

# Akut Manide Lityum, Karbamazepin ve Sodyum Valproatın Klinik Etkinliğinin Karşılaştırılması: Bir Ön Çalışma

Dr. Yarkın Özcan<sup>1</sup>, Dr. M.Erkan Özcan<sup>2</sup>, Dr. A.Vahap Boztepe<sup>3</sup>, Dr. Rifat Karlıdağ<sup>4</sup>

## ÖZET:

AKUT MANİDE LİTYUM, KARBAMAZEPİN VE SODYUM VALPROATIN KLİNİK ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI: BİR ÖN ÇALIŞMA

**Amaç:** Bu çalışmada, akut manik epizodda lityum, karbamazepin ve sodyum valproatın klinik etkinliğini incelemeyi amaçladık. **Yöntem:** Çalışmaya yatarak tedavi gören akut manili 15 hasta dahil edildi. Hastalar beşerli gruplara ayrılarak her bir gruba lityum, karbamazepin ve sodyum valproat tedavisi uygulandı. DSM-IV tanı sistemi ile manik epizod tanısı konulan hastalarda hastalığın ağırlık derecesi ve ilaçların etkinliğini ölçmek için tedavinin başında ve 1. 6. haftalarında Bech-Rafaelsen Mani Ölçeği (BRMAS), Kısa Psikiyatrik Derecelendirme Ölçeği (BPRS) ve Klinik Global İzlenim Çizelgesi (CGI) uygulandı. **Bulgular:** Tedavi öncesi ve birinci hafta sonucunda her üç ölçekte de gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Altıncı haftada sadece BPRS skoru lityum ve sodyum valproat verilen grupta anlamlı düzeyde düşmüştü ( $p<0.05$ ). **Tartışma:** Bu ön çalışmada, üç ilacın akut manik epizod tedavisinde aynı sürede aynı etkinliği gösterdiği bulunmuştur.

**Anahtar sözcükler:** akut mani, lityum, karbamazepin, sodyum valproat

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 1999; 9: 203-207.

## SUMMARY:

COMPARISON OF THE CLINICAL EFFICACY OF LITHIUM, CARBAMAZEPINE AND SODIUM VALPROATE IN ACUTE MANIA (PRELIMINARY RESULTS)

**Objective:** In this study, we aimed to investigate the clinical efficacy of lithium, carbamazepine and Na-valproate in acute mania episode cases. **Method:** Fifteen patients admitted to the hospital with acute mania have been included in the study. Three groups (each consisting of five patients) were formed and treated with lithium, carbamazepine and Na-valproate as separate groups. The diagnosis of acute mania episode was made according to DSM-IV diagnosis criteria. The severity of the disease and the efficacy of the drugs measured by Bech-Rafaelsen Mania Scale (BRMAS), Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) and Clinical Global Impression Scale (CGI) before, at the first and the sixth week of the treatment. **Results:** The scores before the treatment and in the first week were not significantly different between the three groups. In the sixth week, only BPRS scores were found to be significantly decreased in the lithium and Na-valproate given groups ( $p<0.05$ ). **Conclusions:** In this pilot study, all the three drugs have been found to be almost equally effective in acute manic episodes with the same duration of treatment.

**Key words:** acute mania, lithium, carbamazepine, Na-valproate

Bull Clin Psychopharmacol 1999; 9: 203-207.

## GİRİŞ

Bipolar bozukluk yaşam boyu görülme riski %1 olan, manik ve depresif ataklarla karakterize ağır bir psikiyatrik hastalıktır (1). İlk olarak Cade'nin 1949 yılında yayınladığı makalesi ile lityumun akut manide etkili olduğu bildirilmiştir (2). Bunu izleyen 50 yılda nöroleptikler başta olmak üzere benzodiazepinler, antikonvülzanlar, kalsiyum kanal blokerleri gibi çeşitli gruplardan ilaçlar ve yaygın olarak da Elektro Konvulzif Terapi (EKT) maninin akut ve sürdürüm dönemlerinin tedavisinde kullanılmıştır.

Bipolar bozukluğun mani ile başlama oranı %50'nin üzerindedir (3). Her ne kadar epizodlar kendisini sınırlayan bir özellikte olsa da, epizod esnasında çoğu zaman istenmeyen sonuçlarla karşılaşıldığı için manik epizodun çabuk ve etkin bir biçimde tedavisi hastanın kendisi, ailesi ve toplum açısından önemlidir.

Lityum, mani tedavisindeki etkinliği kabul edilmiş olan bir ilaçtır. Ancak etkisinin 5-14 günde ortaya çıkması, hastaların neredeyse üçte birinde etkisiz olması, sıklıkla birlikte nöroleptik kullanımına gereksinim duyulması, lityum ve nöroleptik kombinasyonunun akatizi ve tremor gibi yan etkilere neden olabil-

<sup>1</sup> Psikiyatri Öğ. Gör., <sup>2</sup> Psikiyatri Yrd. Doç., <sup>3</sup> Psikiyatri Araş. Gör., <sup>4</sup> Psikiyatri Öğ. Gör. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Malatya  
Yazışma adresi / Address reprint requests to: Dr.Yarkın Özcan İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Psikiyatri Anabilim Dalı 44069 MALATYA  
Tel: (0422) 341 06 60 - 5405 e-mail: hamdio@betim.com.tr

mesi ve ayrıca geç diskinezi riskini arttırması bipolar bozukluğun akut tedavisinde lityuma göre daha hızlı, etkili ve güvenilir yeni seçeneklerin araştırılmasına yol açmıştır (4, 5, 6).

Keck ve ark (1998) valproat ve karbamazepinin akut manideki etkinliğinin kontrollü çalışmalarla gösterilmiş olduğunu bildirmektedirler. Karbamazepin ve valproat gibi antikonvülzan ilaçların, bipolar bozukluğun gerek akut gerekse sürdürüm dönemlerinde lityuma alternatif oldukları bildirilmektedir (7). Akut mani tedavisinde karbamazepin ve valproatin lityuma eşdeğer etkinlikte olduğu (8,9); valproatin etkisinin lityum ve karbamazepinden daha hızlı bir şekilde ortaya çıktığı ileri sürülmüş (10) olmakla birlikte, manik epizoda lityumun etkisinin belirgin, valproatin etkisinin şüpheli, karbamazepinin etkisinin ise zayıf bulunduğu da bildirilmektedir (11). Bu bilgilere karşı, Okuma ve ark. (1990) akut manik epizoda karbamazepinin plaseboya üstün, lityum ve antipsikotiklerle karşılaştırıldığında etkili olduğunu göstermiştir (12).

Değişik hasta populasyonlarında bu ilaçları inceleyen çalışmalar, yukarıda değinildiği gibi çelişkili bulgular ortaya çıkartmıştır. Akut mani tedavisinde yaygın olarak kullanılan bu üç ilacın birbirlerine olabilecek üstünlüklerini saptamak ve klinik uygulamada hastalara yarar sağlayacak sonuçlara ulaşmak önemlidir. Bu çalışma akut manik epizod tedavisinde lityum, karbamazepin ve valproatin etkinliğini ve etki sürelerini karşılaştırmak amacı ile yapılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

**Çalışma deseni:** Akut mani tanısı, yatan hasta, prospektif, aktif ilaç karşılaştırması, açık-kontrolsüz, ön çalışma.

**Dışlama ve kabul ölçütleri:** Çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi'nin psikiyatri polikliniği veya acil servisinden, psikiyatri kliniğine yatırılan, DSM-IV kriterlerine (13) göre bipolar I bozukluk, manik epizod tanısı konan, 18 yaşından büyük, herhangi bir fiziksel hastalığı ve nikotin dışında madde kötüye kullanımı ya da bağımlılığı öyküsü olmayan, hastaneye yatırılmadan önceki bir ayda herhangi bir psikotrop ilaç kullanmamış olan 15 hasta alındı. Hastaneye sevk ya da yatırılma sırasında, hastaya herhangi bir ilaç uygulanmışsa, ilacın adı ve dozu kaydedildi.

Yatırıldıktan hemen sonra yazarlar tarafından

çalışmaya alınmasına karar verilen hastalara tanı koymaya yönelik psikiyatrik görüşme, BRMAS (Bech-Rafaelsen Mania scale), BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) ve CGI (Clinical Global Impressions) uygulandı. Birinci hastaya lityum, ikinci hastaya karbamazepin, üçüncü hastaya valproat başlandı ve sonraki hastalarda da bu sıra izlendi. İkiye ya da üçe eşit olarak bölünmüş dozlarda lityum 900-1500 mg/gün, karbamazepin 600-1000 mg/gün ya da valproat 750-1500 mg/gün dozlarında verildi. Hastalara yattıklarının birinci gününden başlayarak karşılaştırma ilaçlarının alt sınırlarındaki dozlarda ilaç verilmesine başlandı. İlaçların kan düzeylerinin ölçülmesine beşinci günlerde başlandı, birer haftalık aralarla ölçümler yinelendi. Lityum için 1.2-1.4 mmol/L, karbamazepin için 8-12 ng/ml, valproat için 50-150 mg/ml arasında kan düzeyleri sağlanıncaya dek ilaç dozları arttırıldı. Eksitasyon durumlarında haloperidol, klorpromazin ve biperiden kombinasyonları kas-İçi enjeksiyonları, insomnia için klorpromazin, tablet ya da kas-İçi enjeksiyonları yapıldı. Verilen ilaç dozları kaydedildi.

Semptomların izlenmesi ve tedavinin etkinliğini ölçmek amacıyla, tedavinin birinci ve altıncı haftalarında BRMAS, BPRS ve CGI tekrar uygulandı.

Verilerin istatistiksel analizi SPSS paket programı kullanılarak, Kruskal-Wallis testi ile yapıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya bipolar I bozukluk, manik epizod tanısı konulan 15 yatan hasta alındı. Yaş, cinsiyet ve diğer sosyodemografik veriler açısından gruplar arasında farka rastlanmadı ( $p>0.05$ ). BRMAS skorları tedavi öncesi lityum (grup-1), karbamazepin (grup-2) ve valproat (grup-3) grupları için sırasıyla  $29.6\pm 4.8$ ,  $29.8\pm 4.9$ ,  $29.6\pm 5.2$  idi, gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Tedavi öncesi BPRS skoru grup-1 için  $31\pm 9.4$ , grup-2 için  $28.4\pm 5.1$  ve grup-3 için  $35.6\pm 14.8$  olarak bulundu, bu skorlar arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ( $p>0.05$ ). Tedavi öncesi CGI skorları grup-1'de  $5.2\pm 0.4$ , grup-2'de  $5\pm 0.7$ , grup-3'te  $5.4\pm 0.9$  olup fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).

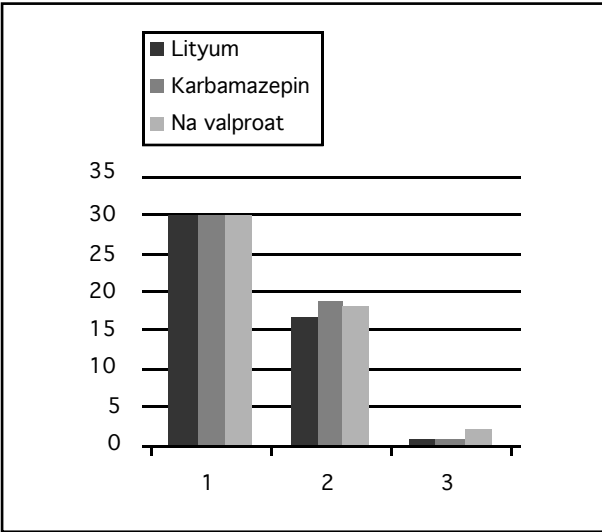
Tedavinin ilk haftasında BRMAS skorları sırasıyla  $16.4\pm 4.8$ ,  $18.8\pm 10.5$ ,  $18.2\pm 12.1$  olup üç grup arasında istatistiksel fark gözlenmedi ( $p>0.05$ ). BPRS skorları 1.grupta  $16.6\pm 4.2$ , 2.grupta

15.4±8.9, 3.grupta 17.8±13 olup gruplar arasında istatistiksel fark yoktu ( $p>0.05$ ). İlk hafta değerlendirmelerine göre CGI skorları sırayla 3.8±0.8, 4±1.2, 3.6±1.1 olup istatistiksel fark yoktu ( $p>0.05$ ).

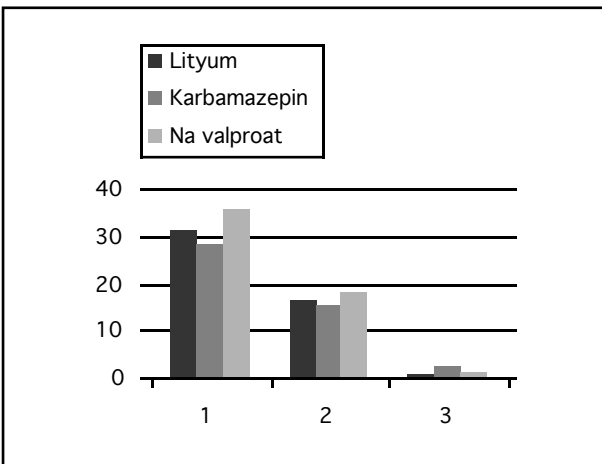
Altıncı haftada BRMAS skorları 1. grupta 0.4±0.5, 2. grupta 0.8±1.8, 3.grupta 1.8±3.5 olup istatistiksel olarak fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Grupların BPRS değerleri sırasıyla 0.4±0.9, 2.2±2.9, 1.2±2.7 idi ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemliydi ( $p<0,05$ ). CGI skorları grup-1'de 1.2±0.4, grup-2'de 1±0, grup-3'te 1.2±0.4 olarak bulunarak istatistiksel fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Şekil 1-3).

Kullanılan nöroleptikler klorpromazine eşdeğer doz miktarına göre 1.grupta 288.6±35.6 mg/gün,

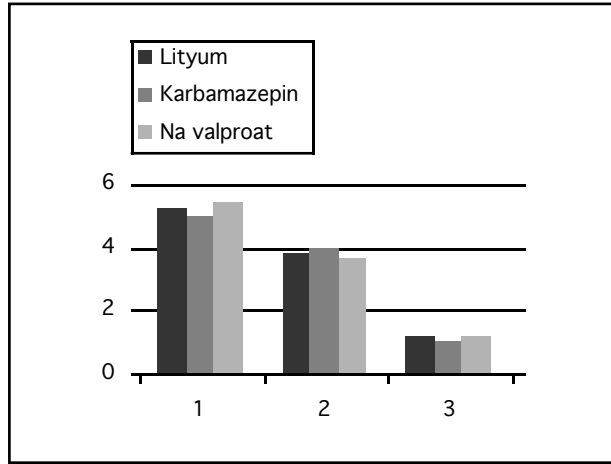
#### Şekil 1. İlaçsız, birinci hafta ve altıncı hafta BRMAS ölçümleri



#### Şekil 2. İlaçsız, birinci hafta ve altıncı hafta BPRS ölçümleri



#### Şekil 3. İlaçsız, birinci hafta ve altıncı hafta CGI ölçümleri.



2.grupta 225.7±97.4 mg/gün, 3.grupta 239.1±75.1 mg/gün olarak bulunmuştur. Gruplar arasında karşılaştırma ilaçlarına ek olarak kullanılan nöroleptik miktan açısından istatistiksel farklılık bulunamadı ( $p>0.05$ ).

Hastalarda akatizi, tremor ve diğer nöroleptik yan etkileri gözlenmedi.

#### TARTIŞMA

Çalışmamızda bipolar I bozukluk, manik epizod tanısı konulmuş olan, yatırılarak tedavi edilen beşer hastadan oluşan üç grupta lityum, karbamazepin ve valproatın klinik etkinliği ve etki süreleri araştırılmış ve üç ilaç arasında BRMAS, BPRS ve CGI skorlarına göre tedavi öncesinde ve tedavinin 1. ve 6. haftalarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bu sonuçlar lityum, karbamazepin ve valproatın akut mani atağının tedavisinde eş etkinlikte olduklarını, karşılaştırılan üç ilaçtan hiçbirinin diğerlerine göre daha hızlı etkinlik göstermediğini ortaya koymuştur.

Her üç grupta aynı dozda nöroleptiğe gereksinim duyulmuştur ve her ne kadar geç diskinezi oluşması için yeterli süre geçmemişse de, çalışma süresince gruplar arasında nöroleptikler ile oluşan yan etkilerin sıklığı açısından bir farklılık gözlenmemiştir. Nöroleptiklerle birlikte kullanılan biperiden bu tür yan etkilerin oluşmasını önlemiş olabilir. Bu sonuçlar da her üç ilacın nöroleptiklerle kombinasyonunun güvenli olup olmaması açısından farklı olmadığını düşündürmektedir.

Licht, nöroleptiklerin özellikle ağır manide güçlü

antimanik etki gösterdiğini, ancak kullanımlarının akut dönemle sınırlı olması gerektiğini bildirmektedir. Lityuma alternatif olarak ileri sürülen karbamazepin ve valproat ile lityum arasında nöroleptiklerle kombinasyon, çalışmamızda eşit oranda güvenli bulunmuştur (8). Bu nedenle nöroleptik dozunun düşük tutulması ve biperiden eşliğinde kullanılması koşulu ile, duygudurum düzenleyicisi ilaçlar ile nöroleptik kombinasyonlarından, akut mani tedavisinde kaçınılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Bowden ve ark valproat ve lityumun akut manide eşit etkili, hızlı döngülü manide ise valproatın diğer hastalarda olduğu kadar etkili olduğunu bulmuşlardır (9). Swann ve arkadaşları plasebo kontrollü olarak yaptıkları çalışmalarına göre lityumun klasik manide, valproatın ise hem klasik hem de mixed manide etkili olduğunu bildirmektedirler (14). Çalışmamıza aldığımız hastaları klasik, hızlı döngülü ya da mixed olarak alt-tiplerine göre ayırmadığımız için incelediğimiz ilaçları bu açıdan değerlendirememekteyiz .

Bipolar I bozuklukta lityumun birincil kullanım alanı manik epizodlardır. Lityumun manik durumda sağaltıcı etkisi 5-14 gün içinde görülür. Manik belirtiler lityum ile ortadan kalkmakta ve hastada bulunan hiperaktivite, huzursuzluk ve saldırganlık, sedasyon oluşmadan ve hastanın emosyonel ve entellektüel aktivitesi önemli oranda etkilenmeden düzelmektedir (15). İlk çalışmalarda hastaların yaklaşık %80'inde semptomlarda belirgin gerileme görüldüğü bildirilmiştir. Daha sonra yapılan plasebo kontrollü iki çalışmada etkinliğin %70-80 arasında olduğu belirlenmiştir (16,17). Lityumun etkinliğini antipsikotiklerle karşılaştıran çift kör çalışmalara göre akut manik epizodda lityumun daha etkin olduğu göstermektedir. Özellikle lityuma lorezepam gibi bir benzo-diazepin ilavesi ile antipsotiklerden hayli etkin olduğu belirlenmiştir (18).Yakın zamanda valproatın etkinliğini göstermek üzere yapılan çalışmada plasebo

ayağında olan lityumun vaproata eşit plaseboya üstün bulunması yeni destekleyici kanıtlardır (19).

Karbamazepinin tüm araştırmalarda antimanik etkinliği olduğu kabul edilmektedir (3). Karbamezepin ile plesebonun karşılaştırıldığı tek çalışmada hastaların %63 yanıt oranı verilmiştir (20). Lityumla karşılaştırmalı çalışmalarda eşit düzeyde etkinlik bulunurken (21,22) bir çalışmada lityumun etkinliği belirgin olarak üstün bulunmuştur (23).

İlk kez Emrich ve ark. 1980 yılında yayınladığı makalede valproatın antimanik olduğunu ve GABA-erjik sistemle ilgili diğer psikotik durumlarda iyi bir seçenek oluşturduğunu savunmuşlardır (24). Son yıllarda akut mani tedavisinde lityum ve karbamazepinin yanısıra valproat kullanımının giderek arttığı görülmektedir (15,25). Lityumla karşılaştırmalı yapılan bir çalışmada lityumla %92 ,valproatla %63 hastada cevap olduğu ve akut manik epizodda etkin olduğu gösterilmiştir (26).

Yapmış olduğumuz çalışmada lityum, karbamazepin ve valproatın etkinliklerini klinik olarak karşılaştırdık. Çalışmanın ilk hafta sonuçları değerlendirildiğinde üç ilaç için benzer sonuçlar alınması daha önce yapılmış çalışmaları destekler görünmektedir. Çalışmanın 6. Haftasında BPRS ölçeği açısından gruplar arasında fark bulunmuştur. Ancak CGI ölçeği ve BRMAS ölçeği açısından fark bulunmaması, gruplarımızın sınırlı sayıda olması bu sonucun yorumlanmasını zorlaştırmaktadır.

Bu çalışma bir ön çalışma niteliğindedir. Çalışmanın lityum, karbamazepin ve valproat için daha büyük serilerde ve daha ayrıntılı sonuçları, antimanik etkinliği gösterir bir kanıt olacağı kanaatindeyiz.

**NOT:** Çalışmada Lithuril®, Tegretol® ve Depakin® adlı preparatlar kullanılmıştır.

## Kaynaklar

1. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness. New York: Oxford University Press; 1990.
2. Cade JFJ. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. Med J Aust 1949; 36: 349-352.
3. Yüksel N. Antipsikotik İlaçlar, In: Yüksel N, editör. Psikofarmakoloji Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 1998; ss 179-212.
4. Birsöz S,Turgay A. Psikiyatride ilaç kullanımı. Ankara 1994; ss153-165
5. Post RM; Ketter TA; Pazzaglia PJ; Denicoff K; George MS; Callahan A; Leverich G; Frye Mb. Rational polypharmacy in the bipolar affective disorders. Epilepsy Res Suppl 1996; 11: 153-180.
6. Dubovsky SL, Buzan RD. Novel alternatives and supple-

- ments to lithium and anticonvulsants for bipolar affective disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 224-242.
7. Keck PE, McElroy SL, Strakowski SM. Anticonvulsants and antipsychotics in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1998a; suppl 6: 74-81.
  8. Licht RW. Drug treatment of mania: a critical review. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 97: 387-397.
  9. Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, Calabrese JR, Janicak PG, Petty F, Dilsaver SC, Davis JM, Rush AJ, Small JG, Garza-Trevino ES, Risch SC, Goodnick PJ, Morris DD. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. *JAMA* 1994;271: 918-924.
  10. Keck PE, McElroy SL, Turgul KC. Valproate oral loading in the treatment of acute mania. *J Clin Psychiatry* 1993;54: 305-308.
  11. Meeting report; Lithium; the present and the future. *J Clin Psychiatry* 1995; 56 (1): 41-48.
  12. Okuma T, Yamashita I, Takahasi R. Comparison of the antimanic efficacy of carbamazepine and lithium carbonate by double-blind controlled study. *Pharmacopsychiatry* 1990; 23:143-150.
  13. Amerikan psikiyatrik association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders(4th ed). Washington DC,1994.
  14. Swann AC, Bowden CL, Morris D, Calabrese JR, Petty F, Small J, Dilsaver SC, Davis JM. Depression during mania: treatment response to lithium or divalproex. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 37-42.
  15. Tuğlular I. Timoprolaktikler. In: Psikiyatride ilaç kullanımı. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi 1991; ss 255-315.
  16. Goodwin FK, Murphy DL, Bunney WE: Lithium-carbonate treatment in depression and mania. *Arch Gen Psychiatry* 1969;21: 486-496.
  17. Maggs R: Treatment of manic illness with lithium carbonate. *Br Journal of Psychiatry* 1993;109: 56-65.
  18. Lenox RH, Newhouse PA, Cleerman WL: Adjunctive treatment of manic agitation with lorazepam versus haloperidol: a double-blind study. *J Clin Psychiatry* 1992; 53:47-52.
  19. Freeman TW, Clothier JL, Pazzaglia P. A double blind comparison of valproate and lithium in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 1992;149:108-111.
  20. Post RM: Non lithium treatment for bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1990;51: 9-16.
  21. Luszkat RM, Murphy DP, Nunn CM: Carbamazepine vs. lithium in the treatment of prophylaxis of mania. *Br J Psychiatry* 1988;153: 198-204.
  22. Lenzi A, Lazzerini F, Grossi E. Use of carbamazepine in acute psychosis: a controlled study. *J Int Med Res* 1986; 14:78-84.
  23. Lerer B, Moore N, Meyendorff E. Carbamazepine versus lithium in mania: a double blind study. *J Clin Psychiatry* 1997; 48: 89-93.
  24. Emrich HM, Zerssen D, Kissling W. Therapeutic effect of valproate in mania (letter) *Am J Psychiatry* 1981;138:256.
  25. Post R, Weiss S, Chuang DM. Mechanisms of action of anti convulsants in affective disorder: comparison with lithium. *J Clin Psychopharmacology* 1992; (suppl)12:1.
  26. Freeman TW, Clothier JL, Pazzaglia. A double-blind comparison of valproate and lithium in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 1992;149: 108-111.