

PSİKİYATRİDE ANTİKONVÜLZANLAR

Dr.B.Aksın SÜRMEİ (*)

ÖZET

Birçok antikonvülzan psikiyatrik bozuklukların (özellikle affektif bozuklukların), tedavisinde umut verici görünmektedir. Bunlardan Karbamazepin, Valporik asit ve Klonezepam'ın psikiyatrik bozukluklardaki etkinlikleri tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler : Antikonvülzanlar, Karbamazepin, Valporik asit, Klonezepam
Kli.Psikofarmakol. I:1 (32-40) 1990

SUMMARY

Anticonvulsants in Psychiatry

Many anticonvulsant agents have been found to be effective in the treatment of psychiatric disorders; especially the affective disorders. Among these agents, carbamazepine, valporic acid and clonazepam were discussed for their effects in psychiatry disorders.

Key Words : Anticonvulsants, Carbamazepine, Valporic acid, Clonazepam
Bull.Clin.Psychopharmacol I:1 (32-40) 1990

GİRİŞ

Karbamazepinin psikotropik etkilerinin olduğunun gözlenmesi ve psikiyatrik bozuklukların tedavisinde ek veya alternatif bir seçenek olarak kullanılmaya başlanması ile karbamazepin ve diğer antikonvülzanların psikiyatrik bozukluklarda etkinlikleri araştırılmaya başlanmıştır. Klonezepam hakkında çok az sayıda çalışma olmasına karşın, akut manik tablolar ve panik bozukluğun tedavisinde yararlı olabileceği, Valporik Asit'in bipolar bozukluğun tedavisinde, tek başına veya lityumla kombinasyonunun etkili olduğuna ilişkin izlenimler vardır. Phenytoin ise mizaç stabilize edici potense sahip görülmektedir. Bu nedenle bipolar bozuklukta etkili görülmemiştir. Burada, bellibaşlı antikonvülzanların, psikiyatrik bozukluklardaki etkinlikleri üzerinde yapılan çalışmalar ve elde edilen sonuçları üzerinde bilinenlerden derlenen bilgiler sunulacaktır.

KARBAMAZEPİN

1953 yılında C.J.Morel isimli bir kimyacı, İsviçre'de iminodibenzilin karbamoil bileşiğini sentez ederek, bunun güçlü bir antikonvülzif etki gösterdiğini iddia etmiştir. Daha sonra farmakolog Demonjoz başkanlığındaki bir ekip tarafından klinik deneylere tabi tutulmuştur. 1963 yılında Theobald ve Kunz, karbamazepin (5-karbamoil-5H-Dibenz (b,f) azebin)'i sentez etmeyi başararak, Tegretol adı altında antikonvülzan bir ajan olarak piyasaya vermişlerdir. Başlangıçta, her yeni ilaç gibi çekingenlikle ve tedaviye yardımcı olarak kullanılmıştır. Bir süre sonra ilaçla ilgili deneyimler arttıkça, karbamazepinin etkinliği ile ilgili şu temel görüşler belirlenmiştir;

- 1 . En iyi sonucu psikomotor, grand mal ve elementer semptomatoloji'li parsiyel nöbetlerde verdiği,
- 2 . Antikonvülzif etkisinden bağımsız bir psikotropik et-

kisinin olduğu,

3 . Arttırılan dozlarda verildiğinde, yan etkilerinin seyrek olarak ortaya çıktığı belirtilmiştir.

Karbamazepin, antinevraljik etkisinden dolayı, trigeminal nevralji'de ve polinöropatilerde, nörohormonal etkisinden dolayı diabetes insipidusta, nörotropik ve psikotropik etkilerinden dolayı alkolü terk sendromunda ve diğer psikiyatrik bozukluklarda kullanılabilircek nörofarmasötik bir ajan olduğu anlaşılmıştır (1,2).

Karbamazepin yapısal olarak trisiklik bir antidepresan olan imipramin'e benzerlik gösterir. Karbamazepin etkin bir antikonvülzan olup, özellikle kompleks parsiyel epilepside, grand-mal epilepside, trigeminal nevralji ve nöropatik ağrı sendromlarının tedavisinde etkin bir ajandır (Tablo-1). Nörolojik literatürde karbamazepinin epilepside kullanımı sırasında gözlenen, affekt değişiklikleri ile ilgili bir çok yayın bulunmasına karşın karbamazepinin bipolar bozuklukta kullanımı ile ilgili ilk yayınlar Japon kaynaklıdır (Takezaki ve Hanaoka, 1971; Okuma ve ark., 1973). ABD'de bipolar bozukluğun tedavisinde, karbamazepinin etkinliği üzerinde çift-kör çalışmalar Ballenger ve takipçileri tarafından yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda, karbamazepinin bipolar bozukluğun tedavisinde etkin bir ajan olduğu, ayrıca unipolar depresyonlu bazı olgularda da faydalı olabileceği vurgulanmıştır. Takibeden son 5 yılda yapılan çalışmalarda karbamazepinin, bipolar bozukluğun tedavi ve profilaksisinde etkinliği konusu işlenmiş, özellikle lityuma cevap vermeyen olgularda, daha belirgin etkinlik içinde olduğu görüşü savunulmuştur. Karbamazepine olumlu yamıt veren olguların büyük kısmında nörolojik ve EEG anormallliği saptanmıştır(1, 3-7).

Farmakoloji

Karbamazepin bir iminodibenzilin bileşiği olup klorpro-

TABLO 1
Karbamazepinin Psikiyatrik Endikasyonları

Etkili	Etkili Olabilir	Etkin Değil
Akut mani, Bipolar bozukluğun profilaksisi,	Akut bipolar depresyon, Akut unipolar depresyon,	Skizofreninin ekzaserbasyonundaki eksitasyonlar,
Kompleks parsiyel nöbetlere eşlik eden affektif bozukluklar	Skizoaffektif bozukluk (affektif semptomları için)	Epizodik impuls kontrol bozukluğu

TABLO 2
Karbamazepinin Nörolojik Endikasyonları

Etkili	Etkisiz
Epilepsi Kompleks parsiyel nöbetler Tonik klonik nöbetler Karışık nöbet paternleri (Kompleks parsiyel, tonik-klonik veya diğer parsiyel veya jeneralize nöbetler) Ağrı sendromları Trigeminal neuralji Fantom Dudak ağrısı Diğer Ağrılı Nöropatikler	Yoksunluk nöbetleri

mazin imipramin ve opipramol gibi psikoaktif ajanlara benzer trisiklik bir yapıya sahiptir. Ayrıca fenitoin, klonezapem ve fenobarbital gibi antikonvülzanlara benzer yapısal özellikler gösterir. Bu iki yönlü yapısal özellik, onun hem anti-ikonvülzan, hem de psikotropik etkilerini açıklayabilir.

Karbamazepin, beyaz veya hafif grimsi kristal bir toz olup hafif acı lezzettedir. Karbamazepinin 200 mg'lık oral alınımli tablet formları vardır. Suda yavaş çözünür, oral alınımından sonra % 15-25'i feçesle değişmeden dışarı atılır. Yemekle alındığında absorsiyonu artabilir.

Bir doz alınımından yaklaşık 6 saat sonra serum pik seviyesine ulaşır, bu 2-12 saatlik bir ranj anlamına gelir. Kanda-ki karbamazepinin (% 70-80'i) proteine bağlı durumdadır. Serum seviyeleri; Gaz-likid kromatografisi, Yüksek basınçlı likid kromatografisi ve immunoassayler ile ölçülebilir.

Karbamazepinin epilepsi için tedavi edici kan düzeyleri 6 - 10 g/ml, bipolar bozukluğun tedavisinde ise 8 -12 g/ml olarak kabul edilir. Bir çok hastada doza bağlı yan etkiler serum düzeyinin 9 g/ml in üzerinde olduğu durumlarda ortaya çıkar. Oral doz ve serum seviyeleri arasındaki ilişki, hastaların birçoğunda farklılıklar gösterir. Bu konuda, hastaların ağırlığı, yaşı, seksi veya konulmuş tanılarıyla ilgili açık bir ilişki gösterilememiştir.

Karbamazepin, karaciğerde metabolize olur, karbamazepinin 10, 11 epoksid metaboliti, episodik bozukluklar ve trigeminal nevraljide etkin olup, antimanik ajan olarak aktivitesi bilinmemektedir. Tedavinin başlangıcında karbamazepinin yarı ömrü 30 - 40 saattir, ancak zamanla oluşan hepatik metabolizmasındaki artışa bağlı olarak yarı ömrü 20 saate

düşer. Karbamazepinin metabolizması diğer antikonvülzanlarla (phenytoin, phenobarbital ve primidone) birlikte artarak, serum düzeylerinde düşmeler görülür.

Etki Mekanizması

Karbamazepinin etki mekanizması üç ayrı teori ile açıklanmaktadır.

1 . Nörorransmisyon üzerine deprese edici etkisi : Karbamazepin izole bir akson preparatında, yüksek dozlarda membran geçirgenliğini, özellikle Na^+ ve K^+ geçirgenliğini azaltarak nöronal stabilizasyonu oluşturabilir. Bu etki litiumun etkisiyle benzerlik gösterir. Trigeminal ve glossofaringeal nevraljilerde ve fantom fenomenindeki etkileri muhtemelen, sinir impulslarının sinaptik geçişlerini deprese ederek ortaya çıkmaktadır. Antikonvülf etkisi ise epileptiform deşarjların yayılımı ve jeneralizasyonunda rol oynayan talamus'un nükleus ventralis anterior'undaki aktiviteyi spesifik olarak deprese etmesiyle oluşmaktadır. Ayrıca retikulo-talamik ve talamokortikal projeksiyonlardaki deşarjları, hipokampusu gelen afferentlerdeki ve talamustan çıkan efferent bağlantılardaki aktiviteyi ve amigdala ve hipokampus-talamusa yayılımı azalttığı düşünülmektedir.

2 . Limbik sisteme olan spesifik etkisi : Karbamazepinin nörofarmakolojisinin en ilginç yönü, limbik yapılarla olan spesifik affinitesidir. Amigdaloid fokal nöbetleri suprese etmede etkili olduğu, amigdala ve hipokampus-talamusa çıkan elektriksel projeksiyonları etkin bir şekilde inhibe ettiği düşünülmektedir. Elektroşok ve diğer uyarılarla oluşturulan epileptojenik fokus çalışmalarında, elektrik aktivitenin yayıl-

masına ek olarak foküsüde süprese ettiği bildirilmiştir.

Limbik yapıların, emosyonel ve kognitif fonksiyonlarla birlikte, davranışın temel mekanizmalarında görev aldığı düşünüldüğünde, karbamazepin bu bölgelere olan spesifik etkisi onun psikotropik etkilerini açıklamada anatomik bir temel oluşturabilir.

3. Nörokimyasal ve nöroendokrin etkileri : Karbamazepin, imipramin'in % 25 ine eşdeğer noradrenalin reuptake blokeridir. GABA oluşumunu azalttığı kabul edilir. Bu etkisinin antikonvulziv ve davranış alanı üzerine etkilerini açıklayıcı niteliği üzerine dikkatler çekilmektedir. Ayrıca glutamat düzeylerini azalttığı, bir aminoasit transmitter olan Taaurin'in beyindeki düzeylerini yükselttiği ve asetilkolinin striatal seviyelerde artmasına neden olduğu düşünülmektedir. Diabetes insipidusta vazopresin'e benzer etkiler gösterdiği, tiroid ve kortizol sekresyonunu etkilediği, büyüme, prolaktin ve anterior hipofiz hormonlarına etkisinin olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca, yavaş dalga uykusunu arttırdığı ve epileptik uyku patternlerini normalize ettiği bildirilmektedir.

Bu genel bilgilerin ışığında konuya baktığımızda, karbamazepin bir antikonvülsan olarak limbik sistemde oldukça etkilidir. Limbik bölgelerde spontan nöbet deşarjlarını ve eşik altı tekrarlayıcı elektriksel stimülasyonlar üzerine, supresse edici fonksiyon görür. Affektif bozukluklardaki etki mekanizması açık değildir. Karbamazepin beyinde oldukça geniş bir alanda reseptörleri etkiliyor görünmektedir. Periferik benzodiazepin reseptörler (isimleri periferik benzodiazepin reseptörleri olmasına karşın aynı zamanda M.S.S. de bulunan reseptörlerdir) üzerine agonist etkiler gösterir. Gerçekte, gerek epilepside gerekse affektif bozuklukta etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir (1).

Karbamazepinin Psikiyatrik Endikasyonları

1 - Akut Mani

Karbamazepin, akut maninin tedavisinde tek başına veya antipsikotiklerle kombine halde etkili bir ajandır. Bunlara ek olarak bazı hastalarda lityumla birlikte kullanılabilir (2).

Birçok çalışma, karbamazepinin mani hastaların % 50-70 inde belirgin olarak etkin olduğunu göstermiştir. Bu etkinlik özellikle lityuma yanıt vermeyen veya lityumun yan etkilerini tolere edemiyen olgularda daha belirgindir. Yine bu etkinlik çabuk tekrarlayan bipolar olgularda ve disforik mani episod geçirenlerde belirginlik gösterir. Bununla beraber ne yazık ki bipolar bozukluğu olanların % 15-20 si hiç bir ilaca iyi cevap vermezler. Bu grubun küçük bir kısmı karbamazepin ve lityum kombinasyonuna (Her ikisinin de terapötik seviyelerde kullanılması halinde) cevap verirler (2, 8, 9).

Emniyet ve etkinlik açısından bakıldığında, akut mani tedavisinde ve bipolar bozukluğun profilaksisinde lityum hala en iyi ilaç konumundadır. Karbamazepinin bu alandaki eksikliklerinin başında yeterli uzunlukta klinik deneyime sahip olamaması ve öödürücü olabilen hemetolojik yan etkiler gösterebilmesidir. Bu durum karbamazepini ikinci tercih edilen ilaç konumunda tutmaktadır. Bunlara rağmen karbamazepin lityuma ilave veya alternatif bir ilaçtır.

Akut manide etkinliğini terapötik seviyelere (en azından 8 g/ml) ulaştıktan sonra göstermeye başlar. Bir çok manik olgu tedavisinde, terapötik seviyeye çıkıldıktan bir

hafta içinde cevap alınır. Eğer terapötik seviyeye ulaşıldıktan 2-3 hafta sonra, hastada yeterli cevap alınmıyorsa alternatif tedaviler düşünülmelidir. Manik episod orta şiddette ise, sadece karbamazepin tedavisi uygun olabilir. Şiddetli mani davranışların daha çabuk kontrol altına alınması sağlanmalıdır. Eklenecek antipsikotik dozlar için klorpromazin 400(+)-100 mg'ına (haloperidol'un 6-10 mg) eşdeğer dozlar genellikle etkilidir. Daha yüksek dozlar tedaviye yönelik cevaba birşey katmaksızın, yan etkilerin şiddetini artırıcı risk taşırlar.

Antipsikotik ilaç tedavisi, karbamazepinin terapötik seviyelere ulaşmasından ve hastada klinik gelişme görüldükten sonra kesilmelidir.

Affektif bozukluğun uzun süreli bir bozukluk olması, uzun süreli medikasyon gerektirmesi, antipsikotiklerin bilinen yan etkileri ve tardif diskinjezi riski taşımaları göz önüne alındığında, affektif bozukluğun tedavisinin sürdürülmesinde karbamazepin lehine bir tercih söz konusu olabilir.

2 - Tedaviye Dirençli Manik Durumlar

Manik hastaların küçük bir bölümü; Lityuma, karbamazepine veya her ikisinin kombinasyonuna ve hatta yeterli doz antipsikotik ilaç ilavelerine olumlu yanıt vermezler. Böyle durumdaki alternatif tedaviler EKT, valporik asit, clonazepam ve etomidine'dir. Bunlardan başka bir kalsiyum kanal blokleri olan verapamil hakkında da akut mani tablolarında etkili olduğu kadar, etkisiz olduğu şeklinde de yayınlar vardır. Bu alanda EKT dışında diğer tedaviler iyi çalışmış değillerdir. Ancak söz konusu ilaçlarla ilgili olarak, az sayıda rapor ve çalışmalara göre; bu ajanların tek başlarına veya birlikte verilmeleri dirençli olgularda iyi sonuç vermiştir (2, 10).

3 - Bipolar Bozukluğun Profilaksisi

Çift kör kontrollü çalışmalarda dahil olmak üzere, bir çok çalışma bipolar bozuklukta rekkürrensler üzerinde karbamazepinin etkili olduğunu göstermiştir. Post ve ark. (1983) Lityuma dirençli çabuk (rapidcycling) tekrarlayıcı bipolar bozukluğu olan 7 hasta üzerinde karbamazepinle yaptıkları çalışmada; serum düzeyleri ortalama 11.3 g/ml olmak üzere 1.5 sene karbamazepin kullanımı sonucunda, yıllık episod sayısında % 60 dan fazla bir azalma yanında, ortaya çıkan episodların şiddet ve süresinde de bir azalma olduğunu gözlemişlerdir. Bipolar bozukluğu olan olgularda, profilaksi ile ilgili çalışmalar uzun süreler gerektiren çalışmalardır. Yakın zamanlarda gerçekleştirilen çalışmalar sonucunda; karbamazepinin plaseboya göre % 60-70 orada profilaksi sağladığı görülmüştür. Yine de çalışmalarda gözlenen diğer önemli bir bulguda, karbamazepinin mani rekkürsentlere, depressif rekkürsentlerin profilaksisinden daha fazla etkili olduğudur (11-13).

4 - Akut Depresyon

Kontrollü çalışmalar ve klinik gözlemler karbamazepinin akut depresyonlu (bipolar veya unipolar olsun) hastaların küçük bir kısmında etkili olduğunu göstermiştir.

Post ve ark (1986) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada akut depresyonlu 35 hasta (11 unipolar, 24 bipolar) nın % 26 sında mükemmel cevap, % 34 ünde önemli düzeyde yıllık durumu saptanmıştır. Bu düzeylerde cevaplar 1-2

hafta içinde gerçekleşmiştir ve bu durum spontan iyileşme faktörünün elemine eden önemli bir özelliktir. Bu çalışmada karbamazepinin günlük ortalama dozu 1000 mg olarak belirtilmiştir. Karbamazepin klinik pratikte depresyon tedavisinde bilinen etkili tedavilerle (Antidepressanlar ve EKT gibi) başarısız olduğunda tek başına kullanılabilir (13).

Depresyonda kullanıldığında terapötik seviyede (8-12 g/ml) en az 2-3 hafta kullanılmalıdır. Çünkü depresyondaki etkisi manide olduğundan daha geç ortaya çıkar.

5 - Epileptik Bozukluklara Eşlik Eden Psikiyatrik Semptomlar :

Parsiyel kompleks nöbetleri olan bir çok hastada affektivitede oynaklık ve depresyon tabloya eşlik edebilir. Karbamazepin bu grup hastalarda 6-10 g/ml lik serum düzeylerinde nöbetlerin kontrolünü sağlarken, aynı zamanda ikincil affektif semptomlar üzerinde de etkili olur. Ancak bazı olgularda, nöbetlerin iyi bir şekilde kontrolüne karşın, depresyon ısrarlı bir şekilde sürebilir. Böyle durumlarda karşılıklı şüphe, zorluk, bir yandan antidepressanların epilepsi eşliğini düşürmesi, diğer yandan antikonvülanların sıklık yapıdaki antidepressanların, metabolizmalarını artırarak etkinliklerini azaltmasıdır. Bunlara rağmen, eğer depresyon şiddetli ve tedavi gerektirecek düzeyde ise antidepressanlar dikkatli bir şekilde kullanılabilir. Burada unutulmaması gereken, Maprotilin'in nöbet ortaya çıkarıcı özelliğinin fazla ve kaçınılması gereken preparat olduğudur. Diğer sıklık antidepressanlar klinisyenin gözetiminde, hastanın nörolojik durumu ve antikonvülanın serum seviyesinin moniterize edilmesi sakıncalıdır. Böyle durumlarda tercih edilecek en uygun grup, nöbet eşliğine etkileri olmayan MAOI'lerdir.

6 - Epilepsiye Eşlik Eden Psikopatik Semptomlar :

Kompleks parsiyel epilepsiye eşlik eden psikopatik semptomlar, ya iktal semptomlar olarak, ya da kronik gidişin geç sonuçları olarak ortaya çıkarlar. Karbamazepin ve diğer antikonvülanlar genellikle iktal psikotik semptomların (nöbet aktivitesiyle bastırılan) tedavisinde, kompleks parsiyel epilepsinin neden olduğu kronik gidişe bağlı psikopatik sendromun giderilmesine oranla daha etkilidirler. Bu sendromun nedeni bilinmemektedir. Antikonvülanlara cevap vermeyen ikincil psikotik semptomların giderilmesi için, tedaviye bir antipsikotik ajan eklenmesi en uygun yöntemdir. Yüksek potensli bir antipsikotik (haloperidol gibi) nöbet eşliği üzerine etkisi çok azdır. Düşük potensli antipsikotikler (klorpromazin, tioridazin gibi) kullanılmamalıdır. Karbamazepin, antipsikotik ajanların kan düzeylerini düşürebilir, bu durum haloperidol için gösterilmiştir. Bundan dolayı yüksek doz antipsikotikler gerekebilir (haloperidol'un 20 mg dozu gibi), ancak bir çok olguda 6-10 mg/gün dozlar yeterli bulunmuştur. Kompleks parsiyel epilepsili olguların tedavisine karbamazepinle başlanması konusu, geç ortaya çıkan psikotik semptomların önlenmesi açısından, spekülatif tartışmalara neden olan bir konudur. İkincil psikotik semptomları olan epileptik hastaların çok azında, nöbetlerin kontrolü sağlandığında, psikoz paterninde bir kötüleşme gelişir. Eğer bu semptomlar kötüleşirse ve antipsikotik tedaviye direnç gelişirse, nöbetlerin seyrek gelmesine izin veren bir durum gerekebilir (nöbetlerin EKT gibi iyileştirici özelliği)(15).

Skizofrenide Kullanımı :

1989 yılında gerçekleştirdiğimiz bir çalışmada; GATA Psikiyatri Ana Bilim Dalında muayene ve müşahade edilen, DSM-III tanı kriterlerine göre skizofrenik bozukluk tanısı konmuş 24 erkek hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, hastalara tedaviden önce ve Karbamazepin ile tedaviden sonra BPRS uygulandı.

BPRS global puanları arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu görüldü. Bu bulgu, karbamazepin'in psikotropik etkisinin olduğunun istatistiksel olarak kanıtı olarak kabul edilebilir (1). Öncelikle epileptik hastaların gösterdikleri psikik bozuklukların düzeltilmesi ile ilgili alanda karbamazepin'in etkinliği konusunda birçok araştırma yapılmıştır.

Bunlardan Singh ve arkadaşlarının gerçekleştirdikleri çalışmada davranış bozuklukları gösteren 20 epileptik hastaya günde 600-1000 mg. arasında karbamazepin ve tedavi sonunda BPRS ile yapılan değerlendirilmede hastaların psikik bozukluklarında anlamlı düzelmenin olduğu belirtilmiştir (1). Diğer çalışmalardan elde edilen sonuçlar genel olarak aynı doğrultudadır. Yine literatürde, psikiyatrik bozukluklarda, karbamazepinin etkinliği ile ilgili olarak gerçekleştirilmiş bir çok araştırma vardır. Bu çalışmalar affektif bozukluklarda, borderline kişilik bozukluklarında ve posttraumatik stres bozukluğunda karbamazepin'in tedavi etkinliği ile ilgili olup konuyla ilgili bulgular şöyledir :

Akiro Kishimoto ve ark. (1983) affektif bozukluğu olan 32 hasta da karbamazepin'in profilaktik etkilerini araştırmışlar, Sonuçta 4 hasta tamamen iyileşirken 20 hastada epizodların sıklığında azalma, semptomlarda hafifleme görülmüştür. James C.Bullenger ve ark. (1980) 9 manik ve 13 depressif hastaya alternatif tedavi olarak karbamazepin uygulamışlardır. Çiftkör plasebo kontrollü bir çalışmada, 9 manik hastanın 7'sinde kısmi düzelmeden belirgin iyileşmeye kadar etki sağlamışlardır. Plasebo verilenlerde relaps görülmüş ancak tekrar karbamazepin verildiğinde iyileşme olmuştur. 13 depresif hastanın 5 tanesi belirgin derecede iyileşmiş, plasebo verilen 3 hastada ise semptomları tekrarlamıştır(1 - 4, 18)

Steven Lipper ve ark. nin (1986) yaptıkları bir çalışmada da DSM-III tanı kriterlerine göre posttraumatik stres bozukluğu olan 10 hasta karbamazepin ile 5 hafta süreyle tedavi edilmiş ve tedavi sonunda tüm hastaların semptomlarında belirgin şekilde azalma saptandığı bildirilmiştir. Benzer bir çalışma David L. Gardner ve ark. (1986) tarafından gerçekleştirilmiştir. Literatürde skizofrenik bozukluğu olan hastalarla yapılan çalışmada da vardır. J.M. Herrera ve ark. (1987) kronik skizofreni tanısı almış tedaviye dirençli 6 hastaya karbamazepin uygulamışlardır. Sonuçta, güçlü nöroleptiklere ilave edilen karbamazepin'in belirgin düzelme ortaya çıkardığını belirtmişlerdir. T. Wetterling (1987) yaptığı bir çalışmada, DSM-III tanı kriterlerine göre kronik skizofrenik bozukluk tanısı almış 14 kadın hastaya üç ay süreyle 600 mg/gün karbamazepin vermiş ve BPRS ile durumları değerlendirildiğinde hastalarda belirli bir iyileşmenin olduğunu saptamıştır (1).

Görülmektedir ki, değişik psikiyatrik bozukluğu olanlara ek veya alternatif olarak verilen karbamazepin olumlu bir etki göstermektedir. Bu ilacın antikonvülviz etkisinden bağımsız sonuçları da desteklenmekte ve ilgili literatürde paralellik göstermektedir. Yani karbamazepin'in psikotro-

pik etkisi önemli ve yararlanılması gereken bir özelliktir. Karbamazepin'in BPRS'nin subgruplarına olan etkisinin (manyerizm ve postür, hallüsinatuvar davranış ve yönelim bozukluğu semptom grupları hariç), istatistiksel olarak anlamlı olduğu tesbit edilmiştir (19).

Ehud Klein ve ark. (1983) yaptıkları bir çalışmada, eksite psikoza tanısı almış 23 hastayı karbamazepin ve haloperidol ile tedavi etmişler ve 20 hastaya ise kontrol amacı ile plasebo ve haloperidol uygulamışlardır. Tedavi sonunda klinik iyileşme BPRS ile değerlendirilmiş ve sonuçta karbamazepin ve haloperidol alan hastalardaki iyileşmeler kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ayrıca BPRS subgruplarından 15 tanesinde belirgin bir düzelmenin olduğu saptanmıştır. Çalışma sonucundan da anlaşılacağı gibi karbamazepin sadece global psikotropik etkili bir ilaç olmayıp ayrı ayrı semptom grupları üzerine de belirgin iyileştirici etki gösteren bir ilaçtır (20, 21).

Çalışmalarımızdan elde edilen bulgular aynı doğrultuda olup BPRS'nin subgruplarından özellikle şüphecilik, duygulanımda küntlük, depressif mizaç, emosyonel çekilme, anksiyete, gerginlik, suçluluk duyguları ve motor retardasyon gibi semptom grupları üzerine daha belirgin olmak üzere diğer subgruplar üzerine de etkili olduğu tesbit edilmiştir.

Çalışma süresince hastalarda ortaya çıkan subjektif yan etkilerin tedavinin birinci haftasından sonra kaybolduğu görüldü. Ayrıca, hastalara tedavi öncesi ve tedavi sonrası uygulanan EKG, rutin kan ve idrar tetkikleri bakımından güvenilir bir ajan olduğu izlenimini elde ettik. Bu izlenimiz, özellikle ilacın psikotropik özellikleri açısından, yapılan birçok çalışma sonuçlarıyla da aynı paralelliktedir (1).

8 - Skizofreninin Akut Dönemleri :

Akut ajite skizofrenik tabloları, karbamazepinin antipsikotik ajanlarla birlikte kullanımının yararlı olduğuna ilişkin raporlar vardır. Bu çalışmalarda karbamazepinin özellikle ajitasyon ve agresif davranışlar üzerinde yumuşatıcı etkisi olduğuna ilişkin görüşler olmakla beraber, konuyla ilgili veriler yetersizdir. Klinik uygulamada, tedaviye dirençli durumlarda karbamazepin, antipsikotik ajanlarla kombine edilebilir. Ancak hastadaki ajitasyonun, nöroleptiklere bağlı akatizi olmadığından emin olunmalıdır. Buna karşın kısa etkili benzodiazepinler (ör; Loregepam 1-2 mg/2 saat) karbamazepin kullanmasından çok daha konservatif bir yaklaşımdır ve öncelikle denenmelidir. Eğer karbamazepin kullanılacaksa, 8-12 g/ml kan düzeylerinde kullanılmalıdır. Karbamazepinin skizofrenik bozukluğun uzun süreli tedavisindeki durumu çok iyi bilinmemektedir (1-4, 18).

9 - Skizoafektif Bozukluk :

DSM-III ve DSM-III-R'da tanımlandığı üzere, bir tek klinik antite olmaktan çok heterojen bir grup hastaları içerir. Bu tanı, genellikle major periyotlar gösteren (manik veya depresif semptomlu), bu periyotlar dışındaki dönemlerde, ısrarlı psikotik semptomlar sergileyen hastalar için uygundur. Sınırlı sayıda yapılmış bir grup çalışmada karbamazepinin, bu grup hastaların tedavisinde yararlı olduğu belirtilmiştir. Lityuma benzer olarak, karbamazepin de kronik psikotik semptomlar üzerine çok az etkili olarak, antipsikotik ilaçlarla tedavide direnç oluşturabilirler.

10 - Skizofreniform Bozukluk :

Bu bozukluk, skizofrenik semptomlar gösteren, ancak 6 aydan kısa süren, sıklıkla premorbid fonksiyon seviyesine

dönüşün olduğu bir bozukluktur. Semptomlar genellikle hızlı başlangıç ve yoğunlaşma gösterirler, bu tarzda semptom bombardımanı altında kalan hasta konfüze ve şaşkınlık içindedir. Prognozu tartışmalı olan bu bozukluğun tedavisinde, karbamazepin kullanıldığına ilişkin yayın yoktur, ancak karbamazepin kullanılabilir bir alan olarak kabul edilir (1).

11 - Episodik Kontrol Bozukluğu :

Psikotik olmayan hastaların agresif ve impulsif davranışlarının kontrol altına alınabilmesinde, karbamazepinin etkinliği ile ilgili az sayıda çalışma sonuçları vardır. Söz konusu veriler genel bir yargıya yetecek düzeyde değildir. Ancak kontrol bozukluğu olan hastaların kompleks parsiyel epilepsileri de varsa karbamazepin öncelikle seçilecek ajan durumundadır.

Kontrol bozukluğunda seçilebilecek diğer ilaçlar, lityum ve propranololdür. Epileptik olmayan kontrol bozukluğu olgularında, klinisyen için tedavi ajanı seçmek kolay değildir. Bazı çalışmalarda özellikle, organik beyin sendromlu olgularda, propranolol etkili olduğu belirtilmiştir. Gene bu endikasyon için antipsikotikler kullanılabilir, ancak eğer hasta psikotik değilse beklenen etki görülmebilir ve tardif diskinezi riski göz ardı edilmemelidir. Lityum nonpsikotik, episodik şiddet gösteren olguların tedavisinde daha umut vericidir (1,28).

12 - Nörolojide Kullanımı:

Karbamazepinin nörolojide kullanımı, Tablo 5-2 de gösterilmiştir. Antikonvülzan olarak veya psikiyatride kullanımında yan etkiler ve kan düzeyleri (6-10 g/ml) ayındır. Nöropatilere bağlı ağrıların, özellikle trigeminal nevralinin tedavisinde düşük dozlar (ör; 200 mg) genellikle etkilidirler. Eğer 2 hafta içinde, bu düşük dozla belirgin düzelmeye sağlanamamışsa, antikonvülzan etki seviyelerine çıkılıp denenmelidir. Gene sonuç alınmıyorsa, trisiklik bir antidepressan denenebilir (1,27)

Karbamazepinin Uygulanımı:

Ön hazırlıkta dikkat edilecek noktalar; Karbamazepin tedavisi düşünülen hastaların, tıbbi öyküleri, özellikle kan ve karaciğer hastalığı üzerinde yoğunlaştırılarak alınmalı, dikkatli bir fiziki muayene yapılmalıdır. Tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını içeren, laboratuvar testleri yapılmalıdır. Hemolitik anormallikler olan hastaların, karbamazepinle tedavisi zorunluysa ciddi risk altında olabilecekleri kabul edilerek yakın tıbbi takip altında tutulmalıdır. Gene belirgin karaciğer bozukluğu olanlar, daha uygun alternatif tedavilere alınmalıdır. Eğer karbamazepin tedavisi zorunluysa, normal dozun 1/3 veya 1/2 si 5-7 günlük bir süre için yavaş yavaş başlanmalı, daha sonra gerekli doza ulaştırılmalıdır (1).

Karbamazepine başlama: 12 yaşın üzerindeki hastalarda, karbamazepine ortalama 200 mg ile başlanmalıdır. Günlük doz ortalama 200 mg dan fazla olmamak kaydıyla, terapötik seviyeye çıkıncaya kadar artırılır. Klinik duruma göre dozajın yükseltilmesi sağlanır. Hastaneye alınan akut manik olgularda, doz günde 200 mg olarak artırılarak 800-1000 mg'a kadar çıkarılır. Dikkat edilecek nokta, dozajdaki süratli artırımlarda hastalarda ortaya çıkabilecek, bulantı ve kusma, ataksi, uyuklama, baş dönmesi, beceri yitimi ve çift görme gibi yan etkilerdir. Bunlar görüldüğünde, dozaj azaltılır ve belirtiler kaybolduktan sonra, daha yavaş bir şekilde tek-

rar yükseltilebilir. Genellikle, karbamazepinin eliminasyonu nedeniyle belirtiler 5 gün sonra kaybolur (1).

Bipolar bozukluk için karbamazepinin tedavi aralığı 8-12 g/ml, epilepsi için 6-10 g/ml dir. İdame dozu olarak ranj büyüktür (200-1600 mg/ gün). Üretici firm dozajın 1600 mg/gün den büyük olmaması gerektiğini belirtmesine karşın, bazı çalışmalarda 2200 mg/gün dozda uygun kan düzeyleri rapor edilmiştir (21-25).

Karbamazepinin Lityumla Birlikte Kullanımı :

Bu kombinasyon, sık olarak lityuma dirençli bipolar bozuklukta kullanılır. Bu kombinasyonda karşılaşılabilen önemli bir nokta lityumla birlikte bir antipsikotik, belki bir antiparkinsoniyen veya benzodiazepin grubu bir ajanın da bulunmasıdır, böyle durumlarda, akut konfüzyonel bir tablo gelişebilir. Ancak, Semptomların bastırılması da klasik yaklaşımların yetersiz kaldığı durumlarda, tedaviye karbamazepin eklenebilir. Tedaviye yanıt alındığında, stabilize edilmiş hastanın lityumunu azaltmak gerekir. Kötüleşen olgulara ise lityumu tedaviden çekmek gerekir. Kural olarak böyleli polifarmasi uygulanan olgularda, antipsikotik dozları minimize etmek, klorpromazin 300-400 mg/gün dozu veya eşdeğeri antipsikotik (ör; haloperidolun 608 mg/gün) dozuna inmek, uygundur. Gereksiz antikolinerjik ve sedatifler azaltılmalı veya kesilmelidirler. Uygulayıcı için en uygunu, hastasının mental durumunu takip ederek, ilaç toksisitesini destekler nitelikteki değişikliklerde söz konusu müdahaleleri yapmasıdır. Doktor lityum yerine karbamazepini daha az şiddetli semptomlar sergileyen manik tablolarda düşünmelidir. Yaşlılarda bu tür kombinasyonlardan, ciddi nörolojik toksisite riski nedeniyle kaçınılmalıdır (26).

Hamilelerde Kullanım:

Karbamazepin ve diğer antikonvülanlar plasentaya geçerler. Karbamazepinin teratojenitesi bilinmemektedir. Zorlayıcı endikasyonlar dışında hamilelerde kullanılmamalıdır. Karbamazepin tedavisi içindeyken, hamile kalamalarda, diğer antikonvülanlarda olduğu gibi, daha çabuk kesilerek bırakılmalıdır. Karbamazepinin anne sütüyle salgılandığı bilinir. Uygun ve yeterli bilgilerle konu aydınlatılınca kadar, psikiyatrik semptomları için karbamazepinin hamile ve süt veren annelerde kullanılmaması önerilmektedir.

Yan Etkiler ve Toksikite:

Karbamazepinin ciddi bir çok yan etkileri olmasına karşın (ör; hepatit, kan tablosunda bozukluklar ve döküntülü dermatitler) bunlar çok seyrek görülürler (Tablo 3).

TABLO 3 Karbamazepinin Yan Etkileri

Normal Dozda Görülen Yan Etkiler	Normal Dozun Altında Yan Etkiler	İdiyosenkrotik Toksikiteiler
Baş Dönmesi	Tremor	Kızarıklık(döküntülü)
Ataksi	Bellek bozukluğu,	Lentiküler donukluk
Beceri kaybı	Konfüzyon (sıklıkla yaş-	Hepatit
Sedasyon	lılarda ve lityum veya	Kan tablosunda bo-
Disartri	nöroleptik kombinasyonlarda).	zukluk
Çift görme		Aplastik anemi
Bulantı	Kardiak iletim bozuk-	lökopeni
Gastrointestinal bozukluk	lukları (iletim gecik-	Trombostopeni
Reversibl. orta şiddette	mesi)	
lökopeni		

Gerçekten, bir çok nörolog karbamazepinin yan etkilerini, phenytoinden çok daha fazla kabul edilebilir olarak görürler. Genellikle, bu yan etkilerin büyük kısmı, dozajda süratli bir yükselme veya aşırı yüksek ilaç düzeylerinden kaynaklanan nörolojik ve gastrointestinal semptomlardı(1).

Akut Konfüzyonel Durumlar :

Özellikle yaşlılarda, karbamazepin nöroleptiklerle ve/veya lityumla birlikte kullanıldığında, çok seyrek olarak da yalnız başına, akut konfüzyonel durum (toksik ensefalopati) yaratabilir. Lityum ve/veya nöroleptiklerle kombinasyonunda, ağız kuruluğu, konfüzyon, ataksi, klonüs ve tremor rapor edilmiştir (Aynı hastalarda monoterapi sırasında söz konusu yan etkiler görülmemiş). Kombine tedavi başlanan hastalarda mental durumun çok yakından takibi, ortaya çıkan belirtilerin ilaçlara bağlı olabileceği akla gelmelidir. Toksik ensefalopati için bilinen risk faktörleri; organik beyin hastalığı ve yaşlılıktır. Zorlayıcı endikasyonlarda, söz konusu riskler, karbamazepin, lityum ve nöroleptiklerin en az etkin dozlarda kullanımı ile enaza indirilebilir (20).

Hematolojik Toksikite:

Karbamazepin hem zayıf,hem de ciddi hematolojik toksisiteye sahiptir. Sıklıkla, kan sayımlarında önemsiz düşüklüklere (ilaç seviyelerinden bağımsız) ve seyrek olarak da ciddi veya irreversible nitelikte, eritrosit, lökosit ve plateletlerden veya hepsinde biriken depresyona neden olur. Literatürde, ciddi kan toksisitesi oranı, tedavi edilen 20000 hastada bir olarak gösterilmektedir. 1982 de aplastik anemi (bunların 6'sı tedavinin birinci ayında) ve 17 agranülositoz olgusu bildirilmiştir. Karbamazepin tedavisinde söz konusu yan etkiler nedeniyle yakın tıbbi takip ve gerektiğinde ilacın kesilmesi çok önemlidir. İlacın hematolojik yan etkilerinin izlenmesine ait prospektif bir kuralar dizisi bulunmasına karşın; Tablo 4 'de, Hart ve Easton (1982) tarafından literatür taraması ve klinik deneyimlere ait bilgilerden esinlenerek tavsiye niteliğindeki derleme verilmiştir. Üretici firma serum demiri ve retikülosit sayımlarının izlenmesini önermektedir. Hastalarda ateş yükselmesi, boğaz ağrısı, solgunluk, alışkın olmadıkları halsizlik, peteşiler, kolayca oluşan morarmalar veya kanamalar konusunda gecikmeden doktorunu haberdar etmeleri gerektiği belirtilmelidir(16).

TABLO: 4

Karbamazepin Tedavisindeki Hastaların Hematolojik Yönden İzlenmesi İçin Öneriler

- ★Tedavinin başlangıcında, kan sayımı yapılması
- ★Yüksek risk taşıyan hastaların, tedavinin başından itibaren yakın takibe alınması,
- ★İlk iki aylık dönemde 2 haftada bir kan sayımının tekrarlanması, bu süre içinde herhangi bir anormallik olmaması halinde, 3 ayda bir kan sayımı yapılması,
- ★Eğer nötrofiller 1500/mm³ ün altına veya lökositler 3000/mm³ ün altına inerse ilaç tedavisinin kesilmesi önerilmektedir.

Diğer Yan etkiler ve İlaç Etkileşimleri:

Karbamazepin, kalb içi iletimi yavaşlatır, bu nedenle

kalb iletim bozukluğu olanlarda tehlikeli olabilir. Bu özelliği bilinen trisiklik antidepressanlardan daha az tehlikelidir. Ancak bir kural olarak ileri derecede kalb bloku olanlarda kullanılmamalıdır. Karbamazepinin antiüretik etkisi vardır, bu etkisi serum sodyumunda azalma yapabilir. Bu özellik genellikle klinik kullanımda önemsizdir, ancak çok nadir durumlarda, ciddi hiponatremi görülebilir. Karbamazepin tedavisi sırasında, yeni mental semptomların ortaya çıkması durumunda, serum elektrolitlerinin kontrolü uygundur. Uzun süreli karbamazepin tedavisindeki hastalarda serbest T3 ve T4 düzeylerinde azalma gösterilmiş olmasına karşın, klinik olarak hipotiroidizm görülmez veya çok seyrektrir. Karbamazepin, ciddi antikonvülanlara benzer olarak, hepatik mikrozomal enzimler üzerinde aktive edici rol oynar, bu nedenle diğer ilaçların yarı ömürleri ve farmakokinetik özelliklerinde değişikliklere neden olabilir. Önemli ilaç etkileşimleri Tablo 5' de verilmiştir (20-25).

TABLO: 5
Karbamazepinle Diğer İlaç Etkileşimleri

Etkilerini Azalttığı İlaçlar	Marfarin(Coumadin) Ethosuximide(Zarontin) Valporik Asit(Depakene, Valontin) Clonazepam(Klonopin) Tetracycline Haloperidol(kesin değil) Siklik Antidepressanlar(kesin değil)
Beklenmeyen Etkilerin gör.İlaçlar	Phenytoin(Dilantin)
Etkilerini arttırabilirdiği ilaçlar	Digitaller
Karbamazepin düzeyini azaltan ilaçlar	Phenobarbital Primidone(mysoline) Phenytoin(Dilantin)
Karbamazepin düzeyini arttıran ilaçlar	Erythromycin Isoniazid Propoxyphene (Darvon) Cimetidine(Tagamet)

Aşırı Doz Durumları :

Tek başına, aşırı doz karbamazepinin, neden olduğu ölümlü olgusu bildirilmemiştir. Buna karşın aşırı dozlarında, bir çok nörolojik belirtiler ortaya çıkabilir. Trisiklik yapısına karşın, karbamazepin trisiklik antidepressanlara oranla çok az kardiyak toksisite gösterir. Aşırı dozlarında ortaya çıkan belirtiler : Nistagmus, tremor, denge kusurları, midriasis, oftalmopleji, orofasiyal diskinezi, miyoklonus, derin tendon reflekslerinde artma veya azalma, rijidite epileptik nöbetler, orta düzeyde solunum depresyonu, koma, sinüzal taşikardi ve atrioventriküler iletim gecikmeleri olarak bildirilmiştir (26, 28).

VALPORİK ASİT

Valporik asit, miyoklonik ve jeneralize tonik-klonik nöbetlere özellikle petit-mal nöbetler de eklenmişse etkilidir. Ancak bu nöbetlerin kontrolünde ilk seçilecek ajan da değildir. Petit-mal nöbetlerinin tedavisinde ethosuximide'den sonra tercih edilmelidir. Yakın zamanlarda, bipolar bozukluğun tedavisinde, tek başına veya lityumla kombinasyonunun etkili olduğuna ilişkin izlenimler edinilmiştir.

Psikiyatrik Endikasyonları :

1 - Bipolar Bozukluk :

Sınırlı sayıda çalışmalar olmasına karşın, valporik asitin

manik durumlarda ve bipolar bozukluğun profilaksisinde yararlı olduğu belirtilmektedir. Çift kör ve plasebo kontrolü bir çalışmada, günlük 1800-3000 mg valporik asit verilen 5 manik hastanın, 4'ünde belirgin düzelmeye görülmüştür. Lityuma dirençli manik hastalarda, valporik asit kullanımının sonuçları çelişkilidir, ancak bazı araştırmacılar başarılı sonuçlar aldıklarını açıklamışlardır. Mevcut bilgilerimiz ışığında, bilinen klasik tedavilere cevap alınamayan olgularda valporik asit tedavisi denenebilir.

Emrich ve ark. (28, 29) aynı şekilde valporik asitin, bipolar veya skizoaffektif olguların profilaksisinde de yararlı olduğunu 7 olgulu bir çalışmada göstermişlerdir. Bu hastalar tek başına lityum profilaksisine dirençli olgular olup, bunlara uygulanan valproatin 800-1800 mg/gün dozlarıyla 48-102 g/ml kan düzeyleri elde edilmiş, 7 olgunun 6'sında kan düzeyleri 0,5-0,8 mEq/L olacak şekilde lityum karbonat tedavisi eklenmiştir. (30).

Skizofreni :

Skizofrenide, valporik asitin etkinliği ile ilgili çelişkili raporlar vardır. Bir grup araştırmacıya göre (31), 900 mg/gün dozlarla yaklaşık olarak olguların yarısında (14/30) yarar sağlandığı belirtilirken, diğer bir grup araştırmacı ise, günde 750-3000 mg'lık dozlarla tedaviye alınan skizofrenik olgularda kötüleşme olduğunu belirtmişlerdir. Bu ajanın, çelişkilerin sürdüğü şimdiki durumda, skizofrenik bozukluğun tedavisinde kullanılması uygundur (31).

Farmakoloji :

Valporik asit, oral alınımından sonra süratle emilir, eğer boş mideye alınmışsa 1-2 saat, yiyeceklerle birlikte alınmışsa 4-5 sat sonra kandaki en yüksek seviyesine çıkar. % 80-95 'i proteine bağlanır. Karaciğer tarafından süratle metabolize edilir. Aktif metabolitleri bilinmemektedir. Yarı ömrü yaklaşık 8 saattir. Kan düzeyi immunoassay veya gaz kromatografisi ile ölçülür. Bipolar bozuklukta ve epilepside nasıl etkili olduğu bilinmemektedir. Ancak valporik asitin GABA seviyesini arttırdığı bilinmektedir. GABA'nın da beyinde inhibitör özellikli bir nörotransmitter olduğu bilinmektedir. Deneysel olarak, "pirotroxin" ve "bicuculine" gibi GABA antagonistlerinin, konvülsif etkilerini valporik asitin bloke ettiği gösterilmiştir (1).

Valporik Asitin Tedavide Kullanımı :

Valporik asitle tedaviye, yan etkileri minimize edecek bir tutumla başlanmalıdır. Başlangıçta 250 mg'lık tek bir dozun yemekle verilmesi en uygundur. Dozaj, bulantı, kusma ve sedasyonun durumuna göre 2-3 günde bir 250 mg olarak artırılır. Amaçlanan doz artırımı semptomların kontrolünü sağlamakla birlikte en çok 1800 mg/gün'dür. Epileptik bozukluklarda istenen kan düzeyleri 40-150 ug/ml'dir. Bipolar bozukluklarda ise, optimal kan düzeyleri kesin olarak bilinmemekle birlikte, epilepsi için belirlenmiş ranjların uygun olduğu kabul edilmektedir. Valporik asit, karaciğer bozukluğu olan hastalara verilmemelidir (29, 32).

Hamilelerde Kullanımı :

Hayvan deneylerinde, valporik asitin teratojenik etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, hamilelerde kullanımı kontrendikedir. Anne sütüne de geçtiği bilinen bu ajanın emzirme süresince de kullanılmaması uygundur (29).

Yan Etkileri ve Toksisitesi :

Tedavinin başlangıcında ortaya çıkan bazı önemsiz yan etkiler genellikle geçicidirler. En sık görüleni bulantıdır.

Bulantı için, ilacın yemekle alınması veya uygun bazı mide ilaçlarının kullanılması yeterlidir. Başlangıçta ortaya çıkan sedasyon, tedavinin ilerlemesi ile birlikte azalma gösterir. Ancak sedasyon, valporik asitin diğer antikonvülzanlarla birlikte kullanılması durumlarında (özellikle phenobarbital ile) ciddi bir problem olarak karşımıza çıkabilir (29).

Hematotoksitesi ; Valporik asit hastaların % 15-30 'unda geçici ve dozaja bağlı transaminaz (SGOT, SGPT) yüksekliğine neden olur. Bu yükselmeler tedavinin ilk üç ayında maksimal düzeye çıkar. Bunlar ilaç dozunun azaltılması ile düzelir. Seyrek olarak, valporik asit hepatit gelişirebilir. Bu bir idiyosenkrotik reaksiyondur ve insidansı 1/20.000 olarak belirtilmiştir. 1981 yılında 43 ölüm olgusu rapor edilmiştir. Olguların tamamı, ilk altı aylık tedavi içindeydiler. En riskli dönem ilk üç ay olarak kabul edilir. En yüksek risk grubu, şiddetli epileptik nöbetler geçiren ve bunun yanında mental retardasyonu veya diğer organik beyin bozukluğu olan çocuklardır. 43 ölüm olgusunun sadece 6'sı yalnız valporik asit kullanıyorlardı (29).

Nörotoksitesi : Sedasyon, en sık görülen erken nörolojik yan etkidir. Uzun süreli tedavide ise, en sık rastlanan nörolojik yan etki tremordur. Bu yan etkiler problem olursa, ilacın dozu azaltılabilir. Yüksek dozlarda ataksi görülebilir. Seyrek olarak stupor, koma ve otomatik davranış bozuklukları rapor edilmiştir (29).

Hematolojik Toksikite : Valporik asit kanama komplikasyonu ile trombositopeni veya platelet fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. Ancak bu durum, sadece yüksek doz kullanan hastalarda görülmüştür. Valporik asit tedavisindeki hastaların, her türlü cerrahi girişimlerinden önce, platelet sayımı ve kanama zamanlarının kontrolü gerekir (29).

Diğer Toksikite : Seyrek olarak pankreatitis görülebilir, yine seyrek olarak alopesi görüldüğü, alopesinin orta derecede ve geçici nitelikli olduğu rapor edilmiştir (29).

İlaç Etkileşimleri :

Valporik asit hepatik enzimleri provake eder, böylece karaciğerde metabolize olan ilaçların metabolizmalarını artırarak, etkilerini azaltır (29).

KLONAZEPAM

Bir çok çalışma sonucuna göre, klonazepam (Rivotril), akut manik tablolarda etkin bir ajandır. Bu etkinliğini 2-16 mg/gün dozlarda sağladığı belirtilmiştir. Ancak, klonazepamın manik tabloyu gerçekten düzeltip düzeltmediği, görülen iyileşmenin spontan olup olmadığı kuşkuvarının giderilebilmesi için, yeni çalışmalara gereksinim vardır. Gene de, klonazepamın akut manik tabloların tedavisinde kullanılması konusunda, bilinen tedavilere cevap alınmadığı koşullarda bir alternatif olabileceği bilinmelidir.

Diğer taraftan, sınırlı sayıdaki bazı çalışmalar, klonazepamın panik atakların önlenmesinde etkili olduğu şeklinde izlenim vermişlerdir. Bu gerçekten böyle ise, bir benzodiazepin olan alprozolam'a iyi bir alternatif olacaktır. Çünkü alprozolamdan daha uzun süreli etkisi vardır ve en önemlisi alprozolamdan çok daha az bağımlılık riski taşır. Panik ataklarda klonazepamın 1.5-5 mg/gün dozları kullanılır. Nörolojide, değişik epileptik durumlarda kullanılır. Atipik dalgınlık (petit mal) nöbetlerinde, infantil spazmlarda, miyoklonik nöbetlerde ve bazı çocukluk epilepsilerinde kullanılır. Petit mal epilepsilerde ethosuximide, parsyel kompleks epilepsilerde karbamazepin, phenytoin ve phenobarbital tercih

edilmelidir. Klonazepamın yan etkisi olan sedasyon, bu ilacın kullanımını sınırlayan bir özelliğidir (33-35).

KAYNAKLAR

- Özdemir, C., Sürmeli, B.A., Söhmen, T., ve ark. : Skizofrenik Bozuklukta Karbamazepinin Psikotropik Etkileri : GATA Bülteni 31 : 493-502, 1989.
- Ballenger, J.C., and Post, R.M.: Carbamazepine in Manic-Depressive Illness: A New Treatment. Am. J. Psychiatry 137:782, 1980.
- Herrera, J.M., Sramek, J.J., Costa J.F.: Efficacy of Adjunctive Carbamazepine in the Treatment of Chronic Schizophrenia. Drugmetab Clin. Pharm. 31:355-358, 1987.
- Hakola, H.P.A., and Lauluma, V.A.O.: Carbamazepine in Treatment of Violent Schizophrenics. Lancet 1:1358, 1982.
- Klein, E., Bental, E., Lerer, B., et al.: Carbamazepine and Haloperidol in Excited Psychoses. Arch. Gen. Psychiatry 41:165, 1984.
- Lipinski, J.F., and Pope, H.G., Jr.: Possible Synergistic Action Between Carbamazepine and Lithium Carbonate in the Treatment of Three Acutely Manic Patients. Am. J. Psychiatry 139:948, 1982.
- Okuma, T., Inanaga, K., Otsuki, S., et al.: A Preliminary Double-blind Study on the Efficacy of Carbamazepine in Prophylaxis of manic depressive illness. Psychopharmacology 73:95, 1981.
- Post, R.M., Uhde, T.W., Ballenger, J.C., et al.: Prophylactic Efficacy of Carbamazepine in Manic-Depressive Illness. Am. J. Psychiatry 140:1602, 1982.
- Roy-Byrne, P.P., Joffe, R.T., Uhde, T.W., et al.: Approaches to the Evaluation and Treatment of Rapid Cycling Affective Illness. Br. J. Psychiatry 145:543, 1984.
- Schaffer, C.B., Mungas, D., and Rockwell, E.: Successful Treatment of Psychotic Depression with Carbamazepine. J. Clin. Psychopharmacol. 5: 233, 1985.
- Mattson, R.H., Cramer, J., Collins, J.F., et al.: Comparison of Carbamazepine, Phenobarbital, Phenytoin, and Primadone in Partial and Secondarily Generalized Tonic-Clonic Seizures. N. Engl. J. Med. 313:145, 1985.
- Kneschic, J.W., Zalcman, S. J., and Clayton, P.J.: Six-year Followup of patients with Carefully Diagnoses good-and-poor-prognosis Schizophrenia. Am. J. Psychiatry 140:1507, 1983.
- Post, R.M., Ballenger, J.C., Uhde, T.W., et al.: Efficacy of Carbamazepine in Manic-Depressive Illness: Implications for Underlying Mechanism. In R.M. Post and J.C. Ballenger, Neurobiology of Mood Disorders. Baltimore: Williams and Wilkins, 1984.
- Evans, R.W., Guatieri, C.T.: Carbamazepine: A Neuropsychological and Psychiatric Profile. Clinical Neuropharmacology. 8:221-242, 1985.
- Julien, R.M.: Carbamazepine: Mechanisms of Action. (eds) Woodbury, D.M., Penry, J.K., Pippenger, C.E., Antiepileptic Drugs. Second Edition, New York, Raven Press, 543-546, 1982.
- Hart, R.G., and Easton, J.D.: Carbamazepine and Hematological Monitoring. Ann. Neurol. 11:309, 1982.
- Joffe, R.T., Post, R.M., Roy-Byrne, P.P., et al.: Hematological Effects of Carbamazepine in Patients with Affective Illness. Am. J. Psychiatry 142:1196, 1985.
- Luchms, D.J.: Fatal Agranulocytosis in a Chronic Schizophrenic Patient Treated with Carbamazepine. Am. J. Psychiatry 141:687, 1984.
- Roy-Byrne, P.P., Joffe, R.T., Uhde, T.W., et al.: Carbamazepine and Thyroid Function in Affectively Ill Patients. Arch. Gen. Psychiatry 41:1150, 1984.
- Trimble, M.R., and THOMPSON, P.J.: Anticonvulsant Drugs, Cognitive Function and Behavior. Epilepsia 24 (Supp.1):s:55, 1983.
- UHDE, T.W., and POST, R.M.: Effects of Carbamazepine on Serum Electrolytes: Clinical and Theoretical Implications. J. Clin. Psychopharmacol 3:103, 1983.
- ZUCKER, P., DAUM, F., and COHEN, M.: Fatal Carbamazepine Hepatitis. J. Pediatr. 91:667, 1977.
- LEVY, R.H., PITLICK, W.H.: Carbamazepine: Interactions with other Drugs. (Eds) Woodbury, D.M., Penry, J.K., Pippenger, C.E. Antiepileptic Drugs. Second Edition, New York Raven Press. 497-505, 1982.
- ARANA, G.W., GOFF, D., FRIEDMAN, H., et al.: Does Carbamazepine Induced Lowering of Haloperidol Levels Worsen Psychotic Symptoms? Am. J. Psychiatry 143:650, 1986.

- 25 . Kanter, G.L., Yerevanian, B.L., and Ciccone, J.R.: Case Report of a Possible Interaction Between Neuroleptics and Carbamazepine. *Am. J. Psychiatry* 141:1101, 1984.
- 26 . Shukla, S., Godwin, C.D., Long, L.E.B., et al. Lithium, Carbamazepin, Neurotoxicity and Risk Factors. *Am. J. Psychiatry* 141:1604, 1984.
- 27 . Philbert, A., and Dam, M.: The Epileptic mother and Her Child. *Epilepsia* 23:1247, 1982.
- 28 . Emrich, H.M., Altmann, H., Dose, M., et al. Therapeutic Effects of Gaba-Ergic. Drugs in Affective Disorders. A. Preliminary. Report. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 19:369, 1983.
- 29 . Emrich, H.M., Zerssen, D.V., Kissling, W., et al. Therapeutic Effect of Valproate in Mania. (Letter). *Am. J. Psychiatry* 138:256, 1981.
- 30 . Herridge, P.L., and Pope, H.G., Jr. Treatment of Bulimia and Rapid. Bipolar. Disorder with Sodium. Valproate: A. Case. Report. *J. Clin. Psychopharmacol.* 5: 229, 1985.
- 31 . Lautin, A., Angrst, B., Glashon, S., et al.: Sodium. Valproatein. Schizophrenia. Some. Biochemical. Correlates. *Br. J. Psychiatry* 137:240-244, 1980.
- 32 . Linnonla, M., Viukari, M., and Hietala, O.: Effect of Sodium. Valproate on Tardive. Dyskinesia. *Br. J. Psychiatry* 129:114, 1976.
- 33 . Chouinard, G., Young, S.N., and Annable, L.: Antimanic Effects of Clonazepam. *Biol. Psychol.* 18:451, 1983.
- 34 . Freinhar, J.P., and Alvarez, W.H.: Use of Clonazepam in Two. Cases of. Acute. Mania. *J. Clin. Psychiatry* 46:29, 1985.
- 35 . Victor, B.S., Link, N.A., Binder, R.L., et al. Use of Clonazepam in. Mania and Schizoaffective Disorders. *Am. J. Psychiatry* 141:1111, 1984.