرع که او را عاری از تشنج بکند).

اگر در موارد خاصی که شدت و فرکانس حملات به نحوی باشد که قطع درمان تهدید جدی برای مادر حامله نباشد باید قطع درمان قبل از حاملگی بررسی شود. ولی حتی حملات نه چندان شدید نیز می تواند روی جنین مخاطره آمیز باشد. اثر تراژونی داروهای ضد صرع عمدتاً به تولید بعضی متابولیت های سمی (مثل کاربامازپین اپوکساید از کاربامازپین) ، ایجاد رادیکالهای آزاد و ایجاد کمبود اسید فولیک نسبت داده می شود و لذا توصیه شده که مادر حامله مصروع ، اسیدفولیک نیز دریافت کند. اسیدوالپروئیک از شیر دفع می شود و غلظت آن در شیر می تواند تا ۱۰٪ غلظت خونی آن برسد. توصیه شده که در مادران تحت درمان با این دارو، شیردهی قطع شود.

نکات آموزشی درباره این دارو

- ۱- در صورت بروز (hepatic dysfunction) ، مصرف دارو باید قطع شود.
- ۲- دوز دارو در بچه های ۱۰ سال به بالا ۱۰ تا ۱۵ میلی گرم برای هر کیلوگرم در روز از راه خوراکی است. مصرف دارو در بچه های زیر ۲ سال می تواند همراه با هپاتوتوکسیسیته کشنده باشد و لذا باید با احتیاط زیاد مصرف شود.
- ۳- نباید مصرف دارو به طور ناگهانی قطع شده و یا دوز آن تغییر داده شود(مگر توسط پزشک معالج).
- ۴- از مصرف الکل و داروهای خواب آور در بیماران تحت درمان با دی والپروئکس باید اجتناب گردد.
- ۵- این دارو در تست ادرار بیماران مبتلا به دیابت، دخالت درکتون ها می کند.
- ۶- در حین درمان، مقدار آمونیاک خون باید مانیتور شود و چنانچه از لحاظ بالینی مقدار آن زیاد باشد درمان با این دارو ادامه پیدا نکند.

- ۷- دوز اسیدوالپروئیک بهتر است با توجه به غلظت دارو در خون و پاسخ بیمار به دارو تنظیم شود. غلظت خونی مناسب برای والپروات ۵۰ تا ۱۰۰ میکروگرم در میلی لیتر است.
- ۸- در صورت وجود ناراحتی گوارشی، میتوان آن را همراه غذا مصرف نمود. در این بیماران استفاده از فرمولاسیونهای در روده باز شونده می تواند سودمند باشد. این فرآورده ها باید بدون جویده شدن بصورت درسته بلعیده شوند.
- ۹- ممکن است بیمار مستعد خودکشی گردد و لذا باید زیر نظر باشد.
- ۱۰- در صورت بروز نشانه های پانکراتیت، مصرف دارو باید قطع شود. ادامه درمان می تواند پانکراتیت تهدید کننده زندگی ایجاد نماید.
- ۱۱- در صورت نیاز به کاهش دوز، قطع درمان یا جایگزین کردن اسیدوالپروئیک با داروهای دیگر، این تغییرات باید به تدریج انجام شود در غیر این صورت باعث تسریع بروز حملات می گردد.

مصرف بیش از حد دارو و درمان آن

مصرف دوز بیش از حد اسید والپروئیک می تواند ایجاد خواب آلودگی ، بلاک قلبی و کمای عمیق نماید. در اغلب موارد، بیمار حتی از غلظت خونی ۲۰۰۰ میکروگرم در میلی لیتر نیز نجات پیدا کرده ولی در مواردی مرگ نیز گزارش شده است. با توجه به اینکه در Overdose این دارو مقدار داروی آزاد در خون زیاد است، همدیالیز می تواند به خروج دارو از خون کمک کند. سودمندی ایجاد استفراغ یا شستشوی معده بستگی به فاصله زمانی بین خوردن دارو و اقدام به این کار دارد. ابقاء حجم کافی ادرار برای شخص مسموم سودمند است. گزارش شده که نالوکسون (آنتاگونیست مورفین) اثرات تضعیفی والپروات روی CNS را کاهش می دهد. ولی از آنجائیکه نالوکسون اثرات ضد صرعی دارو را نیز خنثی می کند باید در بیماران مبتلا به صرع با احتیاط مصرف شود.

شرایط نگهداری

دارو دور از نور و در دمای کمتر از ۳۰ درجه سانتی گراد نگهداری شود.

نوع بسته بندی دارو

۲۵۰ میلی گرمی : فلاکون ۱۰۰ عددی

۵۰۰ میلی گرمی : فلاکون ۵۰ عددی