

## PSİKİYATRİK BOZUKLUKLARIN TEDAVİSİNDE KARBAMAZEPİN

Dr. Arif VERİMLİ (\*)

### ÖZET

Antikonvulsif olarak bilinen karbamazepin (CBZ) diğer antikonvulsanlarla birlikte psikiyatrik ilaç tedavisinde son yıllarda yaygın biçimde ilgi çekmektedir. Yapılan klinik çalışmalar, CBZ'nin etkili bir antimanik ajan olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda, lityuma dirençli bipolar bozuklukların profilaksisinde, dirençli depresyonun tedavisinde tek başına ya da ek olarak kullanılması, yan etkilerinin daha az olması nedeni ile önde gelen seçeneklerden birisi olarak kabul edilmektedir. Bu yazıda bu konu ile ilgili klinik çalışmaların gözden geçirdik.

Anahtar kelimeler: Antikonvulsanlar, Karbamazepin: Kli.Psikofarmakol.Bül.,I:2 (8-10) 1991

### SUMMARY

Carbamazepine in the Treatment of Psychiatric Disorders  
The use of carbamazepine (CBZ) and related anticonvulsants has evolved in the past decade so that these treatments now represent alternative or adjunctive modalities for the lithium-resistant, bipolar manic-depressive patients. There is substantial evidence that CBZ has acute antimanic effects. Moreover, double-blind studies indicate that CBZ shows a similar magnitude and time course of acute antimanic efficacy to that achieved with classical neuroleptics with a comparable or lesser incidence of side effects. In this article, we have reviewed the clinical studies related to CBZ.

Key words: Anticonvulsants, Carbamazepine: Bull.Clin.Psychopharmacol.I:2 (8-10) 1991

5 Karbenil-5-H, dibenz (b,f) azepin formülü ile bir iminostilben türevi olan karbamazepin (CBZ) imipramin ve apipiramole benzemektedir. Temporal limbik deşarjları kontrol etmesi ile antikonvulsan olarak iyi bilinen bu ilaç tipik bir nöroleptik olarak kabul edilmemektedir (1).

Antikonvulsan olarak kullanılması dışında değişik alanlarda da etkili olduğu bilinen CBZ'nin epileptik hastalarda mizaç (mood) ve davranış olanlarında olumlu etkileri olduğu belirtilmekten (2) sonra mizaç bozukluklarında temporal lob ve limbik yapılardaki disfonksiyonun "kindling" süreci olabileceği şeklinde beliren yorumlar CBZ çalışmalarının merkezini oluşturmuştur (3).

Biz bu yazıda CBZ'nin psikiyatride antikonvulsan olarak etkileri etki mekanizmaları, yan etkileri ve kullanımı dışında kalan klinik çalışmalarını ele alarak gözden geçirmek düşüncesindeyiz.

Bu konuda yazılı araştırma sonuçları ve gözden geçirme yazılarının incelenmesi ile daha çok mizaç bozukluklarında antimanik, antidepressif, profilaktik olarak kullanılabilirliğine ilişkin tek başına ya da ek bir ilaç şeklinde ele alındığını görmekteyiz.

Yapılan araştırmalar sonucunda iki tür kavram gelişmiştir. Birincisi: CBZ'nin etkilerine bakarak, diğer antikonvulsanların da mizaç bozukluklarında kullanılmasının tekrar ele alınması ve spesifik mizaç dengeleyen ilaçlara geçilmesi, ikincisi: Mizaç bozukluklarının etyolojisinde temporal ve limbik yapıların sorumlu tutulabileceğine ilişkin verilerin dolaylı da olsa belirlenmesidir.

### MANİK HECCMENİN AKUT TEDAVİSİNDE KARBAMAZEPİN.

Manik heccmenin tedavisinde CBZ'nin kullanılmasına ilişkin ilk çalışma Japonya'dan Takadazeki ve Hanaoka'ya aittir (4). Bu çalışmacılar 10 iki uçlu, 10'da semptomatik olarak tanımladıkları iki ayrı hasta grubunda açık bir çalışma yaparak iki uçlu 10 hastanın 9'unda, semptomatik 10 hastanın 6'sında klinik düzelme elde ettiklerini bildirmişlerdir.

Bu ilk bildirimden sonra Okuma ve ark. Antimanik ve profilaktik etkisinden söz etmişlerdir (5,6). Bu araştırmacılara göre genel etkinlik oranı % 65'dir. Antimanik etki oranı % 71'e çıkmakta, antidepressif etkinlik ise % 65'de kalmaktadır; 1978'de. Ballenger ve Post. Japonya dışında ilk kez bu ilacın klinik etkinliğini araştırmaya girişmişlerdir. Bu kör yentemle yapılan ilk araştırmadır. 10 olguda belirgin klinik düzelme elde edilmiş ve bu etki nöroleptiklerin zaman profiline uyar bulunmuştur (7).

1979'da. Okuma bu kez klorpromazin (CPZ) ile CBZ'yi karşılaştırmıştır, 32 hastanın 21'inde CBZ etkili bulunurken, 28 hastanın 15'inde Klorpromazin ile aynı düzeyde iyilik elde edilmiştir (8).

Ballenger ve Post 1980'de ilk kez plasebo kontrollü kör çalışma ile antimanik ve profilaktik olarak CPZ'nin plasebodan üstünlüğünü ortaya koymuşlardır (9).

Sözünü ettiğimiz öncülerin arkasından CBZ'nin manik akut tedavisindeki etkinliğini test etmek için az ya da çok hasta sayısı ile, açık ya da kör, kontrollü ya da kontrolsüz bir çok araştırma gerçekleştirilmiştir.

1989 yılına kadar 26 araştırma yapıldığı görülmektedir. Bu araştırmalarda ortalama akut tedavi etkinliği % 60-69 olarak hesaplanmaktadır (10-11).

1989 yılında, sonuçları VIII. Dünya Psikiyatri Kongresinde sunulan bir araştırma gerçekleştirdik (12) Bu çalışmada DSM-III-R ölçütlerine göre manik tanısı alan 62 hastada çift kör, karşılıklı çaprazlama yöntemi ile CBZ ve CPZ arasında klinik etkinlik farkı arasında araştırılmıştır. CBZ 600-2000 mg/gün, CPZ 525-1750 mg/gün sınırında verilmiştir. Her hastada her hafta manik skorlar ve yan etkiler izlenmiştir. Sonuçta, ilk üç haftada CPZ, CBZ'ye göre daha etkili görülmüş, altı haftanın sonunda klinik etki birbirine eşdeğer bulunmuştur. Bu bir anlamda CBZ'nin CPZ'ye göre kısmen daha yavaş bir etki profiline sahip olduğunu ancak 6 hafta sonunda aynı etkiyi gösterdiklerini ifade etmektedir. CBZ kan düzeyleri ile klinik etkinlik arasında bir paralelizm görülmemiştir. CBZ tedavisi sırasında tedavi kesmeyi gerektirmeyen yan etkiler görülmüş, bunlar CPZ'ne göre farklı gurupları oluşturmuştur. Post CBZ'nin yan etkilerinin azlığı nedeni ile seçilebilir olmasını önemsemektedir (10).

1973'lerden bu yana CBZ'nin manik heçmede akut tedavi edici ajan olarak gündeme gelmesi, gerek tüm dünyada yapılan çalışmalar, gerekse bizim çalışmamızda ciddi biçimde ortaya çıkmaktadır. CBZ, bu gün bazı psikiyatrik bozuklukların tedavisinde artık ilk sırada ele alınması gereken bir ilaç olarak düşünülmelidir.

#### DEPRESYONUN TEDAVİSİNDE KARBAMAZEPİN

CBZ depresyonun akut tedavisinde görece olarak az çalışılmıştır. Post ve ark 1986'da depresyonlu olgularda % 57 oranında orta ve belirgin derecede düzelme elde ettiklerini belirtmişlerdir (13). 35 hastalık serilerinde Post ve ark CBZ'ne iyi cevap verenlerin vermeyenlere göre daha şiddetli depresyona sahip olduklarını belirtmişlerdir. Bipolar depresyon hecmesi unipolar depresyona göre daha iyi yanıt vermektedirler. Uyku deprivasyonuna hızlı yanıt verenlerin sınırları belirli bir hecme içinde olanların daha iyi yanıt verdikleri düşünülmektedir (14). Kramlinger ve Post 1989'da dirençli depresyon grubunda lityumla birlikte CBZ kullanıldığında 15 hastanın 8'inde daha önce elde edilmeyen bir iyilik elde edildiğini belirtmişlerdir (15). CBZ'nin tek başına antidepressif özelliği daha değişik yöntemlerle, daha çok sayıda araştırma yapılmasına gerek duyulan bir konu olarak görülmektedir (11).

#### MİZAÇ BOZUKLUKLARININ PROFİLAKSİSİNDE KARBAMAZEPİN.

Mizaç bozukluklarının profilaksisinde en çok bilinen ve en yaygın kullanılan ilaç bilindiği gibi lityum tuzlarıdır. Lityum profilaktik tedavisine karşın önlenemeyenlerin olduğu da bilinmektedir. Lityuma dirençli sayılan bu grup hasta için yeni seçenekler aranması çok uğraşılacak konulardan birisidir. CBZ dirençli, iki uçlu (bipolar) mizaç bozukluklarında ikinci ve önemli seçenek olarak görülmektedir (11). CBZ tek başına manik hecme-depressif hecme sıklığını, şiddetini ve hecmelerin süresini azaltma bakımından lityuma benzer bir klinik etki göstermektedir (1,11).

Amerikan Ruh Sağlığı Enstitüsüne ait serilerde CBZ

tek başına ya da lityum ve daha önce kullanıldığı halde etkisiz olan ilaçlara ek olarak kullanılmıştır. 4 yıllık bir izlemde, hastalığın paternleri bakımından bir düzelme elde edildiği ve uzun vadeli kullanımından yarar görüldüğü belirtilmektedir (11). 1988 yılına kadar yapılmış 7 araştırmada kontrol grubu kullanılan serilerde % 72, kontrol grubu olmayan serilerde % 46 oranında profilaktik etki görülmektedir. Ortalama olarak bu etki % 65'dir (11). Sık döngülü olarak tanımlanan grup genellikle lityum profilaksisine az yanıt veren guruptur. Bu sık döngülü bipolar mizaç bozukluklarında lityum yerine CBZ seçilmesi önerilmektedir, bu grupta gerek tek başına gerekse lityuma ek ilaç olarak seçilebilir (1,14). Biz ailesinde bipolar hastalığın bulunduğu 50 yaşındaki, yılda 5 kez bipolar seyirli, hızlı döngülü kabul edilen bir kadın hastada tek başına lityum ve tek başına CBZ'nin etkisizliğini saptadıktan sonra, her iki ilacı kombine ederek 2 yıl süre ile izledik. Epizodların sıklığı, şiddeti bakımından günlük işlevine geri döndüğünü tespit ettik.

#### DiĞER PSİKİYATRİK BOZUKLUKLARDA KARBAMAZEPİN

Şizofreni ve şizoaffektif durumlarda CBZ ile yeterli sistematik çalışma olmamakla birlikte değişik araştırmalar yapılmıştır. Wunderlich ve Neuman (16), 7 hebefrenik, 7 paranoid, 7 katatonik olgunun 8 tanesinde yararlı klinik sonuçlarda elde ettiklerini belirtmişlerdir. Placidi ve ark 1984'de şizoaffektif 8 olgunun 7'sinde ilk aylarda bir miktar bir düzelme bildirmişlerdir (17). Diğer çalışmalarda EEG patolojisi bulunan hastalarda alınan sonuçlar'da bildirilmektedir. Hakola ve Laulumla, Hepe ve ark, önde gelen problemi agresyon olan şizofrenik olgularda olumlu etkiden söz etmektedirler (18,19). Bu bulgular. Luchins'in değişik tanı gruplarında almış olduğu anti agresif sonuç tarafından desteklenmiştir. Luchins EEG abnormalitesinin bir prediktör olmadığını vurgulamaktadır (20). Cowdry ve ark. kontrol gücü taşıyan borderline olgularda, kontrol gücünün düzeldiğine ilişkin veriler sunmuştur (21). Mattes ve ark. da aynı belirtiyi taşıyan olgularda etkili bir ilaç olduğunu ifade etmektedirler (22). Uhde ve ark. antipaniik ajanların pek çoğunun antikonvülsan almasından hareketle bazı hastaların CBZ ile tedavi edilebileceğini bildirmektedirler. (23). Bu sözünü ettiğimiz konularda yeterli sayıda, sistematik araştırmalardan kaynağını alan belirgin bir bilgi birikimi oluşmamıştır.

#### SONUÇ

CBZ'nin psikiyatrik durumlarda tedavi edici ajan olarak kullanılmasına ilişkin bazı araştırma ve düşünceleri gözden geçirdikten sonra aşağıda sözünü edeceğimiz yargılara varmak mümkündür.

1 - CBZ lityum ve diğer nöroleptikler kadar etkili bir antimanik ajandır.

2 - Ailesinde mizaç bozukluğu olmayan, mizaç bozukluğu sık döngülü olan ve lityum dirençli olduğu kabul edilen olgularda tek başına ya da lityuma ek olarak etkili bir profilaktik özelliğe sahiptir.

3 - Tek başına ya da diğer antidepressanlarla birlikte bir kısım dirençli, kronik depresyonlarda etkili olabileceği düşünülmelidir. Antidepressif etki daha çok iki uçlu depresif heçmede daha belirgindir.

4 - Agresyonu ön planda bulunan EEG patolojisi taşıyan ya da taşımasının çeşitli hasta gruplarında denenebilir.

5 - Kontrol bozukluğu gösteren olgularda, panik hecme tedavisinde yeterli bilgi yoktur.

6 - Şizofrenik popülasyonda pek etkili değildir.

#### KAYNAKLAR.

1. Post, R.M: Mechanisms of action of carbamazepine and related anticonvulsants in affective illnesses (in: Psychopharmacology : The third generation of progress ed: H.B.Meltzer. Raven Press Newyork P: 567-576, 1987.

2. Dalby, M.A: Antiepileptic and psychotropic effect of carbamazepine in the treatment of psychomotor epilepsy. *Epilepsia* 12: 325-334, 1971.

3. Post, R.M., Uhde, T.W., Ballenger, J.C., et al., Carbamazepine, temporal lobe epilepsy, and manic-depressive illness. *Adv. Biol. Psychiatry* 8: 117-156, 1982.

4. Takezaki, H., Hanaoka, M: The use of carbamazepine in the control of manic depressive psychosis and other depressive states. *Clin. Psychiatry* 13: 173-183, 1971.

5. Okuma, T., Kishimoto, A., Inoue, K., et al., antimanic and prophylactic effects of carbamazepine on manic depressive psychosis. *Folia. Psychiat. Neurol. Jpn* 27: 283-297, 1973.

6. Okuma, T., Kishimoto, A., Inoue, K: Anti manic and prophylactic effects of carbamazepine. *Seishin igaku*, 17: 617-630, 1975.

7. Ballenger, J.C., Post, R.M: Therapeutic effects of carbamazepine in affective illness: A preliminary report *Commun. Psychopharmacol.* 2: 159-178, 1987.

8. Okuma, T., Inanaga, S., Otsuki, S., et al., Comparison of the antimanic efficacy of carbamazepine and chlorpromazine: a double blind controlled study. *Psychopharmacology* 66: 211-217, 1979.

9. Ballenger, J.C., Post, R.M: Carbamazepine in manic depressive illness: a new treatment. *Am. J. Psychiat.* 137: 782-790, 1980.

10. Post, R.M., Uhde, T.W., Anticonvulsants in nonepileptic Psychosis (in: aspects of epilepsy and psychiatry ed: M.R. Trimble, T.G. Bolwig). John-Wiley and Sons Ltd. P: 177-212, 1986.

11. Post, R.M: Alternatives to lithium for bipolar affective illness (in: American psychiatric press reviews of psychiatry. Vol. 9 ed: A.J. Frances, R.E. Hales). *Am. Psychiat. Press. Washington. DC* p: 179-200, 1990.

12. Verimli, A., Arkonac, O., Beyazyürek, ve ark. An efficacy study comparing carbamazepin and chlorpromazine in manic patients. *Psychiatry to day accomplishments and promises VIII World congress of psychiatry abstracts. Elsevir. Amsterdam*, p: 316, 1989.

13. Post, R.M., Uhde, T.W., Roy-Bryne, P.P: Antidepressant effects carbamazepine *Am. J. Psychiat.*, 143: 29-34, 1986.

14. Post, R.M., Uhde, T.W: Clinical approaches to treatment resistant bipolar illness (in: Psychiatry update. american. Psychiatric ass. Annual reviewvol. 6 ed: R.E. Hales, A.J. Frances). *Am. Psychiat. press. Washington. DÇ* p: 125-150, 1986.

15. Kramlinger, K.G., Post, R.M: The addition of lithium to carbamazepine. *Arch Gen Psychiat* 46: 794-800, 1989.

16. Wunderlich, H., Heim, H., Wunderlich, H.P., et al: p: anti-convulsants in non epileptic psychosis (in: aspects of epilepsy and psychiatry ed: M.R. Trimble, T.G. Bolwig). John-Wiley and Sons Ltd. (\*)dan alınmıştır.

17. Placidi, G.L., Lenzi, A., Lazzarini, F., et al., The comparative efficacy and safety of carbamazepine versus lithium: a randomized double blind 3 years trial in 83 patients *J. Clin. Psychiat* 47: 490-494, 1986.

18. Hakola, H.P.A., Laulumaa, V.A.O: Carbamazepine in treatment of violent schizophrenics. *Lancet* 1358, 1986.

19. Neppe, V.M: Carbamazepine as adjunctive treatment in non epileptic chronic patient with EEG temporal lobe abnormalities. *J. Clin. Psychiat* 44: 236-331, 1983.

20. Luchins, D.J: Carbamazepine in violent non epileptic schizophrenics. *Psychopharmacol. Bull* 20: 569-571, 1984.

21. Cowdry, R.W., Gardner, D.L., de Jong, R: Biology and pharmacology of borderline disorders. *Proc. Am. Psychiatric ass. 173 th. Annual meeting. Los Angeles. CA 5-11 may*, p: 94, 1989.

22. Mattes, J.A: Carbamazepine for uncontrolled rage outbursts. *Lancet*, 1164-1165, 1984.

23. Uhde, T.W., Ballenger, J.P., Post, R.M., et al., Fear and anxiety: relationship to noradrenergic function. *Psychopathology* 17: 3-28, 1984 (supp).