

Suplementacja L-karnityny u pacjentów zażywających kwas walproinowy.



Dr med. Magdalena Bosak
*Klinika Neurologii,
Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński*

Wstęp.

Padaczka jest jedną z najczęstszych chorób neurologicznych. W Polsce populację chorych na padaczkę ocenia się na 400 tysięcy. U około 60-70% pacjentów udaje się uzyskać ustąpienie napadów po zastosowaniu leków przeciwpadaczkowych. Pierwszymi lekami wprowadzonymi do terapii padaczki przed około 150 laty były bromki.

Do początku lat 90-tych dostępnych było sześć leków przeciwpadaczkowych: karbamazepina, etosuksymid, fenobarbital, fenytoina, primidon oraz kwas walproinowy. W ciągu ostatnich kilkunastu lat zarejestrowano wiele nowych cząsteczek (m.in. wigabatrynę, gabapentynę, lamotryginę, topiramę, tiagabinę, okskarbazepinę, lewetyracetam, zonisamid, pregabalinę, lakozamid, eslikarbazepinę, perampanel, retigabinę). Pomimo korzystniejszych właściwości farmakokinetycznych oraz lepszego profilu bezpieczeństwa niektórych leków przeciwpadaczkowych nowej generacji nie udało się przy ich zastosowaniu zwiększyć istotnie odsetka pacjentów uzyskujących remisję napadów. Leki klasyczne, m.in. walproinian pozostają nadal złotym standardem w terapii wielu typów napadów i zespołów padaczkowych.

Kwas walproinowy.

Kwas walproinowy jest organicznym związkiem chemicznym z grupy kwasów karboksylowych. Jego działanie przeciwpadaczkowe zostało odkryte przypadkowo w 1962 roku przez Pierre'a Eymarda. Stosował on kwas walproinowy jako organiczny rozpuszczalnik substancji, których skuteczność przeciwdrgawkową oceniano w modelach zwierzęcych padaczki. Kwas walproinowy wykazuje złożony i nie do końca poznany mechanizm działania przeciwpadaczkowego: zwiększa stężenie kwasu gamma-aminomasłowego, głównego neuroprzekaźnika o działaniu hamującym, blokuje kanały sodowe i wapniowe typu T. Jego działanie stabilizujące nastrój wynika prawdopodobnie z pobudzenia transmisji dopaminergicznej i serotonergicznej. Kwas walproinowy i jego sole jest dostępny w preparatach zawierających walproinian sodu, kwas walproinowy lub mieszaninę tych dwóch substancji. Występuje w kilku postaciach farmaceutycznych: tabletki, kapsułki, granulat o przedłużonym uwalnianiu, tabletki dojelitowe, syrop oraz jako forma dożylna. Pochodne kwasu walproinowego są zarejestrowane przez Europejską Agencję ds. Rejestracji Leków (*European Medicines Agency* - EMA) oraz Amerykańską Agencję ds. Żywności

i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA) do leczenia kilku typów napadów padaczkowych i epizodów maniakalnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej oraz dodatkowo przez FDA do prewencji migreny.

Walproinian jest lekiem o szerokim spektrum skuteczności i jest zalecany jako lek pierwszego rzutu w większości rodzajów napadów i zespołów padaczkowych (tabela 1). Szczególną rolę odgrywa w terapii padaczek uogólnionych z napadami mioklonicznymi, nieświadomości i toniczno-klonicznymi oraz napadów tonicznych i atonicznych w lekoopornych zespołach padaczkowych rozpoczynających się u dzieci (m.in. zespół Lennox-Gastaut). Najczęstsze działania niepożądane to objawy ze strony przewodu pokarmowego (nudności, biegunka, brak apetytu, bóle brzucha), drżenie, łysienie i wzrost masy ciała. Rzadkie, zagrażające życiu, objawy niepożądane, uszkodzenie wątroby, zapalenie trzustki, encefalopatia z hiperamonemią, anemia aplastyczna. Ze względu na duże ryzyko teratogenności jego zastosowanie u kobiet w wieku rozrodczym jest ograniczone.

Hepatotoksyczność walproinianu.

U dużej grupy pacjentów leczonych walproinianem (do 44%) obserwuje się podwyższone wartości transaminaz, fosfatazy alkalicznej i bilirubiny. Zwykle nieprawidłowe wartości wracają do normy z czasem lub po odstawieniu kwasu walproinowego. Bardziej nasilone objawy uszkodzenia wątroby aż do jej niewydolności mogą rozwinąć się w mechanizmie reakcji idiosynkratycznej i obejmują zmęczenie, senność, żółtaczkę, nudności, wymioty, brak apetytu, krwawienia oraz zwiększenie częstości napadów padaczkowych. Zidentyfikowany szereg czynników zwiększających ryzyko hepatotoksyczności kwasu walproinowego: młody wiek (zwłaszcza dzieci do 2 rż. z organicznym uszkodzeniem mózgu), upośledzenie umysłowe, choroby metaboliczne (niedobory enzymów mitochondrialnych), zaburzenia czynności wątroby w wywiadzie, ciężka padaczka leczona politerapią i dietą ketogenną, infekcje. U dzieci w wieku powyżej 3 lat ryzyko uszkodzenia wątroby zmniejsza się wraz z wiekiem. Zagrożenie uszkodzeniem wątroby jest największe podczas pierwszych 3-6 miesięcy leczenia. Jednym z rzadkich objawów niepożądanych obserwowanych podczas stosowania walproinianu jest encefalopatia przebiegająca z hiperamonemią.

Zarówno hepatotoksyczność, jak i encefalopatia, występujące podczas terapii kwasem walproinowym, mogą częściowo wynikać z niedoboru l-karnityny.

Karnityna.

Karnityna (β -hydroksy- γ -trimetyloamoniomaślan) jest organicznym związkiem chemicznym o budowie betainowej, pochodną kwasu γ -amino- β -hydroksymasłowego. Występuje w organizmie w postaci dwóch izomerów L i D, aktywność biologiczną wykazuje L-karnityna. Po raz pierwszy L-karnitynę wyizolowano z mięśni (mięso – łac. *caro, carnis*) w 1905 roku, stąd pochodzi jej nazwa. Karnityna jest nazywana substancją witaminopodobną, ponieważ jest zarówno syntetyzowana w organizmie człowieka jak i dostarczana z pożywieniem. Jej głównym źródłem w diecie są mięso i przetwory mleczne. L-karnityna jest syntetyzowana głównie w wątrobie, nerkach i mózgu z lizyny i metioniny, aminokwasów egzogennych, które muszą być dostarczane w pożywieniu. Do syntezy potrzebne są również żelazo, witaminy C, B6 oraz PP. Ich niedobór w pożywieniu prowadzi do zmniejszenia syntezy endogennej karnityny. Karnityna odgrywa istotną rolę w wielu procesach metabolicznych. L-karnityna transportuje długołańcuchowe kwasy tłuszczowe do mitochondriów, gdzie ulegają one przemianom, w których powstaje energia konieczna do prawidłowego funkcjonowania komórek organizmu. Uczestniczy również w usuwaniu kwasów tłuszczowych, występujących w postaci połączeń acylo-CoA, które w nadmiarze wykazują toksyczne działanie i jest odpowiedzialna za utrzymanie w komórkach odpowiedniego stosunku acetylo-CoA do CoA. Dzięki zdolności do tworzenia połączeń estrowych z grupami acylowymi i acetylowymi, L-karnityna bierze udział w procesach detoksykacyjnych. Rodniki acylowe, powstałe w przemianach metabolicznych niektórych ksenobiotyków, m.in. ampicyliny, kwasu walproinowego, kwasu salicylowego, są usuwane w postaci acylo-L-karnityny. Nie ma ściśle określonej normy spożycia L-karnityny; również oznaczenie stężenia karnityny w surowicy krwi nie jest powszechnie dostępne, wykonują je jedynie wyspecjalizowane laboratoria. Dzielne zapotrzebowanie na L-karnitynę jest pokrywane w 75% przez dietę i 25% przez endogenną syntezę. U wegetarian, z powodu jej niskiej zawartości w produktach roślinnych, do 90% L-karnityny pochodzi z jej biosyntezy. Typowa dieta dostarcza codziennie średnio 20-200 mg karnityny. W przypadku wegetarian ilość ta jest dużo mniejsza i może wynosić mniej niż 1 mg/dzień. Biosynteza i L-karnityna zawarta w pokarmach na ogół pokrywa jej dziennie zapotrzebowanie. Jej niedobory mogą

występować u osób niedożywionych i ścisłych wegetarian, przy źle zbilansowanej diecie oraz w różnych stanach chorobowych. Niedobory L-karnityny możemy podzielić na pierwotne i wtórne. Niedobory pierwotne L-karnityny są rzadkimi zaburzeniami uwarunkowanymi genetycznie (autosomalnie lub recesywnie), wywołanymi obecnością nieprawidłowego transportera karnityny w mięśniach i/lub innych narządach. Szczególnym przypadkiem niedoboru pierwotnego L-karnityny jest niedobór miopatyczny (mięśniowy). Cechuje się prawidłową zawartością L-karnityny w wątrobie, nerkach i mięśniu sercowym oraz jej obniżonym poziomem w mięśniach szkieletowych na skutek braku specyficznego transportera. Wtórny niedobór karnityny występuje we wrodzonych błędach metabolizmu oraz wielu schorzeniach, m.in. marskości wątroby, niewydolności nerek, zespołach złego wchłaniania, cukrzycy, pacjenci w trakcie dializoterapii. Jej niedobór u przedwcześnie urodzonych noworodków jest związany z upośledzoną reabsorpcją w nerkach oraz niedojrzałością układu enzymatycznego syntetyzującego karnitynę. Niedobór wtórny może powstawać również w wyniku zwiększonego zapotrzebowania metabolicznego na L-karnitynę (np. wysiłek fizyczny). Na niedobory karnityny narażeni są również pacjenci zażywający leki przeciwretrowirusowe, chemioterapię (doxorubicynę, cisplatynę, ifosfamid) oraz kwas walproinowy. Objawy wtórnego niedoboru karnityny występują rzadko, obejmują hipoglikemię, kwasicę ketonową, hiperamonemię, encefalopatię, osłabienie mięśni, niewydolność wątroby.

Kwas walproinowy a poziom L-karnityny.

Kwas walproinowy obniża poziom L-karnityny, zwłaszcza podczas przewlekłej terapii wysokimi dawkami. Łączy się on z karnityną, tworząc walproylokarnitynę, wydalaną z moczem oraz hamuje reabsorpcję karnityny i acylkarnityny w kanalikach nerkowych. Zmniejsza jej endogenną syntezę blokując hydroksylazę γ -butyrylobetainy. Walproylokarnityna hamuje działanie białka błonowego, transportującego karnitynę do komórki i mitochondriów. Metabolity kwasu walproinowego utrudniają uwalnianie w mitochondriach karnityny z acylkarnityny. Laub i wsp. stwierdzili istotnie statystycznie niższe stężenie wolnej karnityny u dzieci leczonych walproinianem w porównaniu do dzieci otrzymujących inne leki przeciwpadaczkowe i grupy kontrolnej zdrowych dzieci.

Suplementacja karnityny u pacjentów leczonych kwasem walproinowym

Ponieważ hepatotoksyczność i encefalopatia w przebiegu leczenia walproinianem mogą częściowo wynikać z niedoboru karnityny (istniejącego wcześniej lub wywołanego walproinianem), uważa się że suplementacja L-karnityny może zapobiegać lub zmniejszać częstość występowania tych objawów niepożądanych.

Łagodne podwyższenie poziomu aminotransferaz a nawet przypadki cięższego uszkodzenia wątroby rokuje poprawę w przypadku odstawienia walproinianu. Badania eksperymentalne i kliniczne sugerują skuteczność stosowania karnityny na wczesnym etapie w terapii ciężkiego uszkodzenia wątroby wywołanego walproinianem. W badaniu na szczurach otrzymujących terapeutyczne i toksyczne dawki kwasu walproinowego karnityna zapobiegała stłuszczeniu i martwicy wątroby. W pracy Bohana i wsp. wśród 92 pacjentów z uszkodzeniem wątroby w przebiegu terapii walproinianem przeżyło 48% z 42 chorych otrzymujących L-karnitynę w porównaniu do 10% z 50 chorych, którzy jej nie otrzymywali. U nawet 30% pacjentów leczonych walproinianem może dojść do, często bezobjawowego, zwiększenia stężenia amoniaku w surowicy. Rzadkim powikłaniem stosowania kwasu walproinowego jest encefalopatia z hyperamonemią, której objawy to zaburzenia świadomości, dezorientacja, spowolnienie, ogniskowe deficyty neurologiczne i wzrost częstości napadów padaczkowych. Kilku autorów wykazało, że podawanie karnityny w przebiegu encefalopatii z hyperamonemią indukowanej walproinianem powoduje obniżenie stężenia amoniaku oraz poprawę stanu klinicznego pacjentów. Korzystne działanie karnityny opisywano również w przypadkach ostrego zatrucia walproinianem. Pomimo braku prospektywnych, randomizowanych badań w kilku pracach wykazano skuteczność podawania karnityny w zapobieganiu hepatotoksyczności podczas podawania walproinianu. Amerykańskie Towarzystwo Endokrynologów Klinicznych zaleca suplementację karnityny w jej pierwotnym niedoborze (siła zaleceń A) oraz wtórnym niedoborze podczas terapii kwasem walproinowym (siła zaleceń C). Według Pediatric Neurology Advisory Committee z 1996 roku dożylnie podawanie karnityny w dawce 150-500mg/k/d (do 3g) jest wskazane w przedawkowaniu walproinianu i uszkodzeniu wątroby związanym z walproinianem. Zalecane jest również podawanie karnityny w zespole wtórnego niedoboru karnityny, objawowej hyperammonemii wywołanej walproinianem, u dzieci ze schorzeniami neurologicznymi (zwłaszcza do 2 rż.) leczonych politerapią z walproinianem, pacjentów

z hipokarnityniemią leczonych dietą ketogenną, pacjentów z wieloma czynnikami ryzyka uszkodzenia wątroby (politerapia przeciwpadaczkowa, niedożywienie, choroby neurologiczne, schorzenia przewlekłe, opóźniony rozwój). Sugerowana podaż doustna to 100mg/k/d (do 2 g/d) w 3-4 dawkach. Badania eksperymentalne przeprowadzone in vitro i in vivo nie wykazały toksyczności L-karnityny. U ludzi nie obserwowano poważnych działań niepożądanych stosowania doustnych preparatów L-karnityny, w tym reakcji alergicznych. U nielicznych osób zażywających karnitynę występowały przejściowe objawy nietolerancji ze strony przewodu pokarmowego (okresowe nudności, biegunka, bóle brzucha). Nie stwierdzono również przypadków zatrucia L-karnityną. W świetle dostępnych obecnie danych L-karnityna jest substancją bezpieczną.

L-karnityna jest obecnie zalecana terapii ostrego przedawkowania walproinianu, uszkodzeniu wątroby oraz encefalopatii z hyperamonemią wywołanej walproinianem. Profilaktyczna suplementacja L-karnityny może przynieść korzyści podczas terapii kwasem walproinowym, zwłaszcza u pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka uszkodzenia wątroby.

Piśmiennictwo:

1. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for the clinical use of dietary supplements and nutraceuticals. *Nutraceutical Guidelines, Endocr Pract.* 2003; 9(5), 417-470.
2. Bohan TP, Helton E, McDonald I. et al: Effect of L-carnitine treatment for valproate-induced hepatotoxicity. *Neurology* 2001, 56:1405-1409.
3. Czeczot H, Ścibor D. Rola L-karnityny w przemianach, żywieniu i terapii *Postępy Hig Med Dośw.* 2005; 59: 9-19.
4. DeVivo DC, Bohan TP, Coulter DL, Dreifuss FE, Greenwood RS, Nordli DR, et al. L- Carnitine supplementation in childhood epilepsy: current perspectives. *Epilepsia* 1998;39:1216-25.
5. Laub MC, Paetzke-Brunner I, Jaeger G: Serum carnitine during valproic acid therapy. *Epilepsia* 1986, 27:559-562.
6. Lheureux P, Hantson P. Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity. *Clinical Toxicology* 2009; 47, 101–111.

7. Perrot J, Murphy N, Zed PJ. L-Carnitine for Acute Valproic Acid Overdose: A Systematic Review of Published Cases. *The Annals of Pharmacotherapy*; 2010; 14, 1287-1293.
8. Raskind J, El-Chaar G. The Role of Carnitine Supplementation During Valproic Acid Therapy. *The Annals of Pharmacotherapy*, 2000; 34,630=638.
9. Rospond B, Chłopicka J. Funkcje biologiczne L-karnityny i jej zawartość w wybranych produktach spożywczych. *Przegląd lekarski* 2013; 70(2),85-91.
10. Shakoor KAK: Valproic acid induced hepatotoxicity and protective role of carnitine. *Pakistan J Pathol* 1997:133-134.
11. Tein I. Carnitine transport: Pathophysiology and metabolism of known molecular defects. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2003; 23, 147-169.
12. Vasquez M, Fagiolino P, Maldonado C. et. al. Hyperammonemia associated with valproic acid concentrations. *BioMed Research International* 2014. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/217269>.

Tabela 1. Zalecenia dotyczące terapii padaczki z 2012 r.- brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej - NICE –*National Institute of Health and Care Excellence*

Typ napadów padaczkowych	Leki pierwszego rzutu	Terapia wspomagająca	Inne
miokloniczne	lewetyracetam walproinian topiramata	lewetyracetam walproinian topiramata	klobazam klonazepam piracetam zonisamid
ogniskowe z/lub bez wtórnego uogólnienia	karbamazepina lamotrygina lewetyracetam okskarbazepina walproinian	karbamazepina klobazam gabapentyna lamotrygina lewetyracetam okskarbazepina walproinian topiramata	retigabina eslikarbazepina lakoamid fenobarbital fenytoina pregabalina tiagabina wigabatryna zonisamid
uogólnione toniczno-kloniczne	karbamazepina lamotrygina okskarbazepina walproinian	klobazam lamotrygina lewetyracetam walproinian topiramata	
nieświadomości	etosuksymid lamotrygina walproinian	etosuksymid lamotrygina walproinian	klobazam klonazepam lewetyracetam topiramata zonisamid
toniczne lub atoniczne	walproinian	lamotrygina	rufinamid topiramata

padaczka z napadami toniczno- klonicznymi	karbamazepina lamotrygina okskarbazepina walproinian	clobazam lamotrygina lewetyracetam walproinian topiramat	
idiopatyczne padaczki uogólnione	lamotrygina walproinian topiramat	lamotrygina lewetyracetam walproinian topiramat	clobazam clonazepam zonisamid
dziecięca padaczka nieświadomości lub inne zespoły z napadami nieświadomości	etosuksymid lamotrygina walproinian	etosuksymid lamotrygina walproinian	clobazam clonazepam lewetyracetam topiramat zonisamid
młodzieńcza padaczka nieświadomości	etosuksymid lamotrygina walproinian	etosuksymid lamotrygina walproinian	clobazam clonazepam lewetyracetam topiramat zonisamid
młodzieńcza padaczka miokloniczna	lamotrygina lewetyracetam walproinian topiramat	lamotrygina lewetyracetm walproinian topiramat	clobazam clonazepam zonisamid