

УТИЦАЈ ПРИМЕНЕ ВАЛПРОАТА НА ХЕМОСТАЗУ И КРВНУ СЛИКУ КОД ДЕЦЕ

Зоран ИГРУТИНОВИЋ, Слободан ОБРАДОВИЋ, Биљана ВУЛЕТИЋ, Славица МАРКОВИЋ

Педијатријска клиника, Клинички центар „Крагујевац”, Крагујевац

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Епилепсија је високопревалентна болест од које болује 0,5-1,5% становника наше планете. Један од најчешће примењиваних антиепилептика су валпроати, који делују неповољно на хемостазу и крвну слику болесника.

Циљ рада Циљ рада је био да се испита утицај валпроата на хемостазу и крвну слику код деце с епилепсијом и утврди да ли ови поремећаји зависе од примењене дозе лека и његове концентрације у крви.

Метод рада Испитано је 35 деце која су примала валпроате, 12 деце која су лечена валпроатима и карбамазепином и 30 здраве деце. Код свих испитаника је урађена комплетна крвна слика, примењени су скрининг-тестови хемостазе (време крварења, протромбинско време, протромбински однос, активирано парцијално тромбoplastинско време, фибриноген) и обављено испитивање агрегације тромбоцита.

Резултати Код деце која су примала валпроате забележена је значајно већа учесталост леукопеније, неутропеније и еозинофилије него код здравих испитаника. Код деце лечене само валпроатима чешће су забележени смањен број тромбоцита, смањене вредности фибриногена и агрегације тромбоцита, односно повишене вредности времена крварења и протромбинског времена него код здраве деце. Уочено је да су ови поремећаји у корелацији са примењеном дозом лека и његовом концентрацијом у крви.

Закључак Валпроати неповољно утичу на поједине параметре крвне слике и хемостазе код деце, а ово дејство лека је у корелацији с примењеном дозом и његовом концентрацијом у крви.

Кључне речи: валпроати; хемостаза; крвна слика; деца

УВОД

Епилепсија је, према дефиницији Хаусера (*Hauser*) и Хесдорфера (*Hesdorffer*) [1], високопревалентна болест од које болује 0,5-1,5% становника наше планете. У Србији од епилепсије болује између 50.000 и 150.000 особа, а око 35.000 људи пати због незадовољавајуће контроле напада [2]. Поред карбамазепина, најчешће примењивани антиепилептици код деце су валпроати (натријум-валпроат и валпроична киселина), чије су главно индикационо подручје примарно генерализоване епилепсије, односно напади типа гранд-мал и апсанса [3].

Код 40% болесника који примају валпроате јављају се хематолошки поремећаји [4]. Валпроати не доводе до значајних промена у еритроцитној хелијској линији, међутим, у неким студијама је, уз смањење броја тромбоцита код појединих болесника који се лече валпроатима, откривен смањен број еритроцита, а повећан средњи корпускуларни волумен (*MCV*). Сматра се да је број тромбоцита и еритроцита смањен због директног токсичног дејства валпроата на прекурсор, тј. матичне ћелије у костној сржи [5]. Такође, код болесника који примају валпроате повећане су вредности еритроцитних индекса *MCV* и *MCH*, без обзира на то да ли је реч о монотерапији или политерапији. Сматра се да валпроати изазивају промене у фосфолипидима мембране еритроцита, чиме доводе до повећања вредности еритроцитних индекса [6]. У литератури има врло мало података о неповољном утицају валпроата на број леукоцита, а ретко се описује и неутропенија изазвана овим леком [7].

Релативно често се описује неповољан утицај валпроата на хемостазу, али ове промене нису увек праћене знацима хеморагијског синдрома, осим код предозираности, инфекција и хируршког лечења [8]. Токм неурохируршких интервенција крварења су значајно чешћа ако се примењују валпроати, што доводи и до значајног повећања утрошка деривата крви [9, 10]. Особе које примају валпроате често продужено крваре после вађења зуба [11]. Како поремећај броја и функције тромбоцита зависи од примењене дозе лека, треба бити опрезан, јер је највећа учесталост тромбоцитопенија (20%), односно хеморагијског синдрома уочена при концентрацији лека већој од 140 mg/l у крви, док је смањење дозе лека довело до опоравка броја тромбоцита [12]. Валпроати не само да изазивају смањење броја тромбоцита, већ значајно смањују агрегацију тромбоцита. Овај поремећај зависи од примењене дозе лека, тј. у корелацији је са дозом лека и концентрацијом лека у крви [13, 14]. Поремећај агрегације је последица неповољног дејства валпроата на арахидонску каскаду у тромбоцитима, односно блокаде ензима циклооксигеназе и смањење синтезе тромбоксана А₂, који има главно агрегационо дејство [15]. Валпроати успоравају и ослобађање аденозинтрифосфата (*ATP*) из тромбоцита после стимулације колагеном и аденозиндифосфатом (*ADP*), а овај поремећај је такође у корелацији са дозом и концентрацијом лека у крви болесника [13]. Валпроати доводе до значајног продужења времена крварења и овај поремећај зависи од примењене дозе лека [13-15]. Валпроати такође значајно смањују ниво фибриногена у крви, што исто тако зависи од примење-

не дозе лека, тако да се стање нормализује са смањењем дозе [10, 16]. Испитивања су показала да валпроати не смањују ниво Фон Вилебрандовога (*von Willebrand*) фактора [14].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се утврди учесталост поремећаја параметара крвне слике и хемостазе код деце која су примала валпроате, те да се открије да ли ови поремећаји зависе од примењене дозе лека, концентрације лека у крви болесника и примене комбинације валпроата и неког другог антиепилептика.

МЕТОД РАДА

Истраживање је обављено од маја 2003. до маја 2005. године у Педијатријској клиници Клиничког центра у Крагујевцу, а обухватило је болнички лечену и децу лечену у неуролошкој амбуланти Педијатријске клинике. Испитано је 35 деце с епилепсијом која су примала валпроате и 12 деце која су лечена карбамазепином и валпроатом. Контролну групу је чинило 30 здраве деце одговарајућег пола и узраста. Узорци крви су од свих испитаника узимани ујутру између седам и осам часова, али нису сви болесници примали јутарњу дозу лека због одређивања његовог нивоа у крви.

Код свих испитаника одређивани су: број еритроцита, леукоцита и тромбоцита, хемоглобин, леукоцитарна формула (сегментирани неутрофили, лимфоцити, моноцити, еозинофили), проценат ретикулоцита, време крварења, фибриноген, протромбинско време (*PT*), протромбински однос (*INR*), активирано парцијално тромбoplastинско време (*aPTT*) и агрегација тромбоцита с *ADP* и колагеном. Код деце која су примала антиепилептике одређиван је ниво лека у серуму. Одређивање свих параметара крвне слике и времена крварења обављено је у хематолошкој лабораторији Педијатријске клинике. Одређивање нивоа фибриногена, *PT*, *INR* и *aPTT* обављено је у Биохемијској лабораторији КЦ у Крагујевцу. Испитивање агрегације тромбоцита је обављено у Центру за испитивање поремећаја хемостазе Републичког института за трансфузију крви у Београду. Број еритроцита и леукоцита одређен је ручним бројањем у комори. Одређивање леукоцитарне формуле и броја тромбоцита обављено је с размаза периферне крви обојеног методом Меј-Гринвалд-Гимза (*May-Grünwald-Giemza*) и посматраног помоћу имерзионог уља објективом за имерзију. Ниво хемоглобина је одређен спектрофотометријски и на основу измерене екстинције на зеленом филтеру чија је највећа пропустљивост при 535 nm. Процент ретикулоцита одређиван је методом по Волферу, бојењем брилијанткресил-плавим и посматрањем помоћу имерзионог уља на објективу

за имерзију. Време крварења одређивано је методом по Дјуку (*Duke*). *PT* је одређивано методом по Квику (*Quick*), а *aPTT* по методу Проктора (*Proctor*) и Рапапорта (*Rapaport*). Фибриноген је одређиван помоћу Парфентијевог реагенса и очитавањем екстинције на таласној дужини од 510 nm, а потом прерачунавањем по формули: g/l фибриногена = екстинција + $0,019/0,509 \times 10$. Агрегација тромбоцита је испитивана методом по Борну, а као агенси коришћени су *ADP* и колаген. Нивои антиепилептика су одређивани методом течне хроматографије (*HPLC* метод).

РЕЗУЛТАТИ

Испитано је 47 деце с епилепсијом (35 болесника која су примала валпроате и 12 болесника лечених валпроатима и карбамазепином) и 30 здраве деце, која су чинила контролну групу. Резултати испитивања су показали да нема статистички значајне разлике у учесталости смањених вредности броја еритроцита између две групе болесника и групе здраве деце (χ^2 -тест; $p=0,171$), иако се уочава да је учесталост смањених вредности броја еритроцита већа код испитаника који су лечени валпроатима (Табела 1). Статистички значајна разлика између групе деце која су примала валпроате и контролне групе испитаника забележена је у учесталости смањеног броја леукоцита (χ^2 -тест; $p=0,009$) и у учесталости смањених сегментираних неутрофилних леукоцита (χ^2 -тест; $p=0,003$) (Табела 1). Статистички значајна разлика у учесталости повећаних вредности еозинофилних леукоцита утврђена је између група деце која су лечена антиепилептицима и групе здравих испитаника (χ^2 -тест; $p=0,015$). Еозинофилија је откривена код 25% болесника лечених комбинацијом два раније поменути антиепилептика, код 20% деце која су примала само валпроате, односно код 6,7% испитаника контролне групе (Табела 1). Највећа учесталост снижених вредности хемоглобина забележена је код деце која су примала оба антиепилептика (66,7%) и она је статистички значајно нижа ($p=0,023$) у односу на вредности овог параметра добијене код деце лечене само валпроатима (28,6%) и здравих испитаника (20%), између којих није било статистички значајне разлике (Табела 1). Процент ретикулоцита је статистички значајно (χ^2 -тест; $p=0,037$) био чешће повећан у групи деце која су примала валпроате (8,6%) него у контролној групи испитаника и групи деце лечене валпроатима и карбамазепином, код којих нису забележене повећане вредности процента ретикулоцита (Табела 1).

Резултати испитивања поремећаја хемостазе су показали да је статистички значајна разлика утврђена у учесталости тромбоцитопенија између две групе болесника и групе здраве деце (χ^2 -тест; $p=0,001$). Тромбоцитопенија је откривена код 48,6% деце лечене валпроатима и 33,3% деце лечене комбинацијом антиепилептика, док код здравих испитаника није забеле-

ТАБЕЛА 1. Учесталост поремећаја крвне слике болесника у односу на врсту примењеног лека и вредности испитиваних параметара код здраве деце (контролна група).**TABLE 1.** The frequency of disturbances in blood cell count in patients in relation to the type of the therapy and values of observed parameters in the healthy children (control group).

| Параметар Parameter | Група испитаника Group of patients | | | Статистичка значајност Statistical significance | |
|--|---------------------------------------|------------|----------------------|--|-------------|
| | VPA | CBZ+VPA | Контролна Control | | |
| Број еритроцита Red blood cell count | Смањен Low | 5 (14.3%) | 0 (0%) | 6 (20%) | $p=0.171^*$ |
| | Нормалан Normal | 30 (85.7%) | 12 (100%) | 24 (80%) | |
| Број леукоцита White blood cell count | Смањен Low | 9 (25.7%) | 7 (58.3%) | 2 (6.7%) | $p=0.009$ |
| | Нормалан Normal | 26 (74.3%) | 5 (41.7%) | 28 (93.3%) | |
| Број сегментираних леукоцита Count of neutrophils | Смањен Low | 3 (8.6%) | 4 (33.3%) | 1 (3.3%) | $p=0.003$ |
| | Нормалан Normal | 18 (51.4%) | 2 (16.7%) | 7 (23.3%) | |
| | Повећан Increased | 14 (40%) | 6 (50%) | 22 (73.3%) | |
| Процент еозинфила Percent of eosinophils | Нормалан Normal | 28 (80%) | 9 (75%) | 28 (93.3%) | $p=0.015$ |
| | Повећан Increased | 7 (20%) | 3 (25%) | 2 (6.7%) | |
| Ниво хемоглобина Hemoglobin level | Смањен Low | 10 (28.6%) | 8 (66.7%) | 6 (20%) | $p=0.023$ |
| | Нормалан Normal | 25 (71.4%) | 4 (33.3%) | 24 (80%) | |
| Број ретикулоцита Reticulocyte count | Нормалан Normal | 32 (91.4%) | 12 (100%) | 30 (100%) | $p=0.037$ |
| | Повећан Increased | 3 (8.6%) | 0 (0%) | 0 (0%) | |

* – није статистички значајно; VPA – деца која су примала валпроате; CBZ+VPA – деца која су примала валпроате и карбамазепин

* – not statistically significant; VPA – children treated with valproate; CBZ+VPA – children treated with valproate and carbamazepine

лежена (Табела 2). Статистички значајна разлика је утврђена и у учесталости продуженог времена крварења између група деце лечене валпроатима (71,4%) и деце лечене валпроатима са карбамазепином (66,7%) у односу на групу здравих испитаника (13,3%; χ^2 -тест; $p=0,001$) (Табела 2). Статистички значајна разлика је забележена и у учесталости снижених вредности фибриногена између група деце која су примала валпроате (20%), односно комбинацију два антиепилептика (8,3%) и контролне групе здравих испитаника, код којих нису забележене смањене вредности овог параметра (χ^2 -тест; $p=0,005$) (Табела 2). Испитујући учесталост продуженог *PT* и *INR* није забележена статистички значајно већа учесталост код деце лечене двама антиепилептицима у односу на групу деце лечене валпроатима и здраве испитаника, између којих није било статистички значајне разлике (χ^2 -тест; $p=0,001$) (Табела 2). Статистички значајна разлика је утврђена у учесталости смањене агрегације тромбоцита са *ADP* и колагеном између група деце лечене валпроатима (85,7%), односно комбинацијом два поменута антиепилептика (25%) и групе здраве деце, у којој није забележена смањена агрегација тромбоцита (χ^2 -тест; $p=0,001$). Између испитиваних група није било статистички значајне разлике у учесталости поремећаја *aPTT* (Табела 2).

У истраживању је испитиван утицај дозе валпроата на средње вредности испитиваних параметара, а испитаници су сврстани у три групе зависно од примењене дозе лека ($<17 \text{ mg/kg}$; $17-24 \text{ mg/kg}$; $>24 \text{ mg/kg}$). Одређиван је и утицај примењене дозе овог лека у крви на испитиване параметре, а испитаници су поново сврстани у три групе ($<60 \text{ mg/l}$; $60-80 \text{ mg/l}$; $>80 \text{ mg/l}$). Применом теста једнофакторске анализе варијансе у испитивању разлика у средњим вредностима параметара крвне слике деце у зависности од примењене дозе валпроата нису утврђене статистички значајне разлике у средњим вредностима броја еритроцита, леукоцита, процентуалног и апсолутног броја сегментираних неутрофилних лимфоцита, процента лимфоцита и ретикулоцита ($p=0,27$). Применом Бонферонијевог (*Bonferroni*) теста забележена је статистички значајно нижа средња вредност хемоглобина код деце која су примала валпроате у дози мањој од 24 mg/kg у односу на групу деце која су примала лек у дози мањој од 17 mg/kg ($p=0,030$). Применом Краскал-Волисовог (*Kruskal-Wallis*) теста није утврђена статистички значајна разлика у средњим вредностима процента еозинofilних леукоцита и процента моноцита у зависности од примењене дозе валпроата.

Тестом једнофакторске анализе варијансе нису забележене статистички значајне разлике у средњим

вредностима испитиваних параметара хемостазе у зависности од примењене дозе валпроата. Међутим, уочено је да се са повећањем дозе лека смањују средње вредности броја тромбоцита, фибриногена, агрегације тромбоцита колагеном и *ADP*, а повећавају средње вредности времена крварења, али ове разлике нису биле статистички значајне. Применом истога теста нису забележене статистички значајне разлике у средњим вредностима испитиваних параметара крвне слике у зависности од концентрације валпроата у крви. Уочава се да се са повећањем нивоа лека у крви смањује број еритроцита и леукоцита, а повећава средња вредност процента еозинофилних леукоцита, али ни ова разлика није била статистички значајна.

Применом теста једнофакторске анализе варијансе забележене су статистички значајне разлике у средњим вредностима фибриногена ($p=0,002$), *INR* ($p=0,031$) и агрегације тромбоцита с *ADP* ($p=0,001$), док су резултати примене Краскал-Волисовог теста показали статистички значајну разлику у средњим вредностима агрегације тромбоцита колагеном ($p=0,003$) у зависности од концентрације валпроата у крви. Бонферонијевим тестом је утврђена статистички значајно већа средња вредност фибриногена код испитаника с концентрацијом валпроата у крви мањом од 60 mg/l него код испитаника друге две групе ($p=0,015$; $p=0,002$). Истим тестом откривена је статистички значајно већа средња вредност *INR* код испи-

ТАБЕЛА 2. Учесталост поремећаја параметара хемостазе код болесника у односу на врсту примењеног лека и вредности посматраних параметара код здраве деце (контролна група).

TABLE 2. The frequency of disturbances in hemostasis in patients in relation to the type of therapy and the values of observed parameters in the healthy children (control group).

| Параметар Parameter | Група испитаника Group of patients | | | Статистичка значајност Statistical significance | |
|--|---------------------------------------|------------|----------------------|--|-------------|
| | VPA | CBZ+VPA | Контролна Control | | |
| Број тромбоцита Platelet count | Смањен Low | 17 (48.6%) | 4 (33.3%) | 0 (0%) | $p=0.001$ |
| | Нормалан Normal | 18 (51.4%) | 8 (66.7%) | 28 (93.3%) | |
| | Повећан Increased | 0 (0%) | 0 (0%) | 2 (6.7%) | |
| Време крварења Bleeding time | Нормално Normal | 10 (28.6%) | 4 (33.3%) | 26 (86.7%) | $p=0.001$ |
| | Продужено Prolonged | 25 (71.4%) | 8 (66.7%) | 4 (13.3%) | |
| Ниво фибриногена Fibrinogen level | Смањен Low | 7 (20%) | 1 (8.3%) | 0 (0%) | $p=0.005$ |
| | Нормалан Normal | 28 (80%) | 11 (91.7%) | 30 (100%) | |
| Протромбинско време (<i>PT</i>) Prothrombin time (PT) | Смањено Low | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (3.3%) | $p=0.001$ |
| | Нормално Normal | 22 (62.9%) | 2 (16.7%) | 26 (86.7%) | |
| | Продужено Prolonged | 13 (37.1%) | 10 (83.3%) | 3 (10%) | |
| Активирано парцијално тромбопластинско време (<i>aPTT</i>) Activated partial thromboplastin time (aPTT) | Смањено Low | 1 (2.9%) | 0 (0%) | 0 (0%) | $p=0.182^*$ |
| | Нормално Normal | 30 (85.7%) | 11 (91.7%) | 29 (96.7%) | |
| | Продужено Prolonged | 4 (11.4%) | 1 (8.3%) | 1 (3.3%) | |
| Протромбински однос (<i>INR</i>) Prothrombin ratio (INR) | Нормалан Normal | 10 (28.6%) | 0 (0%) | 11 (40%) | $p=0.001$ |
| | Продужен Prolonged | 25 (71.4%) | 12 (100%) | 19 (60%) | |
| Агрегација тромбоцита са <i>ADP</i> Platelet aggregation with <i>ADP</i> | Смањена Low | 30 (85.7%) | 3 (25%) | 0 (0%) | $p=0.001$ |
| | Нормална Normal | 5 (14.3%) | 9 (75%) | 30 (100%) | |
| | Повећана Increased | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | |
| Агрегација тромбоцита колагеном Platelet aggregation with collagen | Смањена Low | 30 (85.7%) | 6 (50%) | 0 (0%) | $p=0.001$ |
| | Нормална Normal | 5 (14.3%) | 6 (50%) | 30 (100%) | |

* – није статистички значајно; VPA – деца која су примала валпроате; CBZ+VPA – деца која су примала валпроате и карбамазепин; *ADP* – аденозиндифосфат

* – not statistically significant; VPA – children treated with valproate; CBZ+VPA – children treated with valproate and carbamazepine; *ADP* – adenosine diphosphate

таника с концентрацијом валпроата у крви већом од 80 mg/l него код испитаника друге две групе ($p=0,05$), а статистички значајно мања агрегација тромбоцита с *ADP* код првопоменуте групе испитаника у односу на децу код које је ниво валпроата у крви био мањи од 60 mg/l ($p=0,001$). Иако тестом једнофакторске анализе нису утврђене статистички значајне разлике у средњим вредностима броја тромбоцита и времена крварења у зависности од концентрације валпроата у крви, уочава се да се с повећањем нивоа овог лека у крви смањује средња вредност броја тромбоцита, а повећава средња вредност времена крварења. Применом Ман–Витнијевог (*Mann-Whitney*) теста забележена је статистички значајно мања средња вредност агрегације тромбоцита колагеном код испитаника код којих је концентрација валпроата у крви била већа од 60 mg/l него код испитаника код којих је измерени ниво валпроата био нижи од ове вредности ($p=0,004$; $p=0,002$).

ДИСКУСИЈА

У литератури се налазе подаци који кажу да неки антиепилептици утичу на број еритроцита, снижавајући ниво фолата у крви [17]. Валпроати, међутим, испољавају и директно, супресивно дејство на костну срж [18]. Код испитаника нашег истраживања није забележена статистички значајно већа учесталост смањеног броја еритроцита у односу на здраву децу.

Учесталост леукопенија је у нашем истраживању била статистички значајно чешћа код деце лечене карбамазепином и валпроатима него код здраве деце, док статистички значајне разлике није било у односу на групу деце лечене само валпроатима, нити између ове групе и контролне групе испитаника. Такође, учесталост неутропенија је била статистички значајно већа код деце која су примала два антиепилептика у односу на друге две групе испитаника. Подаци из литературе показују да је највећа учесталост леукопенија и неутропенија код примене карбамазепина, било самостално или у комбинацији с валпроатима. Учесталост леукопенија је од 2,1% (при комбинованој примени) до 0,4% (при примени валпроата) [18], односно од 12% (код деце) до 7% (код одраслих људи) [19], што је знатно мање од резултата добијених код наших испитаника. Неки аутори наводе да је учесталост неутропенија код примене два поменута антиепилептика слична као и у нашем истраживању (17%), али је зато учесталост леукопенија мања (8%) [20]. На основу ових резултата може се закључити да валпроати не утичу значајно на учесталост неутропенија и леукопенија, а да се ови поремећаји могу приписати утицају карбамазепина. Код испитаника нашег истраживања нису забележени тежи облици леукопенија и неутропенија (најнижа вредност сегментираних неутрофила била је $0,9 \times 10^9/l$), нити теже бактеријске инфекције. Није забележен ниједан случај агранулоцитозе или апла-

стичне анемије, које се у литератури често наводе као пратећи поремећаји [19, 21, 22]. Овакви резултати се могу објаснити много већим бројем испитаника укљученим у истраживања других аутора и ретком учесталошћу наведених поремећаја.

Статистички значајно чешћа учесталост анемија утврђена је код деце која су примала два антиепилептика него у друге две групе испитаника, док између ових група није било значајне разлике. Запажено је да валпроати не повећавају значајно учесталост анемија, али се запажа велика учесталост анемија међу здравом децом. У јужноафричкој студији која је обухватила 104 деце која су лечена карбамазепином и валпроатима утврђена је значајно већа учесталост анемија, малнутриција и имуносупресија него код здравих испитаника [18]. Код деце која су примала само валпроате откривена је повећана вредност *MCV* индекса, али није било честих анемија, те се ова појава приписала утицају примењеног лека на фосфолипиде мембране еритроцита [17].

С повећањем дозе валпроата статистички значајно се смањује средња вредност концентрације хемоглобина. Такође долази до смањења средње вредности броја еритроцита и тромбоцита у крви, али ове разлике нису статистички значајне. С повећањем концентрације валпроата у крви смањује се средња вредност броја еритроцита и тромбоцита, али ни ове разлике нису статистички значајне.

Тромбоцитопенија је била статистички значајно чешћа код болесне деце него код здравих испитаника. У литератури има доста радова у којима се описује тромбоцитопенија код примене валпроата, а њена учесталост је 33% [15, 17, 18, 20, 22], што је нешто мање него што је забележено у нашем истраживању. Природа тромбоцитопеније код примене овога лека још није разјашњена, па иако неки аутори сматрају да је последица имунолошки посредоване тромбоцитоллизе [20], већина њих сматра да је она последица токсичног дејства валпроата на костну срж, те да се зато смањује број еритроцита [17, 18]. Смањење броја тромбоцита није тако велико да би било потребно да се примена лека обустави, али су забележени случајеви продуженог крварења после стоматолошких интервенција [11]. Опасност од спонтаног крварења је, међутим, веома мала, осим када су у питању инфекције, али посебно треба бити опрезан током хируршких интервенција [9]. Неки аутори, пак, сматрају да примену валпроата пре операције не треба прекидати [10]. У нашем истраживању је код 15 од 17 болесника лечених валпроатима код којих је откривена тромбоцитопенија утврђено од $105 \times 10^9/l$ до $146 \times 10^9/l$ тромбоцита. Само код два болесника је број тромбоцита био мањи од $100 \times 10^9/l$, али код њих нису испољени знаци хеморагијског синдрома. После смањења дозе валпроата коју су примали, код њих се повећао број тромбоцита.

У нашем истраживању је код болесне деце статистички значајно чешће бележено продужено време

крварења и просечно време крварења је било статистички значајно дуже него код здравих испитаника. Слични резултати су објављени и у литератури, где је продужено време крварења уочено код испитаника који су примали валпроате [13-15]. Продужено време крварења је последица смањеног броја тромбоцита [11-13], али и поремећене способности њихове агрегације [8, 13, 15]. Продужено време крварења зависи од примењене дозе лека, односно у корелацији је са дозом и нивоом валпроата у крви [13, 14], а обустављањем његове примене или смањењем дозе нормализује се и време крварења [13]. И у нашем истраживању је уочено да се с повећањем дозе валпроата која се примењује повећава и средња вредност времена крварења, али ове разлике нису биле статистички значајне. Исто тако је с повећањем концентрације валпроата у крви дошло до безначајног продужења времена крварења наших болесника.

Код болесника лечених валпроатима значајно учешће биле смањене вредности фибриногена него код деце лечене валпроатом и карбамазепином и контролне групе здравих испитаника, а утврђена је и статистички значајно нижа средња вредност концентрације фибриногена између болесних испитаника и здраве деце. Исте резултате код болесника лечених валпроатима наводе и други аутори [10, 16]. Смањене концентрације фибриногена су последица хепатотоксичности овог лека која зависи од дозе у којој је примењен [16]. У нашем истраживању није забележена статистички значајна разлика у средњим вредностима концентрације фибриногена у зависности од примењене дозе лека, али је утврђена статистички значајно нижа концентрација фибриногена код повећања концентрације валпроата у крви. Да је смањена концентрација фибриногена последица слабије синтетске функције јетре услед дејства валпроата говори и то да се код ових болесника бележе и смањене концентрације протеина у крви, посебно албумина, који се синтетишу у јетри [16].

Код испитиване деце су статистички значајно чешће бележени продужено протромбинско време (*PT*) и повећане вредности протромбинског односа (*INR*). Статистички значајно веће су биле средње вредности ових параметара код деце лечене применом два антиепилептика него код испитаника лечених само валпроатима и здраве деце. И у литератури се наводи да карбамазепин продужава *PT* код око две трећине болесника [23].

Код болесне деце у нашем истраживању утврђени су статистички значајно чешћа смањена агрегација тромбоцита и смањене средње вредности агрегације тромбоцита него код здравих испитаника без обзира на то да ли је као агенс за агрегацију коришћен *ADP* или колаген. Сличне резултате истраживања наводе и други аутори [8, 13, 14, 15]. Поремећај у агрегацији тромбоцита је последица негативног утицаја валпроата на арахидонску каскаду, односно блокаде циклооксигеназе у тромбоцитима и спречавање стварања

тромбоксана *A2* [15]. Истовремено са смањењем производа циклооксигеназе и липооксигеназе у тромбоцитима валпроати повећавају производе липооксигеназе у ендотелним ћелијама капилара [15]. Ове промене у агрегацији тромбоцита зависе од примењене дозе и од концентрације лека у крви [13, 14]. И наше истраживање је показало да се с повећањем дозе валпроата смањује средња вредност агрегације тромбоцита после примене *ADP*, али то није било статистички значајно. Статистички значајно се, међутим, смањује средња вредност агрегације тромбоцита и после примене *ADP* и колагена са повећањем концентрације овог лека у крви болесника.

Добијени резултати су указали на значајну учесталост поремећаја хемостазе изазване применом валпроата, који нису праћени хеморагијским синдромом. Имајући ово у виду, неопходно је код деце која примају валпроате контролисати хемостазу, посебно током инфекција и после стоматолошких и хируршких интервенција. Такође је потребно контролисати ниво валпроата у крви, јер је највећи број поремећаја хемостазе у корелацији с примењеном дозом и нивоом овог лека у крви, а његовим кориговањем се може спречити настанак хеморагијских компликација.

ЗАКЉУЧАК

Валпроати не повећавају значајно учесталост анемије, леукопеније и неутропеније код болесника који примају овај антиепилептик у односу на здраву децу, али у комбинацији с карбамазепином значајно утичу на вредности ових параметара. Валпроати значајно повећавају учесталост тромбоцитопеније, продуженог времена крварења, смањених вредности фибриногена и смањене агрегације тромбоцита, а ове промене су у корелацији с примењеном дозом и нивоом лека у крви болесника.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hauser WA, Hesdorffer DC. Epilepsy: frequencies, causes and consequences. In: Demos and Epilepsy. New York: Foundation of America; 1990.
2. Marjanović B, Lević MZ. Epilepsije i epileptični sindromi. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1997.
3. Erenberg G, Rothner AD, Henry CE, et al. Valproic acid in the treatment of intractable absence seizures in children: a single-blind clinical and quantitative EEG study. *Am J Dis Child* 1992; 136:526-9.
4. Mattson RH, Cramer JA, Collins JE, et al. A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondary generalized seizures in adults. *N Engl J Med* 1992; 327:765-71.
5. Aicardi J. Epilepsy in Children. New York: Raven Press; 1994. p.402-28.
6. Barr RD, Copeland SA, Stockwell ML, et al. Valproic acid and immune thrombocytopenia. *Arch Dis Child* 2002; 57:681-4.
7. Lance JW, Anthony M. The anticonvulsant action of sodium valproate (Epilem) in 100 patients with various forms of epilepsy. *Med J Aust* 1997; 1:911-5.
8. Loiseau P. Sodium valproate, platelet dysfunction and bleeding. *Nouv Presse Med* 1981; 10:3789-90.
9. Winter SL, Kriel RL, Novacheck TF, et al. Perioperative blood loss:

- the effect of valproate. *Pediatr Neurol* 1996; 15:19-22.
10. Anderson GD, Lin YX, Berge C, et al. Absence of bleeding complications in patients undergoing cortical surgery while receiving valproate treatment. *J Neurosurg* 1997; 87:252-6.
 11. Hassell TM, White GL, Jewson LG, et al. Valproic acid: a new antiepileptic drug. *J Am Dent Assoc* 1999; 99:983-7.
 12. Delgado MR, Rielar AR, Mills J, et al. Thrombocytopenia secondary to high valproate levels in children with epilepsy. *J Child Neurol* 1994; 9:311-4.
 13. Verrotti A, Greco R, Matera V, et al. Platelet count and function in children receiving sodium valproate. *Pediatr Neurol* 1999; 21:611-4.
 14. Gidal B, Spencer N, Maly M, et al. Valproate-mediated disturbances of hemostasis: relationship to dose and plasma concentration. *Neurology* 1994; 44:1418-22.
 15. Kis B, Szupera Z, Mezei Z, et al. Valproate treatment and platelet function: the role of arachidonate metabolites. *Epilepsia* 1999; 40:307-10.
 16. Sussman NM, McLain LW. A direct hepatotoxic effect of valproic acid. *JAMA* 1989; 242:1173-4.
 17. Tohen M, Castillo J, Baldessarini RJ, et al. Blood dyscrasia with carbamazepine and valproate: a pharmacoepidemiological study of 2228 patients at risk. *Am J Psychiatry* 1995; 152:413-8.
 18. Blaackburn SC, Olliant AD, Garcia Rodriguez LA, et al. Antiepileptics and blood dyscrasia: a cohort study. *Pharmacotherapy* 2001; 18:1277-83.
 19. Rawson NS, Harding SR, Malcolm E, et al. Hospitalizations for aplastic anemia and agranulocytosis in Saskatchewan: incidence and associations with antecedent prescription drug use. *J Clin Epidemiol* 1998; 51:1343-55.
 20. Hemingway C, Leary M, Riordan G, et al. The effect of carbamazepine and sodium valproate on the blood and serum values of children from a third-world environment. *J Child Neurol* 1999; 14:751-3.
 21. Verrotti A, Basciani F, Marresi S, et al. Serum leptin changes in epileptic patients who gain weight after therapy with valproic acid. *Neurology* 1999; 53:230-2.
 22. Almodovar CC, Navarro RA, Bastidas RB, et al. Valproic acid effects on leukocytes and platelets of sprague-Dawley rats. *Gen Pharmacol* 2002; 16:423-6.
 23. Howe AM, Oakes DJ, Woodman PD, et al. Prothrombin and PIVKA-II levels in cord blood from newborn exposed to anticonvulsants during pregnancy. *Epilepsia* 1999; 40:980-4.

IMPACT OF VALPROATES ON HAEMOSTASIS AND BLOOD CELL COUNT IN CHILDREN

Zoran IGRUTINOVIĆ, Slobodan OBRADOVIĆ, Biljana VULETIĆ, Slavica MARKOVIĆ

Paediatric Clinic, Clinical Centre "Kragujevac", Kragujevac

INTRODUCTION Epilepsy is a highly prevalent disease affecting 0.5-1.5% of the world's population. One of the most frequently used antiepileptics are valproates. These medicines show a negative impact on haemostasis and peripheral blood count.

OBJECTIVE The objective of the study was to examine the negative impact of valproates on haemostasis and peripheral blood count in children and to analyse whether these disturbances were dependent on the dosage of valproates and drug level in blood.

METHOD A two-year research was conducted. The research included: 35 children using valproates, 12 children using the therapy of both valproates and carbamazepine and 30 healthy children. Complete peripheral blood count, screening tests of haemostasis (bleeding time, prothrombin time, prothrombin ratio, activated partial thromboplastin time, fibrinogen) and capacity of thrombocyte aggregation research were done in all the children.

RESULTS We found significantly more common frequency of leukopenia and neutropenia in children using valproates in comparison with the healthy children group. We also found

the more common frequency of eosinophilia in comparison with healthy children. The children with the valproate therapy have lower approximate values of the number of platelets, fibrinogen and platelet aggregation in comparison with healthy children, but they have a higher approximate value of bleeding time and prothrombin time. These disturbances are in correlation with the dosage and the level of the medicine in blood.

CONCLUSION Valproates have a negative effect on certain blood count parameters and haemostasis in children. Drug dosage and blood drug level are correlated with their negative impact on haemostasis parameters.

Key words: valproates; haemostasis; peripheral blood count; children

Zoran IGRUTINOVIĆ
Pešterska 6, 34000 Kragujevac
Tel.: 034 327 657
E-mail: igzor@medf.kg.ac.yu