

Duygudurum Düzenleyici İlaçlar

Yrd. Doç. Dr. Emrah SONGUR
GOÜ Tıp Fakültesi
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD

Duygudurum Düzenleyici İlaçlar

- **Lityum** (300 mg kapsül, 400 mg tb)
– Lithuril®
- **Karbamazepin** (200, 300, 400, 600 mg tb, %2 100 ml şurup)
– Karazepin®, Karbalex Retard®, Karbasif®, Karberol®, Tegretol®, Teril®
- **Valproik asit** (50, 150, 200, 300, 500 mg tb, 400 mg/4ml flakon)
– Convulex®, Depakin®, Depakin Chrono®, Navarin®, Valposim®
- **Lamotrijin** (5, 25, 50, 100, 200 mg çiğneme tablet)
– Ivensi®, Lamictal®, Latrigal®, Ladovin®, Pinral®
- **Topiramet** (25, 50, 100, 200 mg tb)
– As-Topiram®, Letop®, Noromat®, Topamax®, Topimol®, Xamate®
- **Gabapentin** (100, 300, 400, 600, 800 mg film tb/kapsül)
– As-Gabapen®, Eveptin®, Gabaset®, Gabateva®, Gabenyl®, Gabtin®,

Lityum

- Doğada çeşitli tuzları olan alkali metaller grubundan bir metaldir.
– 1800'ü yıllardan beri çeşitli endikasyonlarda kullanılmıştır. Örn. Artrit, gut, üriner taş tedavisi.
- Mani tedavisinde kullanımı Avustralya'lı doktor John Cade → ürenin toksik etkilerini incelerken deneklerde bilinç açıkken letarji olduğunu gözlemlemiştir.
– Li 1970'den bu yana mani tedavisinde kullanılıyor.

Lityum (Devam)

- Bipolar Affektif Bozukluktaki (BAB) mani nöbetlerinin akut tedavisi ve profilaksisinde kullanıldığı gibi BAB'ın depresif dönemlerinde etkili bir ajandır.
- Akut mani tedavisinde beklenen yanıt oranı %78'dir.
– Mikst atak geçiren, sık döngülü, komorbid madde bağımlılığı olan ve organitesisi olan hastalarda yanıt oranı düşer.
- Unipolar depresif bozukluk Li tedavisine yanıt verse de ilk seçenек antidepresan ilaçlar olmalıdır.
– Li unipolar depresyonda esas olarak güçlendirici tedavi olarak kullanılır.

Lityum

Etki Düzenneği

- Lityum "birçok kilide uyan küçük bir anahtara" benzetilir.
– Başta Na olmak üzere, K ve Ca gibi iyonlarla yer değiştirerek etki ederek,
– Nöron zarındaki Sodyum-potasyum adenozin trifosfataz (Na-KATPaz) taşıyıcısı aktivitesindeki bozukluğu düzelterek,
– Hücre zarını sodyum pompası, sodyum kanalı gibi yollarla geçerek serotonin, dopamin, asetilkolin, GABA ve nöropeptidleri etkileyerek
• Triptofanın hücre içine girişini ↑ → serotonerjik iletim ↑ → uzun süreli tedavide post sinaptik 5HT_{2A} ve 5HT_{2C} reseptörlerinde up-regulasyon (sayı ve duyarlılık ↑)

Lityum

Etki Düzenneği (Devam)

- İkincil haberci sistemini baskılayarak
 - Adenil siklazı etkileyerek → cAMP oluşumunu ↓
 - Protein kinaz C aktivitesini ↓
 - G proteinlerini ve bu proteinlerin hücre içindeki sinyal iletimini bozarak
- Etki ettiği düşünülmektedir.

Lityum (Devam)

- Uzun süreli Li profilaksisi BAB manik ve depresif dönemlerinin sıklığını, şiddetini ve süresini azaltır.
 - Profilaktik amaçla kullanılan dozlar akut tedavidekilerden düşüktür.
 - Manik nöbet tedavisi → Li düzeyi 0,8-1,2 mEq/l
 - Profilaksi tedavisi → Li kan düzeyi 0,6-0,9 mEq/l

Lityum (Devam)

- Lithuril® → 300 mg kapsül, 400 mg tb
- Tedaviye 600-900 mg/gün (2-3 kapsül) başlanır → Kan düzeyi takibiyle doz ayarlanır.
- İlaça başlandıktan ya da doz değiştirildikten 5 gün sonra son dozdan 12 saat sonra bakmak gerekir.
- Li kullananlarda belli aralıklarla;
 - Böbrek fonksiyon testleri (böbrek fonksiyonlarını bozabilir.)
 - Tam kan sayımı (benig, geçici granülositoz)
 - EKG (benign T dalgası düzleşmeleri ve tersleşmesi, sinüs disritmileri)
 - Tiroid fonksiyonları (her tür tiroid patolojisi)

Lityum Yan Etkiler

- Gastrointestinal sistem
 - Bulantı, kusma, ishal, iştah kaybı
 - Dozlar bölünerek verilir
- Ellerde titreme
 - Hastaların %50'sinde görülür
 - Tedavide β blokörler (propranolol) kullanılır
- Böbrek fonksiyonlarında bozulma, poliüri, polidipsi
 - Böbrekte antidiüretik hormonun etkisini inhibi eder → idrar hacmi ↑ (3 L/gün idrar)
 - Poliüri, polidipsi
 - Böbreklerin konsantrasyon özelliğini bozar

Lityum Yan Etkiler (Devam)

- Hipotiroidi
 - Tiroid fonksiyonlarında geçici hafif anormallikler beklenir.
 - Hormonun glanddan salınımını bozar.
 - Çoğu zaman klinik önemi yoktur. Sadece TSH ↑
 - Kadınlarda, tiroid antikoru olanlarda ve TRH'a TSH yanıtı fazla olanlarda hipotiroidi görülür.
 - Tedavide tiroid hormon replasmanı genelde yeterli.
 - Li tedavisinin kesilmesine gerek yoktur.

Lityum Yan Etkiler (Devam)

- Paratiroid disfonksiyonu
 - Li bağlı hiperparatiroidizm nedeniyle hiperkalsemi ve bağlantılı sırt ağrısı, kifoskolyoz, osteoporoz, HT, kardiyomegali ve böbrek fonksiyonlarında bozulma görülebilir.
 - Nörodavranışsal etkileri; anksiyete, saldırganlık, uyku bozukluğu, apati, psikoz, deliryum, demans ve nöbet

Lityum Yan Etkiler (Devam)

- Dermatolojik
 - Akne vulgaris, saç dökülmesi, psöriazis, deri döküntüleri
- Diğer
 - Sinüs nodunda fonksiyon bozukluğu, karbonhidrat metabolizmasında değişiklikler, kilo alımı, sıvı retansiyonu, bellek bozuklukları, spontanlığın kaybı, reaksiyon zamanında uzama, periferik nöropati, nöbet eşliğinde düşme

Lityum (Devam)

- Etkisi en erken 2 hafta sonra görülür.
 - Bu nedenle tedavinin başlangıcında belirtileri yatıştırmak için antipsikotik ilaçlar ve benzodiazepinler kullanılır.
- Profilaktik tedaviye 2. nöbetten sonra başlanır.
 - Arası süre olarak en açık olan nöbetler ilk 2 nöbetlerdir.
- Hastaların %15'inde Li kesilmesine bağlı direnç gelişir.
 - Li tedavisine başlamamak başlamaktan daha iyi olabilir.
 - Genç hastalar sıklıkla Li tedavisine kendiliğinden bırakır.
- Li tedavisini kesmenin iki endikasyonu;
 - Hamilelik ve yan etkiler
- Li tedavisi 1 ay içinde azaltılarak kesilir.

Lityum İntoksikasyon

- Li terapötik aralığı dar olan bir ilaçtır.
 - Toksik etkileri > 1,6 mEq/l olduğundan ortaya çıkabilir.
- Ölüme veya kalıcı nörolojik hasara neden olabilecek ciddi bir nörotoksik tablodur.
 - Kardiyovasküler, renal, GIS belirtileri görülür.
- Sebepleri;
 - Aşırı dozda alım (intihar amaçlı)
 - Azalmış atım (böbrek hastalığı, Na'dan fakir diyet, ilaç etkileşimi NSAİ, tiazid grubu diüretikler, antikonvülzanlar, ACE inhibitörleri)
 - Dehidrasyon

Lityum Doz aşımı belirtileri

Başlangıç	Zaman içinde	Sonuç
<ul style="list-style-type: none"> Konuşma bozukluğu Dizartri Ataksi Tremor Kusma İshal 	<ul style="list-style-type: none"> Bilinç bulanıklığı Nöromusküler iritabilite Fasikülasyonlar <ul style="list-style-type: none"> Myoklonus Distoni Derin tendon reflekslerinde artma Kas tonusunda artış Kol ve bacaklarda hipereksitasyon atakları Epileptik nöbetler 	<ul style="list-style-type: none"> Kome gelişimi Ölüm

Lityum İntoksikasyon – Tedavi

- Li vücuttan atılımına yöneliktir
 - Hafif vakalarda ilacın kesilmesi yeterli
 - Aşırı doz alım → gastrik lavaj (aktif karbon etkili değil)
 - Renal fonksiyonlar sağlamas → oral/IV hidrasyon
 - Ağır vakalarda → hemodiyaliz (tekrar etmek gerekebilir)
- Li kan seviyesi düşse de belirtiler devam edebilir.

Antikonvülzan ilaçlar

- Karbamazepin** (200, 300, 400, 600 mg tb, %2 100 ml şurup)
 - Karazepin®, Karbalex Retard®, Karbasif®, Karberol®, Tegretol®, Teril®
- Valproik asit** (50, 150, 200, 300, 500 mg tb, 400 mg/4ml flakon)
 - Convulex®, Depakin®, Depakin Chrono®, Navarin®, Valposim®
- Lamotrijin** (5, 25, 50, 100, 200 mg çiğneme tablet)
 - Ivensi®, Lamictal®, Latrigal®, Ladovin®, Pinral®
- Topiramamat** (25, 50, 100, 200 mg tb)
 - As-Topiram®, Letop®, Noromat®, Topamax®, Topimol®, Xamate®
- Gabapentin** (100, 300, 400, 600, 800 mg film tb/kapsül)
 - As-Gabapen®, Eveptin®, Gabaset®, Gabateva®, Gabenyl®, Gabtin®

Antikonvülzanlar

- Etki mekanizmaları temel olarak iyon kanalları ve GABA üzerindedir.
- Karbamazepin ve valproik asit BAB'da akut mani tedavisinde ve profilakside kullanılır.
- Karbamazepin ve valproik asitin tercih edildikleri durumlar;
 - Lityum tedavisine kötü yanıt
 - Hızlı döngü (yılıda 3-4 nöbet veya nöbetler arası çok kısa)
 - Mikst nöbetler

Duygudurum Düzenleyici İlaçlar Özellikler

	Li	Valproat	Karbamazepin
Kan düzeyi	0,8-1,2 mEq/l	45-125 µg/ml	4-12 µg/ml
Yarı ömür	24 saat	12-16 saat	24 saat (12 saat otoindüksiyondan sonra)
Başlama dozu	2 x 300 mg	3 x 250 mg	2 x 200 mg
Metabolizma	Renal	Hepatik	
Kontraendikasyon	Bozuk renal işlevler	Bozuk hepatic işlevler	

Karbamazepin

- Hepatik mikrozomal enzimleri indüklediğinden ilaç etkileşimi sık ve önemlidir.
 - Oral kontraseptifler, barbitüratlar, antidepresanlar ve antipsikotikler dahil birçok ilacın eliminasyonunu artırır → kan düzeyi ↓
- Kendi plazma konsantrasyonunu otoindüksiyonla azaltır.
- Birçok ilaç karbamazepinle etkileşerek kan seviyesini artırabilir.

Antikonvülzanlar Yan etkiler - Karbamazepin

- Nörolojik
 - Baş dönmesi, sedasyon, ataksi ve diplopi
- Lökopeni (%1-2 hastada, nadiren agranülositoz)
- Karaciğer enzim düzeylerinde yükselme
- Antikolinerjik yan etkiler
- Deri döküntüleri
- Diğer;
 - Pankreatit, renal komplikasyonlar (yetmezlik, hematüri, proteinüri vb.)

Antikonvülzanlar Yan etkiler – Valproik asit

- Sıklıkla;
 - GIS iritasyonu
 - Yemeklerden sonra alım önerilir
 - H2 reseptör antagonistleriyle beraber kullanılabilir.
 - Bulantı, sedasyon, tremor, kilo alımı, saç dökülmesi
- Daha az olarak;
 - Kusma, ishal, ataksi, dizartri, hepatic transaminazlarda yükselme
- Nadiren;
 - Fatal hepatoroksisite, trombosit fonksiyon bozukluğu, trombositopeni, hemorajik pankreatit

Antikonvülzanlar Aşırı alım

- Karbamazepin;
 - Öncelikle nörolojik belirtiler; diplopi, dizartri, ataksi, vertigo, nistagmus, hipofleksi, hiperfleksi, koma
 - Diğer: nöbetler, solunum depresyonu, hipotermi, kardiyak iletim sorunları, oral diskineziler
- Valproik asit;
 - Koma ve ölüm bildirilmiştir.

Duygudurum Düzenleyicileri Kullanım

	Li	Valproat	Karbamazepin
İlk 2 ay	• 1-2 haftada bir kan düzeyi	• 1-2 haftada bir kan düzeyi • Ayda bir CBC ve KCFT	• 2 haftada bir kan düzeyi • 1-2 haftada bir CBC • Ayda bir KCFT
Uzun süreli	• 3-6 ayda bir kan düzeyi • 6-12 ayda bir TFT, BFT ve EKG	• 3-6 ayda bir kan düzeyi • 6-12 ayda bir CBC, KCFT	• 3-6 ayda bir kan düzeyi • İlk 6 ay; ayda bir, daha sonra 6-12 ayda bir CBC • 6-12 ayda bir KCFT

Lamotrijin

- **Lamotrijin** (5, 25, 50, 100, 200 mg çiğneme tablet)
 - Ivensi®, Lamictal®, Latrigal®, Ladovin®, Pinral®
- Hem manik hem de depresif nöbetlerde kullanılır.
- Güçlü antidepresan etkisi vardır.
- Hepatotoksisite, kilo alımı veya sedasyona neden olmaz.
- Genelde 25 mg/gün başlanır → her hafta 25 mg'lık artışlar.
 - Valproat alan hastalarda doz yarıya inilmeli.
 - Karbamazepin alanlarda doz iki katına çıkarılmalı.

Lamotrijin (Devam)

- Hastaların %5'inde makülopapüller döküntü ortaya çıkar
 - Genelde tedavinin ilk 4 haftada ortaya çıkar.
- Hastaların %0,1'inde Stevens Johnson Sendromu'na sebep olabilir.
 - Yavaş titrasyon bu yan etki sebebiyle yapılır.

Topiramamat

- Hipoglisemik bir ajan olarak geliştirilmiş ama sonradan antikonvülzan etkileri olduğu anlaşılmıştır.
- Etki düzeneği;
 - Voltaj bağımlı Na kanalı blokajı
 - GABAA reseptörlerini olumlu olarak modüle etme → GABAerjik aktivite ↑
 - Glutamat reseptör alt tiplerinin reseptör aktivitesini antagonize etme
 - AMPA ve kainat reseptörlerini engeller → anti-glutamaterjik etki

Topiramamat (Devam)

- Hızlı emilir, besinlerden etkilenmez
- Akut manide 25 mg/gün başlanır → her gün 25-50 mg arttırılır → ortalama 300 mg/gün (gerekirse 400 mg)
- Doz aşımı:
 - Derhal mide yıkanmalı ya da kusturma ile ilaç çıkarılmaya çalışılmalıdır.
 - Ağır durumlarda → diyaliz

Gabapentin

- Mani tedavisinde etkin bir ilaç değildir.
- Yapısal olarak GABA'ya benzer → GABA analogu bir aminoasittir.
- Etki düzeneği;
 - GABA iletimini güçlendirir.
 - Glutamat yapımını baskılar
 - Plazma serotoninini artırır
 - Sodyum kanalları üzerinde doğrudan blokaj yapmadan inhibe edici etki gösterir.

Gabapentin

- Kanda büyük ölçüde proteine bağlanmaz.
 - > 1200 mg dozlarda emilimi kötü
- Yarı ömür: 6 saat. Plazmada kararlı durum konsantrasyonuna 2-3 günde ulaşır.
 - Metaboliti yok
- Böbreklerden atılır.
 - Böbrek yetmezliğinde doz azaltılır.
- Dozlama;
 - Günlük doz 3'e bölünerek verilir.
 - 300 mg/gün başlanır → 3-4 günde bir doz arttırılır → 1200 mg/gün'e kadar çıkarılır.