

## Uporaba antikonvulzivnih zdravil pri zdravljenju afektivnih motenj Use of anticonvulsants in the treatment of affective disorders

Andrej Žmitek\*, Janez Resman\*\*

Ključne besede  
afektivne motnje – zdravljenje z zdravili  
antikonvulzanti

Key words  
affective disorders – drug therapy  
anticonvulsants

**Izvleček.** Idealnega zdravila za zdravljenje afektivnih motenj še ne poznamo. Večji izbor zdravil izboljšuje možnost individualnega prilagajanja zdravljenja potrebam bolnika. Avtorja na osnovi pregleda literature obravnavata različne vidike uporabe antikonvulzivnih zdravil pri afektivnih motnjah: zdravljenje in preprečevanje afektivnih epizod, stranske učinke antikonvulzivnih zdravil, mehanizme njihovega delovanja in njihove interakcije z drugimi zdravili. Podana so osnovna priporočila glede konkretne izvedbe zdravljenja. Po mnenju avtorjev predstavljajo antikonvulzivna zdravila koristno alternativo v zdravljenju afektivnih motenj.

**Abstract.** An ideal medical treatment for affective disorders is not yet available. Specific needs of individual patients can be met by selecting from among a wide range of drugs on the market. The authors review literature on the use of anticonvulsants in patients with affective disorders. They discuss various aspects of this therapy: treatment and prophylaxis of manic and depressive episodes; side effects, drug interactions and mechanisms of action of anticonvulsants. Some basic instructions about therapy are given. The authors feel that anticonvulsants are a good alternative to other drugs used to treat affective disorders.

### Uvod

Opisi afektivnih (razpoloženskih) motenj so stari toliko kot pisana zgodovina človeštva. Klinične slike posameznih stanj iz tega sklopa so bile antičnim Grkom dobro znane. Hipokrat je opisal melanholijo (ki naj bi nastala tako, da mračni melanholični temperament pod vplivom planeta Saturna pripravi vranico k izločanju črnega žolča; ta končno zatemni razpoloženje preko vpliva na možgane) kot stanje odpora do hrane, stanje brezupa, nespečnosti, razdražljivosti in nemira. Aretej iz Kapadokije opisuje manijo: »Kadar je manija povezana z veseljem, se bolnik smeji, igra, pleše noč in dan in gre na trg, okronan kot zmagovalec na kakem tekmovanju ...« Povezavo dveh tako različnih kliničnih slik v eno bolezensko enoto pripisujejo prav Areteju: »Zdi se mi, da je melanholija začetek in del manije.« (1)

Bipolarno afektivno motnjo (tisto, kjer se pojavlja tudi manija) ima od 0,4 do 1,2 % odrasle populacije. Velika depresija se pojavlja pri 4,5 do 9,3 % žensk in 2,3 do 3,2 % moških (2). Značilen je epizodičen potek. Pred uvedbo elektrokonvulzivnega zdravljenja so epizode trajale od nekaj mesecev do nekaj let. Vsaka četrta epizoda se je kronificirala in je trajala dlje kot dve leti (3). Poseben problem predstavlja samomorilnost, saj je razširjenost samomora pri afektivnih bolnikih 15 % (4). Pri nezdravljenih ali neučinkovito

\*Andrej Žmitek, dr. med., Psihiatrična bolnišnica, Begunje na Gorenjskem, Begunje 55, 4275 Begunje.  
\*\*Janez Resman, dr. med., Psihiatrična bolnišnica, Begunje na Gorenjskem, Begunje 55, 4275 Begunje.

zdravljenih bolnikih se epizode pogosteje ponavljajo. Ob intenzivnejši klinični sliki so pogosti telesni zapleti, do resnih posledic pride tudi na družinskem in poklicnem področju bolnikovega življenja (5).

Danes zdravimo afektivne motnje z zdravili in drugimi biološkimi metodami, poleg tega uporabljamo psihoterapijo, socioterapijo in druge tehnike. Vendar je potek afektivne motnje pogosto neugoden. Tako ima okrog 40 % bolnikov z manjjo precejšnje težave na socialnem področju kljub vključitvi v poboljšnično zdravljenje. Podoben odstotek doživi ponovitev manične epizode v opazovalnem obdobju 20 mesecev (6). Razlogi so gotovo kompleksni. Če ostanemo na področju zdravljenja z zdravili, je treba z ustreznimi postopki izboljšati sodelovanje bolnikov pri zdravljenju. Takšni postopki so (5):

- informacije o zdravljenju za bolnika, svojce in lečečega zdravnika,
- psihološka podpora bolniku in svojcem (npr. vedenjsko kognitivni pristop),
- redno spremljanje zdravljenja s strani zdravnika (stranski učinki, serumske koncentracije zdravila).

### **Pomanjkljivosti litija, antidepresivov in nevroleptikov pri zdravljenju afektivnih motenj**

Litij je kljub konkurenci še vedno najboljšo zdravilo za bipolarno afektivno motnjo in je učinkovit kot dodatno zdravilo pri rezistentni unipolarni depresiji (9). Ima pa dokaj ozko terapevtsko območje, zato je treba redno določati serumsko koncentracijo. Zdravljenje z litijem ni uspešno pri 20–40 % bolnikov zaradi odsotnosti terapevtskega učinka ali prisotnosti motečih stranskih učinkov (9).

Antidepresivi so ob pravilni uporabi dokaj varna in učinkovita zdravila. Še vedno pa ostaja 10–20 % depresivnih bolnikov rezistentnih na zdravljenje tudi po dveh letih (10). Zdravljenje z antidepresivi lahko sproži nastop manične faze (11–13) zlasti pri bolnikih z bipolarno motnjo (triciklični antidepresivi pogosteje kot inhibitorji ponovnega privzema serotonina), redkeje pri bolnikih z unipolarno motnjo, a še vedno pogosteje od placeba (14). Druga neugodna možnost je sprememba klinične slike v smislu mešanega stanja (istočasno ali s kratkimi presledki so prisotni znaki manije in depresije), ki je pogosto rezistentno na zdravljenje (15). Tretja možnost je pospešitev naravnega poteka bipolarnе motnje (16–18), pojavi se pogosta menjava faz (*rapid cycling*). O tej različici govorimo, če se se v zadnjem letu pojavile vsaj štiri afektivne epizode, ločene z delno ali polno remisijo, oziroma je šlo za obrat v nasprotno fazo (19). Takšen potek je neugoden napovedni dejavnik za uspeh zdravljenja (20). Zdravljenje z antidepresivi naj bi celo pri 50 % bolnikov z bipolarno motnjo povzročilo poslabšanje oziroma pospešitev globalnega poteka bolezni (21).

Nevroleptiki so zaradi naglega učinka pogosto indicirani pri zdravljenju akutne manije. Občasno so v uporabi tudi kot profilaktično zdravilo za bipolarno motnjo. Ta indikacija pa je nekoliko problematična. Bolniki z bipolarno motnjo namreč po mnenju nekaterih avtorjev (22, 23) predstavljajo skupino z večjim tveganjem za pojav tardivne diskinezije. Drugi avtorji se s tem ne strinjajo (24). Vprašljiva je tudi učinkovitost nevroleptične profilakse bipolarnе motnje. Obstajajo podatki, da je flupentisol učinkovit podobno kot

litij, vendar druge študije tega ne potrjujejo (13). Flupentiksol sicer lahko zmanjša dolžino in število maničnih epizod, vendar poveča število in dolžino depresivnih (25). Tudi pri drugih nevroleptikih so opisali pojav depresije kot stranski učinek zdravljenja (26).

Navedene pomanjkljivosti narekujejo iskanje drugih načinov zdravljenja. Tako sta Kurbank in Rowell že leta 1946 poročala o uporabi fenilhidantoina pri bolnikih z manijo in shizofrenijo, bistveno boljši uspeh sta dosegla pri maničnih (27, 28). Zdravljenje epileptičnih bolnikov s karbamazepinom je poleg izboljšanja osnovne bolezni ugodno vplivalo tudi na njihovo razpoloženje (29). Do danes se je nakopičilo precej podatkov o terapevtskem učinku antikonvulzivnih zdravil pri afektivnih motnjah. Večina tovrstne literature obravnava karbamazepin in valproat.

## Zdravljenje manije

### Karbamazepin

Manične bolnike je zaradi narave bolezni težko vključevati v metodološko neoporečne študije (30), zato je večini študij mogoče očitati take ali drugačne nedoslednosti (31). Vendarle si lahko iz objavljenih podatkov ustvarimo določeno sliko. V različnih odprtih študijah so povprečno pri 50 % bolnikov opažali zmerno ali izrazito izboljšanje simptomatike, v kontroliranih študijah pri 70 %. Pogosto so hkrati uporabljali tudi druga psihotropna zdravila (32, 33).

V dvojno slepi primerjalni študiji je karbamazepin pokazal nekoliko boljši učinek od klorpromazina, hkrati pa pomembno manjšo pogostost stranskih učinkov. Avtorji so imeli vtis, da je izboljšanje po karbamazepinu klinično podobnejše naravnemu zaključku manične faze. Predvsem so opazovali znižanje povišanega razpoloženja, ne pa pojava sedacije in s tem znižanja psihomotorične aktivnosti – to je bilo značilno za klorpromazin (34).

Karbamazepin kaže podobno učinkovitost kot litij pri skupinah maničnih (35–37) in rezistentnih maničnih bolnikov (35). Posamezni bolniki pa lahko ugodno reagirajo na obe zdravili, samo na eno ali drugo ali na kombinacijo obeh (9, 33). Dve tretjini bolnikov, rezistentnih na zdravljenje z litijem, se ugodno odzove na karbamazepin (33); v posameznih primerih je učinek prav presenetljiv (38).

Opisana je uporaba kombinacije karbamazepina in litija pri rezistentnih maničnih stanjih. Nastop učinka je hitrejši kot pri monoterapiji (30). Ob odsotnosti odgovora na litij ne svetujejo ukinitve zdravila, pač pa dodatek karbamazepina in po umiku simptomatike poskus postopne ukinitve litija. Ta način omogoča hitrejši umik simptomatike, kar je za bolnika zelo pomembno (9).

Možni napovedni dejavniki ugodnega učinka karbamazepina so naslednji (33, 39):

- odsotnost ugodnega učinka litija,
- pogosta menjava faz ali odsotnost vmesnega intervala,
- izrazitejša maničnost; pridružena anksioznost, disforičnost, depresivnost (mešano stanje),
- shizoafektivna – psihotična simptomatika,
- prisotnost organske okvare (npr. nenormalen EEG),
- prevladovanje maničnih epizod, negativna družinska anamneza, zgodnji začetek bolezni.

Napovedne dejavnike je potrebno jemati z rezervo. Nekateri avtorji so dobili tudi drugačne rezultate, na primer manjši uspeh pri shizoafektivnih bolnikih (38), boljši odgovor pri normalnem EEG in pri blažji maničnosti (35). Vrednost napovednih dejavnikov je v predvidevanju boljšega učinka karbamazepina v primerjavi z litijem (40).

Karbamazepin je smiselno uporabiti tudi pri zdravljenju sekundarne manije (npr. manija po cerebrovaskularnem infarktu v desni hemisferi), ker istočasno tudi preprečuje konvulzivne napade (41).

### **Valproat**

Učinkovitost valproata je v primerjavi z litijem nekoliko boljša pri mešanih stanjih in nekoliko slabša pri klasični maniji (16, 42). Dober terapevtski učinek so dokazali tudi v dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji; bolniki so bili rezistentni na litij ali ga niso prenašali. Simptomatika se je pomembno izboljšala že nekaj dni po vzpostavitvi terapevtske koncentracije valproata v serumu (43).

Mešana stanja so pogosto povezana še z boleznimi odvisnosti, konvulzivnimi napadi ali patološkim EEG (39). Predstavljajo okoli 40 % vseh maničnih epizod, zanje so značilni izraziti vedenjski problemi. So neugoden napovedni dejavnik za učinek litija, ne pa za valproat (42).

Nekateri bolniki, ki ne reagirajo na karbamazepin, kažejo ugoden odziv na valproat – in obratno (32).

## **Zdravljenje depresije**

### **Karbamazepin**

Karbamazepin gotovo ni zdravilo prve izbire za depresivna stanja. Indiciran je kot monoterapija ali v kombinaciji pri bolnikih z bipolarno motnjo, ki imajo v anamnezi preklap v manično fazo ob zdravljenju z antidepressivi, in v primeru rezistentne depresije (44, 45). Antidepressivni učinek karbamazepina je nekoliko šibkejši kot antimanični in tudi manj podprt z dokazi. V splošnem okrog polovica depresivnih bolnikov ugodno odgovori na takšno zdravljenje, pri tretjini od teh lahko govorimo o klinični ozdravitvi (33).

V dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, je zmerno ali izrazito izboljšanje nastopilo pri treh četrtinah bolnikov. V četrtini primerov je prišlo do solidnega umika bolezni. Časovni potek zdravljenja je bil podoben kot pri uporabi antidepressivov. Pri posameznih unipolarnih bolnikih so klinični odziv opisali kot dramatičen. Bipolarni in unipolarni bolniki so se sicer podobno odzivali na zdravljenje. Nenormalen EEG ni predstavljal napovednega dejavnika za izboljšanje (46).

Depresivni bolniki, rezistentni na zdravljenje s karbamazepinom, so v polovici primerov reagirali z zmernim ali izrazitim izboljšanjem simptomatike na dodatek litija (45). Podskupina bolnikov z rezistentno unipolarno depresijo sicer v 20–40 % lahko ugodno reagira na karbamazepin, uspeh pa je boljši pri bipolarnih bolnikih (47). Opisani so primeri bolnikov z več let trajajočo rezistentno depresijo, pri kateri je prišlo do izrazitega izboljšanja po treh mesecih zdravljenja s karbamazepinom (28).

Dodatek litija k antidepresivu je uveljavljen način zdravljenja rezistentne depresije (47). Približno polovica bolnikov z bipolarno motnjo z rezistentno depresijo je ugodno odgovorila na dodatek karbamazepina k dotlej neučinkovitemu antidepresivu. Nenormalni EEG je bil napovedni dejavnik ugodnega odziva (48).

Drugi možni napovedni dejavniki za ugoden učinek karbamazepina pri depresiji so (18, 33):

- izrazitejša depresivnost,
- bipolarna motnja, zlasti tista s pogosto menjavo faz,
- pogostejša predhodna bolnišnična zdravljenja zaradi manije,
- krajše skupno trajanje dosedanjih depresivnih faz,
- pozitiven odgovor na deprivacijo spanja.

Opisana je »distimična subiktalna afektivna motnja« (49), ki ima verjetno organsko etiologijo in bi jo lahko šteli med nekonvulzivne epileptične motnje. Klinični kriteriji zanjo so naslednji:

- osnovno depresivno razpoloženje,
- kratkotrajne eforije, pogosto s prevevom blaženosti v religioznem smislu,
- kratkotrajna obdobja intenzivne depresivnosti z impulzivnim samomorilnim vedenjem,
- neobičajno izrazita razdražljivost,
- paradokсне reakcije na običajna zdravila za afektivne motnje.

Taki bolniki pogosto dobijo diagnozo osebnostna motnja ali atipična depresija, posebno če simptomatika ni zelo izrazita. Opisani so ugodni primeri zdravljenja z antikonvulzivnimi zdravili.

### **Valproat**

Podobno kot karbamazepin je indiciran pri zdravljenju bipolarnih depresij in pri depresijah, ki so rezistentne na druga zdravila (41, 47). Opisani so posamezni primeri zelo ugodnega učinka pri rezistentnih depresijah (47).

### **Preprečevanje afektivnih motenj**

Preprečevanje afektivnih motenj ima velik praktičen pomen, treba ga je pričeti čim bolj zgodaj v poteku bolezni. Poleg znanih socialnih posledic ponavljanja afektivnih motenj (5) predstavlja večje število prebolelih epizod negativen napovedni znak. Začetne epizode pogosto sprožijo psihosocialne obremenitve, kasnejše se pojavljajo bolj spontano. Cikel se dostikrat pospešuje, vmesni interval pa krajša. Psihosocialni stresorji in afektivne epizode same domnevno povzročajo spremembe v izražanju genov, rezultat pa so dolgoročni vplivi na uravnavanje prenašalcev, receptorjev, neuropeptidov in drugih pomembnih dejavnikov živčnega prenosa. Tako nastajajo v osrednjem živčevju biološke sledi, ki olajšajo nastop novih afektivnih epizod (50).

Tendenco pospeševanja poteka afektivne motnje skušajo razložiti z uporabo dveh živalskih modelov – vedenjske senzitivacije in netenja epileptične aktivnosti (*kindling*). Pri prvem modelu dajo poskusni živali enake odmerke psihomotornega stimulansa v rednih

časovnih presledkih. Vedenjski odziv živali se pojavi po vedno krajšem zamiku in z vedno večjo intenzivnostjo.

Netenje epileptične aktivnosti: šibke, podpražne električne stimulacije možganskih celic (npr. amigdaloidnega jedra) sprva nimajo nobenih očitnih učinkov. Ob rednem ponavljanju enakih dražljajev se pojavi najprej naraščanje intenzivnosti in kompleksnosti elektrofiziološkega odziva, kasneje je odziv na draženje motorični epileptiformni napad. Ta se sčasoma pojavi tudi avtonomno in ni več odvisen od zunanje stimulacije.

Litij in karbamazepin sta podobno učinkovita pri preprečevanju afektivnih motenj, imata pa različne učinke na zgoraj navedena procesa. Litij (ne pa karbamazepin) blokira razvoj vedenjske senzitivizacije. Karbamazepin (ne pa litij) prepreči netenje epileptične aktivnosti amigdaloidnega jedra. Te podatke je mogoče povezati s klinično izkušnjo, da karbamazepin ugodno deluje v preprečevanju afektivnih motenj pri nekaterih bolnikih, ki ne reagirajo na litij (51). Tudi drugi antikonvulzivi zavirajo netenje epileptične aktivnosti amigdaloidnega jedra, vendar je njihova učinkovitost različna. Največja je prav pri karbamazepinu in pada v zaporedju valproat-fenobarbital-fenitoin-metsukcimid-klonazepam-etosukcimid-diazepam (zadnji omenjene aktivnosti praktično ne kaže) (52).

### Karbamazepin

V različnih študijah (skupno 526 bolnikov) je karbamazepin v 64–72 % pokazal zmeren ali izrazit profilaktični učinek (18). V splošnem učinkuje bolje na manične in šibkeje na depresivne epizode (33, 34), vendar vsi avtorji te razlike ne potrjujejo (18).

Pri nekaterih bolnikih, ki so se ugodno odzvali na profilakso s karbamazepinom, so z leti opazili upad profilaktičnega učinka – zlasti tam, kjer je bilo že pred uvedbo zdravljenja mogoče opaziti pospeševanje ciklusa. Tu naj bi ne šlo za pomanjkljivo sodelovanje bolnikov pri zdravljenju ali prenizke serumske koncentracije zdravila (zvišanje odmerka ni prineslo izboljšanja), pač pa za razvoj tolerance. Začasna ukinitvev (oziroma zamenjava z drugim zdravilom) je v nekaterih primerih obnovila profilaktično učinkovitost karbamazepina (18, 35).

V primerjavi z litijem je bil karbamazepin enako (36, 53, 54) ali manj učinkovit (55, 56). Nekatero od teh študij se zdijo metodološko vprašljive, saj so na primer izključevale bolnike, rezistentne na litij (54), ali tiste s pogosto menjavo faz (56) – oboje spada med nepovedne dejavnike ugodnega učinka karbamazepina (33, 39). Primerjave s placebom so v profilaksi afektivnih motenj vsekakor etično sporne in zato redke; karbamazepin je bil v takšni primerjavi sicer uspešnejši od placeba, vendar razlika ni dosegla statistične pomembnosti (57).

Pri polovici bolnikov, rezistentnih na profilakso z litijem, so opazili ugoden odgovor na karbamazepin, pri nadaljnjih 15 % pa uspeh po kombinaciji obeh zdravil (58). Tudi drugi avtorji (18, 19, 38) ocenjujejo to kombinacijo kot varno in učinkovito pri delu rezistentnih bolnikov.

Zaradi visoke razširjenosti samomora (15 %) pri afektivnih bolnikih je pomembna ugotovitev, da je litij učinkovitejši od karbamazepina ali antidepresivov pri preprečevanju

samomorilnosti. Avtorji sklepajo, da ima litij poseben protisamomorilski učinek, neodvisen od antidepresivnega, ki ga karbamazepin in antidepresivi nimajo (4).

Glede na zgoraj navedene podatke in na rezultate metaanalize (31) je mogoče sklepati, da litij ostaja zdravilo prve izbire v profilaksi afektivnih motenj. S karbamazepinom velja poskusiti v primeru nezadostnega odgovora na litij ali motečih stranskih učinkov.

### **Valproat**

Profilaktični učinek valproata je primerljiv z učinkom litija. Pri bolnikih, rezistentnih na litij, in pri tistih s pogosto menjavo faz je zdravljenje z valproatom dostikrat učinkovito, hkrati pa prinaša manj stranskih učinkov kot zdravljenje z litijem (40). Valproat je učinkovit v posameznih primerih rezistence na karbamazepin (18). Profilaktični učinek je izrazitejši za manične epizode; pri posameznih bolnikih so opazovali spremembo polarnosti – namesto poprej pogostih maničnih epizod so imeli več depresivnih. Opisana je tudi »fragmentacija« – prej daljše, intenzivnejše afektivne epizode so se bistveno skrajšale in ublažile, vendar so postale pogostejše (59). Profilaktični učinek pri afektivnih bolnikih je boljši kot pri shizoafektivnih (28). Valproat je mogoče kombinirati z litijem, kar je pomembno pri nezadostnem profilaktičnem učinku (60).

### **Druge psihiatrične indikacije za uporabo antikonvulzivnih zdravil**

Karbamazepin in valproat zmanjšujeta simptomatiko potravmatske stresne motnje (predvsem občasno razdražljivost) in blažita agresivnost pri bolnikih z epilepsijo in psihoorganskimi motnjami. Učinkovita sta pri nekaterih duševno manj razvitih bolnikih z afektivno simptomatiko (ciklične vedenjske spremembe, (avto)agresivno vedenje, motnje spanja, razdražljivost). Karbamazepin so uspešno uporabili pri odtegnitvi dolgotrajnega zdravljenja z benzodiazepini (41). Opisan je ugoden učinek obeh zdravil pri sindromu odtegnitve alkohola (61, 62) in karbamazepina pri paničnih napadih ob nenormalnem EEG (62).

Shizoafektivni bolniki so bili pogosto vključeni v evalucijske študije skupaj z afektivnimi. Zdravljenje s karbamazepinom tu vpliva zlasti na afektivno komponento, manj pa na produktivno psihopatološko simptomatiko, ki ni skladna z razpoloženjem (38).

Dodatek karbamazepina k nevroleptičnem zdravljenju je ublažil agresivnost bolnikov s shizofrenijo, ki so imeli nenormalen (63) ali normalen (64) EEG. Obstajajo podatki, da je po dodatku karbamazepina mogoče znižati odmerek nevroleptika in antiholinergika, ob tem se bolezenska simptomatika hitreje umakne (65); opisana pa so tudi poslabšanja bolezní, verjetno zaradi znižanja koncentracije nevroleptika v serumu (interakcija). Domnevajo, da so bili nekateri primeri izboljšanja simptomatike dejansko posledica znižanja previsoke koncentracije nevroleptika (terapevtsko okno) (66, 67). Valproat pri zdravljenju shizofrenije ni posebno uspešen (32). Učinkovitost karbamazepina v monoterapiji pri profilaktičnem zdravljenju je bila enaka učinkovitosti placeba (68).

## Stranski učinki

### Karbamazepin

Stranski učinki zdravljenja s karbamazepinom se pojavljajo dokaj pogosto, celo v 59 % primerov (33), vendar se številnim s postopnim uvajanjem in individualnim prilagajanjem odmerka lahko izognemo (46, 62). Starejši bolniki so običajno občutljivejši (15). Oks-karbamazepin ima podoben terapevtski profil in manj stranskih učinkov (28), ker obide razgradnjo v 10,11-epoksi karbamazepin (69).

Od odmerka odvisni stranski učinki so benigni: levkopenija (do 15 % bolnikov), zaspanost, dvojni vid, kognitivne spremembe, zvišane vrednosti jetrnih testov (do 15 % – niso znak okvare celic, pač pa indukcije encimov), hiponatremija.

Od odmerka neodvisni stranski učinki so slabost, bruhanje, zastajanje tekočin.

Idiosinkratični stranski učinki so aplastična anemija, agranulocitoza, odpoved jeter, kožne spremembe in teratogeni učinki. Kožni izpuščaji se pojavijo pogosto (do 15 %) in imajo obliko makulopapuloznih, urtikarialnih ali vezikuloznih efloresenc. V nekaterih primerih izginejo v 2 do 3 tednih brez spreminjanja zdravljenja (54), možno pa je dodati kortikosteroide (50). Opisanih je več primerov uspešne desenzitizacije – začetni odmerki 0,1 mg podvojimo vsaka dva dni (69). V primeru hudih kožnih reakcij je potrebna takojšnja ukinitvev karbamazepina. Za teratogene učinke naj bi bil odgovoren aktivni presnovek 10,11-epoksi karbamazepin, katerega nastajanje zveča sočasno zdravljenje z drugimi induktorji jetrnih encimov (fenitoin, fenobarbiton), razgradnjo pa zavira valproat. Po novejših podatkih je litij relativno manj teratogen od karbamazepina ali valproata.

Redki stranski učinki so še prevodne motnje, ki se pojavijo zlasti pri starejših bolnikih z že obstoječo okvaro prevodnega sistema, in akutne duševne motnje (15, 40, 50, 70, 71).

Podatki o stranskih učinkih kombinacije karbamazepina z litijem si nasprotujejo. Nekateri avtorji navajajo nevrotoksične učinke (zmedenost, dezorientacijo, hiperrefleksijo, tremor, nistagmus, dizartrijo, sedacijo) kljub normalnim serumskim koncentracijam obeh zdravil (72), po izkušnjah drugih pa je kombinacija varna in so stranski učinki na ravni placeba (45). Kaže, da so nevrotoksični učinki pogostejši ob prej obstoječi možganski okvari in relativno visokem začetnem odmerku (33).

Karbamazepin ima manj stranskih učinkov kot klorpromazin (33, 34). V primerjavi z litijem so jih opazovali manj (54, 56, 58) ali pa več (37, 56). Profila pa se precej razlikujeta, saj so nekateri relativno pogosti stranski učinki litija (driska, tremor, žeja, porast telesne teže, poliurija) pri karbamazepinu redki ali se ne pojavljajo (15).

### Hematološki stranski učinki karbamazepina in laboratorijsko spremljanje zdravljenja

Zaradi potencialno nevarnih stranskih učinkov (agranulocitoza, aplastična anemija, trombocitopenija) je staro navodilo proizvajalca zahtevalo poleg preiskav pred pričetkom zdravljenja tedenske kontrole hemograma v prvih treh mesecih zdravljenja, nato mesečno vsaj 2 do 3 leta. Zdravilo je bilo treba ukiniti v vsakem od naslednjih primerov: eritrociti pod  $4 \times 10^{12}/l$ , hematokrit pod 32 %, koncentracija hemoglobina pod 110 g/l,



levkociti pod  $4 \times 10^9/l$ , trombociti pod  $100 \times 10^9/l$ , retikulociti pod 0,3 %, železo v serumu nad  $150 \mu g/100 ml$  (73). Praktično iste oziroma še strožje zahteve najdemo za področje Slovenije v slovenski psihiatrični publikaciji *Viceversa* (74).

Stopnja tveganja za hude hematološke zaplete je ob zdravljenju s karbamazepinom nizka (5–8-krat večja kot v splošni populaciji, kjer zanaša do 6/1.000.000). Zapleti se lahko pojavijo v nekaj dneh po normalnih vrednosti hemograma in bi bilo preiskavo treba ponavljati praktično vsak dan, če bi hoteli zajeti proces zgodaj v razvoju (73). Zato so se pojavila mnenja, da redne laboratorijske kontrole niso smiselne in je potrebno predvsem poučiti bolnike o znakih možnih hematoloških zapletov (15, 41, 58, 73, 75). Soglasja o tem problemu ni (70). Po podatkih retrospektivne študije (76) so v eni od univerzitetnih bolnišnic v ZDA le pri enem od 83 bolnikov dosledno izvajali navodila proizvajalca glede laboratorijskega spremljanja; pri tem so bili najbolj vestni psihiatri, manj nevrologi in še manj ostali specialisti.

Proizvajalec je na podlagi zgornjih podatkov spremenil priporočila in je omenjal le preiskave pred uvedbo zdravljenja (hemogram s trombociti, po možnosti še število retikulocitov in železo v serumu). Preiskave po uvedbi zdravljenja naj bi določal zdravnik po klinični presoji. Bolnika je treba opozoriti na znake in simptome hematoloških zapletov (okužbe, vročina, bolečine v žrelu, razjede ustne sluznice, nagnjenost k pojavljanju hematomov, petehialne krvavitve). V takih primerih se mora bolnik takoj oglasiti pri zdravniku (73).

V najnovjšem priporočilu proizvajalec ne navaja lastnih zahtev glede laboratorijskega spremljanja zdravljenja, pač pa omenja stališče »nekaterih avtoritet«, da je priporočljivo kontrolirati hemogram vsak teden v prvem mesecu zdravljenja, nato vsak mesec v petmesečnem obdobju in kasneje 2–4-krat letno (77).

Benigna levkopenija je pri zdravljenju s karbamazepinom pogosta in je dvomljivo, ali je možno napredovanje v agranulocitozo. Levkociti se znižajo na vrednost okrog  $3 \times 10^9/l$  in se pogosto vrnejo na normalno vrednost ob nadaljevanju zdravljenja ali po znižanju odmerka zdravila. Občasno pa levkopenija vztraja brez kliničnega pomena. Pogostejše se pojavi pri bolnikih, ki imajo že pred pričetkom zdravljenja nižje vrednosti levkocitov (58, 73).

V nadaljevanju navajava eno od priporočil za spremljanje zdravljenja s karbamazepinom, ki se zdi glede na različna mnenja dokaj uravnoteženo.

Pred pričetkom zdravljenja je treba napraviti kompleten hemogram s trombociti in diferencialno krvno sliko. Če so vse vrednosti v srednjem ali zgornjem delu normalnega območja, nadaljnje redne preiskave niso potrebne, moramo pa poučiti bolnika o kliničnih znakih možnih hematoloških zapletov. Pri bolnikih, katerih bazične vrednosti hemograma so v spodnjem delu normalnega območja ali še nižje, ponavljamo preiskave vsaka dva tedna en do tri mesece (možen razvoj benigne levkopenije). Nadaljnje kontrole prilagajamo ugotovljenim vrednostim. Če število levkocitov pade pod vrednost  $3 \times 10^9/l$ , je treba odmerek zdravila znižati ali prenehati z zdravljenjem (73).

## Valproat

Stranski učinki valproata so redkejši kot pri litiju (40) in imajo na splošno ugodnejši profil kot pri karbamazepinu (50). Po izkušnjah nekaterih avtorjev niso pogostejši kot pri placebo. Obsežnejša nevrološka literatura pa navaja tudi zelo redke smrtne primere (hepatotoksičnost), zato odsvetujejo uporabo pri bolnikih z jetrno okvaro (78). Glede smiselnosti rednega laboratorijskega spremljanja jetrnih funkcij si mnenja različnih avtorjev nasprotujejo (41, 75). Večini stranskih učinkov se je mogoče izogniti s postopnim uvajanjem zdravila (78).

Od odmerka odvisni stranski učinki so navzea, bruhanje, želodčni krči, povišane vrednosti jetrnih testov, zaspanost, tanjšanje las, benigna trombocitopenija.

Od odmerka ni odvisno naraščanje telesne teže.

Idiosinkratični stranski učinki so odpoved jeter, pankreatitis, agranulocitoza, teratogeni učinki (40).

## Interakcije z drugimi zdravili

### Karbamazepin

Presnova karbamazepina poteka pretežno preko mikrosomskega sistema P450. Glavni presnovek 10,11-epoksi karbamazepin je aktiven in ga rutinsko določanje serumske koncentracije karbamazepina ne zajame; ob povišanju njegove koncentracije (tudi zaradi interakcij) se lahko pojavi »skrita« toksičnost. Karbamazepin je izrazit induktor jetrnih encimov. Pospešuje lastno razgradnjo in razgradnjo drugih zdravil, zato je njegova uporaba nekoliko zapletena (40).

Navedene farmakokinetične interakcije (15, 62, 72, 78–81) so lahko klinično pomembne.

Karbamazepin lahko zniža serumsko koncentracijo digoksina, kortizona, teofilina, varfarina, tetraciklinov, opiatnih analgetikov, spolnih hormonov (oralni kontraceptivi), haloperidola in drugih tipičnih nevroleptikov (domnevno manjši vpliv na novejšje atipične), antidepresivov (mianserin, imipramin, amitriptilin), benzodiazepinov, valproata in fenitoina. Mehanizem interakcije je predvsem indukcija encimskega sistema P450.

Karbamazepin lahko zniža koncentracijo fenitoina, mehanizem ni znan.

Naslednja zdravila lahko zvišajo koncentracijo karbamazepina: cimetidin, antagonisti kalcija (diltiazem, verapamil – ne pa nifedipin ali nimodipin), eritromicin, izoniazid, antidepresivi (viloksazin, fluvoksamin, fluoksetin). Mehanizem interakcij je zlasti kompetitivna inhibicija presnove karbamazepina (P450).

Fenitoin in fenobarbital lahko znižata koncentracijo karbamazepina (indukcija presnove).

Valproat lahko zviša koncentracijo aktivnega presnovka 10,11-epoksi karbamazepina. Alkohol farmakokinetike karbamazepina ne spremeni bistveno, lahko pa karbamazepin potencira depresorni učinek alkohola na osrednje živčevje.

Možne interakcije z litijem (ne farmakokinetične) so nevrotoksičnost (72), znižanje koncentracije ščitničnih hormonov in disfunkcija sinusnega vozla (62). V interakciji s fluoksetinom je bil opisan serotoninški sindrom (82).

### Valproat

Valproat ne inducira jetrnih encimov (78). Je pa močno vezan na serumske beljakovine, interakcije se lahko pojavijo zaradi izpodrivanja valproata (ali konkurenčnega zdravila) z mesta vezave. V splošnem so interakcije le redko klinično problematične (40).

Valproat lahko zviša koncentracijo etosukcimida in fenobarbitala (inhibicija presnove) in zviša delež proste frakcije diazepama (izrivanje s serumskih beljakovin, inhibicija presnove). Klorpromazin in eritromicin lahko zvišata koncentracijo valproata (inhibicija presnove), acetilsalicilna kislina lahko zviša delež proste frakcije valproata. Fenitoin lahko zviša delež proste frakcije valproata, hkrati pa zniža njegovo koncentracijo (indukcija encimov). Karbamazepin znižuje koncentracijo valproata (72, 78).

### Odmerjanje karbamazepina in valproata

Pri skupini bolnikov koncentracija karbamazepina v likvorju ali plazmi ne kaže korelacije s terapevtskim učinkom, pač pa je koncentracija aktivnega presnovka (10,11-epoksida) pomembno povezana z antimaničnim in antidepresivnim delovanjem (83). V posameznih primerih pa je s terapevtskim učinkom povezana tudi koncentracija karbamazepina v plazmi (84). Pri večjem delu bolnikov je določanje koncentracije namenjeno ugotavljanju stopnje sodelovanja bolnika pri zdravljenju (*compliance*) in preprečevanju tistih stranskih učinkov, ki so odvisni od odmerkov (62).

Priporočene koncentracije v plazmi so večinoma takšne kot pri zdravljenju epilepsije: karbamazepin 4 (oziroma 8) do 12 mg/l oziroma 20–50  $\mu\text{mol/l}$ , valproat 50–120 mg/l (7, 40, 41, 43, 74). Pri nižjih koncentracijah je v splošnem več ponovitev bolezni in se je bolje držati koncentracije okoli 10 mg/l (58). Opisan je profilaktični učinek višje koncentracije in odsotnost učinka nižje pri profilaksi unipolarne depresije (54); isti avtorji niso našli podobnih razlik pri profilaksi bipolarne motnje.

V primeru kombinacije karbamazepina z litijem je možno uporabljati običajni koncentraciji obeh zdravil (9), nekateri avtorji pa priporočajo nižjo koncentracijo karbamazepina (6–8,5 mg/l) (19).

Začetni odmerek karbamazepina naj bo nizek (100–200 mg dnevno), višanje naj bo postopno. Tako se je pogosto mogoče izogniti stranskim učinkom. Običajno zadošča 600–1600 mg dnevno, posamezni bolniki pa potrebujejo (in dobro prenašajo) odmerke med 2000 in 3000 mg dnevno. Valproat je priporočljivo uvesti v odmerku 250 mg dnevno in odmerek postopoma višati, koncentracijo pa preveriti prvič pri odmerku 1000 mg dnevno. Kadar je treba doseči naglo izboljšanje klinične slike (npr. pri akutni maniji), opustimo postopno višanje odmerka in predpišemo npr. karbamazepin  $3 \times 200$  mg ali valproat  $3 \times 500$  mg (25, 41).

Karbamazepin je izrazit induktor jetrnih encimov in inducira tudi lastno presnovo (avtoindukcija). Razpolovna doba se v treh tednih (lahko je interval daljši – do šest mesecev)

skrajša od 20–30 ur na 10–15 ur (23), ob uporabi dodatnih zdravil celo na manj kot osem ur (33). Znižanje koncentracije lahko povzroči ponovno poslabšanje bolezni.

### Mehanizem delovanja karbamazepina in valporata

Centralni učinek karbamazepina je predvsem posledica njegovega delovanja na limbični sistem, kar verjetno predstavlja anatomsko osnovo za ugoden učinek na psihomotorično epilepsijo in duševne motnje. Specifičen karbamazepinski receptor zaenkrat ni znan. Mehanizmi delovanja karbamazepina so zlasti naslednji:

- veže se na natrijeve kanalčke nevronske membrane, s tem upočasni reaktivacijo membran in omeji sposobnost nevronov za visokofrekvenčno proženje;
- vstopa v selektivno interakcijo z adenozijskimi receptorji in modificira delovanje drugega prenašalca (cAMP, cGMP);
- modificira delovanje številnih nevrottransmiterskih sistemov, zlasti GABA-ergičnega, dopaminskega, acetilholinskega, serotoninkega, noradrenalinskega in glutamatnega (62, 70, 85, 86).

Učinek na dopaminski sistem verjetno ni neposredna blokada receptorjev, saj stranski učinki niso takšni kot pri nevroleptikih (parkinsonizem, tardivna diskinezija) (87). Vendar obstaja mnenje, da prav zmanjšanje dopaminskega prenosa predstavlja skupno osnovo (če ta sploh obstaja) za antimanični učinek karbamazepina, valproata in litija (85).

Učinek valproata na afektivne motnje najpogosteje povezujejo z GABA-ergičnim sistemom. Valproat povečuje sintezo GABA, zmanjšuje njeno razgradnjo in direktno ojača njene posinaptične učinke (43). Ne povečuje neposredno dotoka GABA v sinaptično špranjo (60).

Vpliv karbamazepina in valproata na netenje epileptične aktivnosti (*kindling*) je opisan v poglavju o preprečevanju afektivnih motenj.

### Druga antikonvulzivna zdravila

Fenitoin in klonazepam so uporabljali v preprečevanju afektivnih motenj. Specifični učinek klonazepama pri zdravljenju akutne manije je vprašljiv zaradi sedativnih lastnosti zdravila (14, 27, 28, 32, 41). Lamotrigin in gabapentin so uporabljali zlasti v zdravljenju atipičnih ali rezistentnih bipolarnih motenj, lamotrigin naj bi ugodno deloval na bipolarno motnjo s pogosto menjavo faz (41). Acetazolamid so uspešno uporabili pri zdravljenju stanj akutne zmedenosti. Opisan je antimanični in antidepresivni učinek progabida (75).

Že omenjeni okskarbazepin so uporabljali v podobnih indikacijah kot karbamazepin (75). Ima nizek potencial za interakcije z drugimi zdravili in povzroča manj alergičnih reakcij. Glede antimaničnega učinka je primerljiv s haloperidolom in litijem, intenzivnost stranskih učinkov je podobna kot pri litiju in blažja kot pri haloperidolu (88, 89). V manjši študiji (90) je okskarbazepin pokazal šibkejši profilaktični učinek pri bipolarni in shizoafektivni motnji v primerjavi z litijem, domnevno prav na račun odsotnosti presnovka 10,11-epoksi karbamazepina.

## Zaključek

Kakšno je torej mesto antikonvulzivnih zdravil v zdravljenju afektivnih motenj? Verjetno niso prva pri roki. Prej bomo uporabili antidepresiv, litij, nevroleptik. Izjemoma se bomo že takoj odločili za antikonvulziv, če bo v anamnezi dovolj opore za takšno ukrepanje. Kadar pa zdravljenje z zdravili prve izbire ne bo uspešno ali ga ne bo mogoče izpeljati, bo smiselno poskusiti z antikonvulzivnimi zdravili v monoterapiji ali v kombinaciji. Večja možnost izbire olajša prilagajanje zdravljenja vsakemu bolniku posebej; od tega sta odvisna tako izhod bolezni kot kvaliteta bolnikovega življenja.

---

## Literatura

1. Akiskal HS. Mood disorders: Introduction and overview. In: Kaplan HI, Sadock BJ. *Comprehensive textbook of Psychiatry*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995; 1067–79.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Washington: APA, 1987: 213–33.
3. Lehmann HE. Affective disorders: clinical features. In: Kaplan HI, Sadock BJ. *Comprehensive textbook of psychiatry*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1985: 807–9.
4. Thies-Flechner K, Müller-Oerlinghausen B, Seibert W, Walther A, Greil W. Effect of prophylactic treatment of suicide risk in patients with major affective disorders. *Pharmacopsychiatry* 1996; 29: 103–7.
5. Jamison KR. Compliance with medication. In: Johnson FN, ed. *Depression & Mania: modern lithium therapy*. Oxford: IRL Press, 1988: 118–20.
6. Harrow M, Golberg JF, Grossman LS, Meltzer JY. Outcome in manic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 665–71.
7. Schou M. The combat of non-compliance during prophylactic lithium treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95: 361–3.
8. Gershon S, Soares JC. Current therapeutic profile of lithium. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 16–20.
9. Kramlinger KG, Post RM. Adding lithium carbonate to carbamazepine: antimanic efficacy in treatment-resistant mania. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 79: 378–85.
10. Terzič D. Medikamentozno zdravljenje rezistentnih depresij. In: Romih J, Žmitek A, eds. *Zdravljenje z antidepresivi*. Begunje: Psihiatrična bolnišnica Begunje, 1997: 167–79.
11. Venkatarman S, Naylor MW, King CA. Mania associated with fluoxetine treatment in adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatr* 1992; 31: 276–81.
12. Žmitek A. Trazodone-induced mania. *Br J Psychiatry* 1987; 151: 274–5.
13. Oswald AG, Mindham RHS. Prophylactic alternatives to lithium. In: Johnson FN, eds. *Depression & Mania: modern lithium therapy*. Oxford: IRL Press, 1988: 50–4.
14. Peet M. Induction of mania with selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *Br J Psychiatry* 1994; 146: 549–50.
15. American Psychiatric Association: Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1994; 151: Suppl: 1–46.
16. Extein I, Potter WZ, Wehr TA, Goodwin FK. Rapid mood cycles after a noradrenergic but not a serotonergic antidepressant. *Am J Psychiatry* 1979; 136: 1602–3.
17. Wehr TA, Goodwin FK. Rapid cycling in manic-depressives induced by tricyclic antidepressants. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36: 555–9.
18. Post RM, Leverich GS, Rosoff AS, Altshuler LL. Carbamazepine prophylaxis in refractory affective disorder: a focus on long-term follow-up. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10: 318–27.
19. American Psychiatric Association: *Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-IV*. Washington: APA, 1994: 390–1.
20. DiConstanzo E, Schifano F. Lithium alone or in combination with carbamazepine for the treatment of rapid cycling bipolar affective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 83: 456–9.

21. Ballenger JC. Is the use of anticonvulsants a major trend in psychiatry? *Int Clin Psychopharmacol* 1990; 5 (suppl.): 1–7.
22. Mukherjee S, Rosen AM, Caracci G, Shukla S. Persistent tardive dyskinesia in bipolar patients. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 342–6.
23. Prient RF, Kocsis JH. Long-term treatment of mood disorders. In: Bloom FE, Kupfer DJ, eds. *Psychopharmacology. The fourth generation of progress*. New Jersey: Lippincott-Raven Healthcare, 1995: 1067–79.
24. von Os J, Fahy T, Jones P, Harvey I, Torne B, Murray R. Tardive dyskinesia: who is at risk? *Acta Psychiatr Scand* 1997; 96: 206–16.
25. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-depressive illness*. Oxford: Oxford University Press, 1990: 665–724.
26. Reynolds JEF, eds. *Martindale-the extra pharmacopoeia*. London: The Pharmaceutical Press, 1982: 1510–32.
27. Kemp LI. Sodium valproate as an antidepressant. *Br J Psychiatry* 1992; 160: 121–3.
28. Emrich HM, Dose M, von Zerssen D. The use of sodium valproate, carbamazepine and oxcarbazepine in patients with affective disorders. *J Affect Dis* 1985; 8: 243–50.
29. Nolen WA. Carbamazepine, a possible adjunct or alternative to lithium in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 218–25.
30. Tyrer SP. Lithium in the treatment of mania. *J Affect Dis* 1985; 8: 251–7.
31. Dardennes R, Even C, Bange F, Heim A. Comparison of carbamazepine and lithium in the prophylaxis of bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 1985; 166: 378–81.
32. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-depressive illness*. Oxford: Oxford U Pr, 1990: 603–29.
33. Ballenger JC. The clinical use of carbamazepine in affective disorder. *J Clin Psychiatry* 1988; 49: Suppl: 13–9.
34. Okuma T, Inanaga K, Otuski S, Sarai S, Takahashi R, Hazama H, et al. Comparison of the antimanic efficacy of carbamazepine and chlorpromazine: a double blind controlled study. *Psychopharmacol* 1979; 66: 211–7.
35. Small JG, Klapper MH, Milstein V, Kellams JJ, Miller MJ, Marhenke JD, et al. Carbamazepine compared with lithium in the treatment of mania. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 915–21.
36. Luszkat RM, Murphy DP, Nunn CHM. Carbamazepine vs lithium in the treatment and prophylaxis of mania. *Br J Psychiatry* 1988; 1988: 198–204.
37. Okuma T. Comparison of the antimanic efficacy of carbamazepine and lithium carbonate by double-blind controlled study. *Pharmacopsychiatry* 1990; 23: 143–50.
38. Elphick M. An open clinical trial of carbamazepine in treatment-resistant bipolar and schizo-affective psychotics. *Br J Psychiatry* 1985; 147: 198–200.
39. Prien RF, Himmelhoch JM, Kupfer DJ. Treatment of mixed mania. *J Affect Dis* 1988; 15: 9–15.
40. Calabrese JR, Bowden C, Woysville MJ. Lithium and the anticonvulsants in the treatment of bipolar disorder. In: Bloom FE, Kupfer DJ, eds. *Psychopharmacology. The fourth generation of progress*. New Jersey: Lippincott-Raven Healthcare, 1995: 1099–111.
41. Fogel BS. Drug therapy in neuropsychiatry. In: Fogel BS, Schiffer RB, Rao SM, eds. *Neuropsychiatry*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996: 223–56.
42. Swann AC. Depression during mania. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 37–42.
43. Pope HG, McElroy SL, Keck PE, Hudson JI. Valproate in the treatment of acute mania. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 62–8.
44. American Psychiatric Association: Practice guideline for major depressive disorder in adults. *Am J Psychiatry* 1993; 150: Suppl: 1–26.
45. Kramlinger KG, Post RM. The addition of lithium to carbamazepine. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 794–800.
46. Post RM, Uhde TW, Roy-Byrne PP, Joffe RT. Antidepressant effects of carbamazepine. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 29–34.
47. Thase ME, Rush AJ. Treatment-resistant depression. In: Bloom FE, Kupfer DJ, eds. *Psychopharmacology. The fourth generation of progress*. New Jersey: Lippincott-Raven Healthcare, 1995: 1081–97.
48. Nierenberg AA, Sachs GS, Stoll AL, Rybakowski J, Matkowski K, Cole AJ, et al. Alternative approaches in refractory bipolar depression. In: Nolen WA, Zohar J, Roose SP, Amsterdam JD, eds. *Refractory depression*. Chichester: John Wiley & Sons, 1994: 171.

49. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-depressive illness*. Oxford: Oxford U Pr, 1990: 85–123.
50. Post RM. Mood disorders: somatic treatment. In: Kaplan HI, Sadock BJ, eds. *Comprehensive textbook of psychiatry*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995: 1152–78.
51. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-depressive illness*. Oxford: Oxford U Pr, 1990: 402–15.
52. Post RM, Uhde TW. Are the psychotropic effects of carbamazepine in manic-depressive illness mediated through the limbic system? *Psychiatr J Univ Ottawa* 1985; 10: 205–19.
53. Coxhead N, Silverstone T, Cookson J. Carbamazepine versus lithium in the prophylaxis of bipolar affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 85: 114–8.
54. Simhandl Ch, Denk E, Than K. The comparative efficacy of carbamazepine low and high serum level and lithium carbonate in the prophylaxis of affective disorders. *J Affect Dis* 1993; 28: 221–1.
55. Watkins SE, Callender K, Thomas DR, Tidmarsh SF, Shaw DM. The effect of carbamazepine and lithium on remission from affective illness. *Br J Psychiatry* 1987; 150: 180–2.
56. Greil W, Ludwig-Mayerhofer W, Erazo N, Schöchline, Schmidt S, Engel RR, et al. Lithium versus carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar disorders – a randomised study. *J Affect Dis* 1997; 43: 151–61.
57. Okuma T, Inanaga K, Otsuki S, Sarai K, Takahashi R, Hazama H, et al. A preliminary double-blind study on the efficacy of carbamazepine in prophylaxis of manic-depressive illness. *Psychopharmacol* 1981; 73: 95–6.
58. Fawcett J, Kravitz HM. The long-term management of bipolar disorders with lithium, carbamazepine, and antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1985; 46: 58–60.
59. Puzynski S, Klosiewicz L. Valproic acid amide in the treatment of affective and schizoaffective disorders. *J Affect Dis* 1984; 6: 115–21.
60. Emrich HM, Wolf R. Valproate treatment of mania. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1992; 16: 691–701.
61. Boeckh E. Das Alkohol-Entzugssyndrom und seine Therapie. *Fortschr Med* 1980; 98: 444–50.
62. Albani F, Riva R, Baruzzi A. Carbamazepine clinical pharmacology: a review. *Pharmacopsychiatry* 1995; 28: 235–44.
63. Hakola HPA, Laulumaa VA. Carbamazepine in treatment of violent schizophrenics. *Lancet* 1982; 2: 1385.
64. Luchins DJ. Carbamazepine for the violent psychiatric patient. *Lancet* 1983; 1: 766.
65. Dose M, Emrich HM. Combined treatment of schizophrenic psychosis with haloperidol and carbamazepine: results of a controlled study and clinical experiences. *Int Clin Psychopharmacol* 1990; 5: Suppl: 35–42.
66. Okuma T. Treatment of schizophrenic and schizoaffective disorders with carbamazepine. *Int Clin Psychopharmacol* 1990; 5: Suppl: 27–34.
67. Belmaker RH, Zohar J, Klein E. Are the effects of carbamazepine on blood levels of haloperidol clinically relevant? *Int Clin Psychopharmacol* 1990; 5: Suppl: 67–72.
68. Carpenter WT, et al. Carbamazepine maintenance treatment in outpatient schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 69–72.
69. Eames P. Adverse reactions to carbamazepine managed by desensitisation. *Lancet* 1989; 1: 509–10.
70. Greil W, Sassin N, Ströbel-Sassim C. *Manic-depressive illness: therapy with carbamazepine*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1966: 59–99.
71. Editorial. Teratogenesis with carbamazepine. *Lancet* 1991; 337: 1316–7.
72. Ciraulo DA, Slattery M, Shader RI. An overview of drug interactions of anticonvulsants commonly used in psychiatry. In: Ciraulo DA, Shader RI, Greenblatt DJ, Creelman W, eds. *Drug interactions in psychiatry*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1989: 181–233.
73. Sobotka JL, Alexander B, Cook BL. A review of carbamazepine's hematologic reactions and monitoring recommendations. *DICP Ann Pharmacoter* 1990; 24: 1214–9.
74. Felc J, ed. Viceversa 1. *Slovenske psihiatrične publikacije*. Ljubljana: Republiški strokovni kolegij za psihiatrijo, 1992: 5.
75. Greist JH. Current use of carbamazepine and other anticonvulsants as lithium alternatives in bipolar disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 1990; 5 (suppl): 16–26.
76. Sobotka JL, Alexander B, Cook BL. A retrospective study of compliance with recommended hematologic monitoring of carbamazepine. *DICP Ann Pharmacoter* 1990; 24: 1166–8.
77. Ciba-Geigy. *Pharmaceutical product information*. Basel: Ciba-Geigy; 1996: 443–57.

78. Reynolds JEF, eds. *Martindale – the extra pharmacopoeia*. London: The Pharmaceutical Press, 1993: 311–72.
79. Fritze J, Unsorg B, Lanczik M. Interaction between carbamazepine and fluvoxamine. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 84: 583–4.
80. Ereshefsky L. Pharmacokinetics and drug interactions: update for new antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 (suppl 11): 12–25.
81. Macphee GJA, Thompson GG, Mc Innes GT, Brodie MJ. Verapamil potentiates carbamazepine neurotoxicity: a clinically important inhibitory interaction. *Lancet* 1986; 1: 700–3.
82. Dursun SM, Mathew VM, Reveley MA. Toxic serotonin syndrome after fluoxetine plus carbamazepine. *Lancet* 1993; 342: 442–3.
83. Post RM, Uhde TW, Ballenger JC, Chatterji DC, Greene RF, Bunney WE. Carbamazepine and its 10,11-epoxide metabolite in plasma and CSF. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40: 673–6.
84. Post RM, Uhde TW. The use of carbamazepine in mania. In: Burrows GD, Norman TR, Davies B, eds. *Antimanics, anticonvulsants and other drugs in psychiatry*. Amsterdam: Elsevier, 1987: 50–79.
85. Waldmeier PC. Is there a common denominator for the antimanic effect of lithium and anticonvulsants? *Pharmacopsychiat* 1987; 20: 37–47.
86. Olphe HR, Schmutz M. Carbamazepine (Tegretol) in psychiatric indications: recent findings on its mechanisms of action. *Int Clin Psychopharmacol* 1990; 5: Suppl: 9–13.
87. Post RM, Rubinow DR, Uhde TW, Ballenger JC, Linnoila M. Dopaminergic effects of carbamazepine. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 392–6.
88. Faigle JW, Menge GP. Pharmacokinetic and metabolic features of oxcarbazepine and their clinical significance: comparison with carbamazepine. *Int Clin Psychopharmacol* 1990; 5: Suppl: 73–82.
89. Emrich HM. Studies with oxcarbazepine (Trileptal) in acute mania. *Int Clin Psychopharmacol* 1990; 5: Suppl: 83–8.
90. Wildgrube C. Case studies on prophylactic long-term effects of oxcarbazepine in recurrent affective disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1990; 5: Suppl: 89–94.

Prispelo 17. 11. 1997