

HANGULATSTABILIZÁLÓ ANTIEPILEPTIKUS SZEREK: MIRE JÓK AZ EPILEPSZIÁBAN SZERZETT TAPASZTALATOK?*

Rajna Péter

Semmelweis Egyetem, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Budapest

A szerző a hangulatstabilizáló potenciállal rendelkező antiepileptikumok pszichiátriai alkalmazásának gyakorlatát tekinti át. Azt a kérdéskört vizsgálja, hogy a vonatkozó molekulákkal szerzett „epileptológiai” tapasztalatok hogyan ültethetők át az affektív zavarok kezelési gyakorlatába. Röviden kitér a hatásmechanizmusokban rejlő információk és a görcsgátló hatás ellentmondásosságára és esetleges jelentőségére a gyógyszerválasztás során. A szerző véleménye szerint alulbecsült a farmakokinetikai mutatók klinikai jelentősége a pszichiátriai alkalmazás során. Ezért – a szakirodalomban először – részletesen összefoglalja a hangulatstabilizáció céljából beállított antiepileptikumok szérumszintmérésének klinikai javallatát. Ezeknek a szereknek az epilepsziákban történő több évtizedes alkalmazása számos hasznosítható gyakorlati ismeretet kínál az adagolás, a gyógyszer fel- le építés, valamint a gyógyszerelváltás hatékony kivitelezéséhez. Részletesen bemutatja az eddig megismert gyógyszerkölcsonhatásokat a hatástani csoport egyéb képviselőivel, illetve a leggyakoribb szokásosan alkalmazott gyógyszerekkel. Mint minden tartós kezelésnél, a hangulatstabilizációban is a beteg együttműködésének egyik legfontosabb feltétele a hiányzó vagy legalább vállalható mellékhatás-megjelenés. Ezért az összefoglalóban részletesen kitért a szerző az egyes molekulák gyakoribb, illetve „specifikus” mellékhatásaira is. A relatív terápiás potenciál fogalmának használatával hangsúlyozza, hogy a sikeres kezelés általában kompromisszum az elérhető legerősebb terápiás hatás és az elérhető leggyengébb mellékhatás párosításával. A gyógyszerelés szabályai jelentősen változhatnak egyes speciális populációkban, mint például terhességben, elhízás esetén vagy komorbid állapotokban, illetve politerápia mellett. Az antiepileptikus molekulák csoportjában önmagában is hiányosak a tapasztalatok: a hagyományos molekulák között a karbamazepinről és a valproátról, az újabbak közül a lamotriginről több és kedvezőbb adattal rendelkezünk, az egyéb új generációs szerek hangulatstabilizáló tulajdonságairól lényegesen kevesebbet tudunk. További alap- és klinikai kutatások szükségesek ahhoz, hogy a hangulatstabilizáló antiepileptikumok elfoglalják méltó helyüket a farmakoterápiás palettán, és a bipoláris affektív zavarok krónikus, nemegyszer élethosszig tartó kezelése során egyénre szabott, bizonyítékon alapuló, nagy relatív terápiás potenciállal rendelkező hatékony kombinációkat határozzunk meg.

Kulcsszavak: antiepileptikumok, hangulatstabilizálók, farmakokinetika, szérumszintmérés, gyógyszerkölcsonhatás, mellékhatás

ANTIEPILEPTIC DRUGS AS MOOD STABILIZERS: WHAT DID WE LEARN FROM THE EPILEPTOLOGY?

Peter Rajna, MD

Ideggyogy Sz 2008;61(9–10):305–316.

Author summarizes the practical aspects of psychiatric application of mood stabilizing antiepileptic drugs. He observes how to transfer experiences taken from the “epileptological” practice into the psychiatric care of bipolar patients. He shortly demonstrates the relevant information on the mechanisms of action, controversies and possible clinical effects influenced by the seizure inhibiting effect of the concerning molecules. By the opinion of the author the clinical importance of pharmacokinetic parameters are underestimated in the psychiatric practice. Therefore – as an original approach in the literature – he summarizes the detailed clinical indications of serum level measurements of antiepileptic drugs applied in psychiatry as mood stabilizers. The therapeutic experiences in epilepsy added a lot of practices for the most effective dosing, building, tapering and exchange of the mood stabilizer antiepileptics. Drug interactions (appear among the psychotropic drugs or with the commonly used medicines). As in any chronic therapies the main condition of patient's compliance is the lacking or very mild presence of the applied therapy. The paper discusses the most frequently occurring and drug-specific side effects in table forms. Using the term of “relative therapeutic potential” the need of balance between the efficacy (influenced by the choice and dosing) and the tolerance are pointed. Rules of application can change significantly in special populations like in pregnancy, obesity, chronic diseases or in chronic comorbide states and in case of polytherapy. As for the special therapeutic effects, the experiences are not completed even in group of antiepileptics: we have larger and more favorable knowledge on the traditional drugs (carbamazepine and valproates) and on lamotrigine (from the newer generation) but promising but not enough information exists on the newest antiepileptic molecules. Further targeted studies are needed for the identification and positioning of antiepileptic drugs in the palette of mood stabilizing pharmacotherapy and for the definition of evidence based, individually tailored and lifelong applied highly effective combinations of the mood stabilizing pharmacotherapy containing antiepileptic agents.

Keywords: antiepileptic drugs, mood stabilizers, pharmacokinetics, serum level, drug interactions, side effects

*A Richter Gedeon Nyrt. felkérésére készült összefoglaló tanulmány.

Érkezett: 2008. augusztus 19. Elfogadva: szeptember 3.

www.lam.hu

Noha fejlesztői a karbamazepint mint ciklusos molekulát, eredetileg antidepresszívumként képzelték el, a 60-as évek elején mégis kiváló antiepileptikus rohamvédő hatását igazolták először. Az antiepileptikumok indikációs palettájának az affektív zavarok irányába történő kiszélesedésének izgalmas korszaka azonban ezután még közel harminc évet váratott magára. A lítiumrezisztens, illetve a kezelést nem toleráló betegek viszonylag nagy száma miatt a klinikai kutatók új utakat kerestek a hangulatstabilizációra, pontosabban az affektív zavarok mindkét pólusának prevenciójára, sikerrel. A korszerű antiepileptikumok között egyre többről sikerült bebizonyítani, hogy a lítiummal egyenrangú, bizonyos populációkban esetleg hatékonyabb hangulatstabilizáló hatással rendelkeznek. Ezen túlmenően pedig a lítiummal nem kezelhető betegek rendszerint jobban tolerálják ezeket a szereket. Mára már négy antiepileptikum-molekula (karbamazepin, lamotrigin, oxkarbamazepin és valproinsav) indikációja kiterjed a hangulat stabilizációjára, és további négy esetében (gabapentin, levetiracetam, topiramát és zonisamid) is biztató eredményeket közöltek.

A fenti gyógyszerek epilepsziaterápiában történt alkalmazása több évtizedes *előzetes* tapasztalatot eredményezett. Az „epileptológusok” esetenként komoly nehézségekkel küzdöttek meg a szerek rutinszerű alkalmazása során, mire a részletekben rejtőző „ördögöt” felismerték. A nagyszámú epilepsziás beteget kezelő neurológusok számára egyébként az affektív tünetek egyáltalán nem idegenek, hiszen az epilepszia és a depresszió komorbiditása messze meghaladja az egyéb krónikus betegségekben szenvedőket. (A téma összefoglalása nemrég jelent meg ebben a lapban¹.)

Cikkemben egyrészt megkíséreltem közreadni mindazokat az alkalmazási tapasztalatokat a pszichiáterek számára, amelyeket a (gyors fejlődés miatt csupán a 2003 óta megjelent) szakirodalom áttekintésével és a neuropszichiátria határterületén végzett saját, több évtizedes klinikai munkám során szereztem. Ezt annál inkább fontosnak tartom, mivel az antiepileptikumok egy részének felírása ma már nem epilepsziajavallattal, hanem affektív kórképekben (például a Richter cég lamotrigintartalmú készítményének hazai felírása mára már 75%-ban hangulatstabilizálóként és csak 25%-ban történik antiepileptikumként²), fájdalomszindrómákban (Dá-

niában például az összes antiepileptikum 8,4, illetve 11,2%-ban³), illetve migrénben és alkohol-drog függőség kezelése során történik. Másrészt pedig igyekszem összefoglalni a szerek egyes tulajdonságaival és mellékhatásaival kapcsolatosan az epilepszia kezelése során keletkezett ismereteket, amelyek megkönnyíthetik a hangulatstabilizációként történő optimális alkalmazását is. Nem tévesztem azonban szem elől azt az alapvető különbséget, hogy az adott molekulát hangulatstabilizálóként, tehát más kórképekben, más betegeken és más szakorvosi „kulturában” alkalmazzák.

Az áttekintés aktualitását továbbá az is alátámasztja, hogy erősödik a bipoláris affektív zavarok iránti érdeklődés, a téma szakirodalma az utóbbi években rohamosan nő⁴, illetve egyre újabb gyógyszerhatástani csoportokban (például újabb antidepresszívumok, illetve elsősorban a pediátriai populációban az új generációs antipszichotikumok⁵ között) vetődik fel egyes molekulák hangulatstabilizáció tulajdonsága.

Tanulmányom tehát elsősorban antiepileptikumokat alkalmazó pszichiáterek számára készült. Ezért terjedelmi okok és az „alpműfaj” eltérése miatt a cikkem irodalomjegyzékében tételesen nem idézem azt a nagyszámú, kifejezetten epilepsziával kapcsolatos közlést, amelyek adatait felhasználtam, illetve klinikai üzeneteit az affektív zavarok ellátására adaptáltam. Az antiepileptikumok alapadatait, táblázataim mutatóit illetően a legfrissebb magyar nyelvű egyetemi kézikönyv vonatkozó fejezetére támaszkodtam⁶.

Mit üzen a klinikus elmeorvosok számára az antiepileptikumok hatásmechanizmusainak elemzése?

A hangulatstabilizáló szerek hatásmódja egészében ma sem teljesen tisztázott. Mivel elvben a bipoláris zavar klinikailag az affektív működésekként felelős agyi hálózatok kóros túl- és alulműködésének fokozott kockázatát egyaránt magában rejt, a preventív szerektől elsősorban a nagy gátló- és serkentőrendszerek kilengéseinek csillapítása várható el. A közlemények adatai alapján nem lehet egységes hangulatstabilizáló hatásmódról beszélni. A lítium, a lamotrigin és a karbamazepin, azaz a legkiterjedtebben vizsgált gyógyszerek igazolt ha-

tásmódjait illetően sem a GABA-, sem az NMDA-receptorokra (azok aktivitására, anyagcseréjére, illetve génexpressziójára) gyakorolt hatás nem egyirányú. (Ezek az eltérések viszont esetleg a szerek javallatának specifikus különbségeit alapozhatják meg.) Az eddigiekben igazolt hatásmódokat nemrégiben megjelent közleményben részletesen tárgyalják⁷.

Az epilepsziás rohamnak közvetlen hatása van az affektív egyensúlyra. Gondoljunk csak az elektrokonzulzív kezelésre. Valószínű összefüggés van a nem rohammentes epilepsziások rohamállapota és hangulati érzékenysége között is. Igen nagy a depresszió előfordulása az epilepszia mindennapi járóbeteg-ellátásában is. Élethossz-prevalenciáját 6–30% közé teszik, a tercier epilepszia-központokban – ahol a betegpopuláció az átlagosnál mindig súlyosabb – előfordulása az 50%-ot is elérheti⁸.

Elgondolkodtató tehát – és további alapkutatások témájául szolgálhatna – maga az alaptézis is: hogyan kapcsolható össze az epilepsziás roham és a depresszió nagy komorbiditása, valamint antidepresszív potenciálja? Összefügghet-e ezzel egyes antiepileptikumok hangulatstabilizáló hatása?

Az **1. táblázatban** az antiepileptikumok legfőbb hatásmechanizmusait tüntettem fel összefoglalóan

az epilepsziamodelleken történt alkalmazások alapján. (Emlékeztetőül a lítium hatásmódját is jeleztem.) Megállapítható, hogy *ezek a mechanizmusok önmagukban nem magyarázzák a hangulatstabilizáló hatást*. A hangulatstabilizáló szerként alkalmazott antiepileptikumok ugyanis két kivétellel a hagyományos nátriumioncsatorna-blokkolók közé tartoznak (6/8). Közülük három T-típusú kalciumioncsatorna-blokkoló is, kettő NMDA-antagonista, egynek a hatásmódja pedig eltér az összes többi molekulától (szinaptikus vesiculamodulátor). Ugyanakkor azt láthatjuk, hogy más, hangulatstabilizáló hatással nem rendelkező antiepileptikum hatásmódja is sokszor megegyező.

Összefoglalva megállapítható, hogy a hangulatstabilizáló hatással is rendelkező antiepileptikumok csoportjának a többiekéhez képest nincsen specifikus hatásmódja. A leginkább közös mechanizmus, az ioncsatornákra vonatkozó hatás, amely végeredményben a neuronális excitabilitást modulálja, biztosan szerepet játszhat az affektív működések egyensúlyának biztosításában⁹. Emellett azonban további kiegészítő hatásmódokat is fel kell tételezni, amelyek feltehetően módosítják az affektív működések speciális hálózataiban a jelátvitelt (például a glikogén szintáz-kináz-3 gátlása útján¹⁰).

1. táblázat. A lítium és az antiepileptikus molekulák hatásmódja*. (A 6. és 7. irodalom után módosítva)

Hatásmód Gyógyszer	Na ⁺ -ioncsatorna-blokkoló	GABA _A -receptor-agonista	T típusú Ca ⁺⁺ -ioncsatorna-blokkoló	NMDA-receptor-moduláció	Szinaptikus vesiculum exocytosis modulátor
Lítium-karbonát		X		X ¹	
Karbamazepin	X				
Gabapentin	X			X ² (?)	
Lamotrigin	X		X	X ²	
Levetiracetam					X
Oxkarbazepin	X				
Topiramát	X	X (?)	X		
Zonisamid					
Valprionsav és sói	X	X	X		
Ethosuximid		X			
Felbamát	X		X	X ²	
Klobazam	X	X			
Klonazepam	X	X			
Nitrazepam	X	X			
Phenitoin	X				
Phenobarbital	X	X			
Primidon	X	X			
Szultiam	X				
Tiagabin	X				
Vigabatrin		X			

*Csak a közvetlen módszerekkel igazolt hatásmódokat tüntettük fel.

¹ = agonista

² = antagonist

– = nincsen adat

2. táblázat. A hangulatstabilizáló antiepileptikumok terápiás szérumszint-sávjai

Hatóanyag	Terápiás szérumszint	DDD mg (felnőtt)	DDD mg/kg (gyermek)	Felezési idő (óra)	Terápiás szint kialakulása* (nap)
Gabapentin	!?!	900–2400	10–35	5–7	2–4
Karbamazepin	6–12 µg/ml	800–2000	10–30	18–60	5–12
Oxkarbazepin	!?!	600–2400	20–46	8–10	3–5
Lamotrigin	3–15 mg/ml	100–500	2–8	20–35	4–8
Levetiracetam	?!?	1500–3000	25–50	5–7	2–5
Tiagabin	!?!	25–55	???	5–8	3–5
Topiramat	!?!	200–400	5–9	18–23	4–8
Valproinsav	40–100 µg/ml	800–2000	20–40	9–16	3–5
Zonisamid	!?!	100–400	???	63–69	14–21

DDD (defined daily dose) = a gyógyszer hivatalosan ajánlott átlagos napi adagja (lásd még a szövegben)

!?! = a szérumszint és a terápiás hatás összefüggése jelenleg nem igazolt

???

* a kívánt napi dózis elérése után

A pszichiátriai alkalmazás során van-e jelentősége a hangulatstabilizáló antiepileptikum „görcsgátló” hatásának?

Egyes esetekben feltétlenül. Talán nem eléggé közismert a szakmában, hogy *bipoláris affektív zavarokban fokozott az (alkalmi) epilepsziás tünetek kockázata*. Ennek háttérében genetikai adottságok mellett több epileptogén tényező, illetve ezek kombinációja állhat. A rohamkockázat meghatározását az is nehezíti, hogy a betegek többsége nem gyógyszermentes. Az epidemiológiai vizsgálatok számszerű eredményei ezért jelentősen szóródnak. A válogatás nélküli populációban előforduló rohamkockázatot 0,07-0,08%-nak tekintve a többnyire jelentős statisztikai hiányosságokkal rendelkező vizsgálatok adatai szerint az antidepresszívumot (is) szedők esetében 2-50-szeres is lehet.

Epileptogén hatású lehet az affektív betegség néhány tünete is, mindenekelőtt a mindkét fázisban változó erősséggel, de kötelezően megjelenő insomniaszindróma. Az alvászavar (epileptogenicitásának csökkenő sorrendjében) magában foglalja a megnyúlt elalvási latenciát, a megrövidült alvástartamot (korai ébredés), az alvás töredezettségét (gyakori éjszakai ébredések) és az alvás szubjektív pihentető pozitív élményének elmaradását.

Különösen akkor érdemes akár elsőként hangulatstabilizáló antiepileptikumot választani, ha az alkalmi epilepsziás tünet kivizsgálása során az EEG-n epileptiform minta jelentkezik (amely nem törvényszerűen jelent komorbid epilepsziabetegséget)¹¹.

A szakirodalomban nem zárták le azt a vitát, amely az affektív zavarokban alkalmazott pszicho-

trop gyógyszerek esetleges közvetlen epileptogén hatását firtatja. A lítium esetében ez nem igazolt, azonban már beszámoltak az antipszichotikumok és egyes antidepresszívumok alkalmi epilepsziás rohamprovokáló hatásáról. Különösen nagyobb terápiás dózisok mellett a tri- és tetraciklusos szerek, a mianserin, valamint a bupropion szedése válthat ki szubklinikus görcskészséget¹².

Mire használhatóak az affektív betegek kezelésében az antiepileptikumok farmakokinetikai és terápiás dózistartományaira vonatkozó adatok?

Kevés olyan gyógyszerrel rendelkezünk, amely szérumkoncentrációjának alakulása arányos a szer agyszöveti eloszlásával, ezáltal a szérumban terápiás koncentrációs ablakot lehet meghatározni. A lítium mellékhatásai, illetve esetleges toxikus hatása is éppen a rendszeres gyógyszer szintméréssel előzhető meg. Nos, a hangulatstabilizáló antiepileptikumok között is több molekula vérszintje alkalmas a terápiás hatás és a mellékhatás-kockázat becslésére. A terápiás szérumszinttartományokat a **2. táblázatban** tüntettem fel.

A lítiumvérszint-ellenőrzés szabályai ismertek, részletezésükre nem térek ki (vö. a szakmai irányelvvel¹³).

Tulajdonképpen *mire is jó a szérumszintmérés?* Hiszen a beteg mind a klinikai eredményről, mind a mellékhatásokról be tud (és be is fog) számolni, illetve ezeket fizikális vagy pszichometriai vizsgálatokkal is lehet követni. Az epilepsziás betegek körében szerzett tapasztalatok igazolták, hogy a kezelt

3. táblázat. Az antiepileptikum-szérumszint mérésének javallata hangulatstabilizálóként történő alkalmazás során

A kezelés beállítása és módosítása során		Mintavételezés
Javallat		
A hangulatstabilizáló kezelés beállításakor az egyensúlyi állapot elérése utáni időszakban a fenntartó dózis meghatározására		MIN, esetleg SZSZ
A célzott antiepileptikum(ok) szokásos adagolása mellett terápiás sikertelenség esetén (egyéni metabolikus variációk, interakció kiszűrése, kivételesen nem megfelelő együttműködés igazolása)		MIN, esetleg SZSZ
Nem egyértelmű, gyógyszer-intolerancia, interakció vagy kumuláció gyanúját keltő mellékhatás esetén		MAX, esetleg SZSZ
Farmakokinetikai szempontból jelentős speciális populációkban		Mintavételezés
Speciális populáció	Kinetikai változás	
Csecsemő- és kisgyermekkor	A szérumcsúcscsök kialakulása gyorsabb, interakciók gyakoribbak, lebomlás lassabb (a felezési idő nő)	MAX, esetleg MIN
Időskor	A kiürülés sebessége csökken (diuresis csökkent), a szabad gyógyszerfrakció magasabb (hypalbuminaemia), interakciók gyakoribbak	MIN, esetleg SZSZ
Terhesség	A szérumcsúcscsök a terhesség II. felében csökken	MIN, esetleg SZSZ
Egyéb betegségek	A gyógyszerfelszívódás csökkenhet, a lebontás csökkenhet vagy fokozódhat, kiválasztás csökkenthet	MIN/MAX, esetleg SZSZ
Jelentős ($\pm 15\%$) testsúlyváltozás, fekvő betegek	A szérumcsúcscsök csökken, szabad gyógyszerfrakció változhat (\pm)	MIN
Politerápia	Ismert és tisztázatlan interakciók igazolása	MIN/MAX
Rapid ciklusú betegségek, napszakhoz kötött tünetek	Egyenetlen kinetikai görbe igazolása	DPR

MIN = mintavétel a reggeli gyógyszerbevétel előtt (a szérumcsúcscsök minimális értékének a meghatározása)

MAX = mintavétel a gyógyszerbevétel után 1-2 órával (a szérumcsúcscsök maximális értékének meghatározása)

SZSZ = az adott molekula, illetve az aktív metabolitok szabad (hatékony) frakciójának meghatározása

DPR = diurnális szérumcsúcscsökprofil: a gyógyszerbevétel után 1-2 (felszívódási csúcscsök – MAX), 4 és 8 (MIN) órával levett vérmintából mért értékek

populáció mintegy 5-10%-ában a gyógyszerek kinetikája eltérő: felgyorsult vagy éppen lassult. Ezeket a betegeket nevezzük *gyors vagy lassú metabolizálóknak*. A gyakorlatban ez azt jelenti, hogy az adott szer lehet hatékony az ő esetükben is, de nem a szokásos dózisban. Az eltérő metabolizmus igazolása és az ennek megfelelő individuális gyógyszeradagolás sok esetben vezethet eredményre, illetve segíthet elkerülni a politerápiát és a felesleges gyógyszerátvitelét. A **3. táblázatban** az antiepileptikum-szérumszint mérésének javallatát mutatom be – a bipoláris betegeken történő alkalmazásra adaptálva. (Hasonló összefoglaló ajánlással nem találkozottam a szakirodalomban.)

A kinetikai mutatók további nagy jelentőségű klinikai következménye a *terápiás hatás kialakulásának ideje*. A terápiás szérumcsúcscsök eléréséhez az „öt felezési idő szabályát” kell figyelembe venni: a gyógyszerbevétel és -bontás dinamikus egyensúlyi állapota (az úgynevezett steady state állapot) ugyanis ezt követően jön létre, a klinikai hatás pedig sokszor csak ez után. A molekulák felezési és a klinikai hatás megjelenésének idejét a **2. táblázat** utolsó oszlopaiban adtam meg.

A hangulatstabilizáló antiepileptikumok adagolásának tapasztalatai

Talán nem haszontalan, ha röviden áttekintjük az antiepileptikumok adagolásának klinikai fejlődését. A gyógyszer fejlesztéséhez tartozó vizsgálatok humán fázisának egyik legfontosabb feladata a terápiás-toxikus ablak meghatározása. Ennek eredményeként jönnek létre az új szer első adagolási szabályai: a kezdő és fenntartó adag, a gyógyszer fel- és leépítésének legbiztonságosabb módja, valamint az egyes életkori és egyéb speciális populációkban történő alkalmazás formája (részletesebben lásd később). Az adagolás hivatalos alapadata a szer ajánlott napi adagja teljesen átlagos körülmények között, a DDD (defined daily dose – amely valójában a statisztikai eredmények alapján számított *medián*) érték. Az antiepileptikumok alkalmazását egyszerűsíti, hogy hangulatstabilizáló indikáció mellett DDD-jük nem változik. A **2. táblázat** második és harmadik számszlopában ezeket az értékeket is feltüntettem.

A DDD azonban csak átlagos paraméterek mel-

lett jelent optimális adagolást. Amint előzőleg már említettem, lassú vagy gyors metabolizmus esetén a napi dózist csökkenteni, illetve emelni szükséges. (A speciális populációkban történő adagolás szabályait lásd lejjebb.) Célzott vizsgálatok szükségese a hangulatstabilizáló szerek esetén a kezdő és fenntartó adag esetleges különbségének tisztázására. A lítium esetén a terápiás szint beállítása után ennek fenntartására törekszünk. Az antiepileptikumokat epilepsziában alkalmazva sokszor a rohamok teljes gátlásához a terápiás sáv felső tartományát célozzuk meg, majd a kívánatos állapot elérése után óvatos dóziscsökkentést hajtunk végre. (A terápiás sávon belül!)

A hangulatstabilizáló antiepileptikum beállítása a beteg nyugodt életperiódusában történik, és sokkal eredményesebb a beállítás, ha megadjuk az orvosi konzultáció folyamatos lehetőségét. (Sokszor ötperces telefonbeszélgetés elegendő a beteg első tapasztalatainak értékelésére.)

Szinte kivétel nélkül fokozatos dózisémelést alkalmazunk. Egyes szerek (például gabapentin, levetiracetam, valproát) adagja bátrabban emelhető, másoknál a lassabb és több lépcsőben történő emeléssel kerülhetjük el a kezdeti mellékhatásokat. A dózisémelések meghatározásához is az „öt felezési idő törvénye” (lásd feljebb) az irányadó. Az óvatosság amiatt is szükséges, hogy kiszűrjessük az eltérő metabolizmusú betegeket. Különösen fontos a körülmények és a beállításkor abban az esetben (a gyakorlatban a betegek többségénél), ha a beteg politerápiában részesül. Ilyenkor ugyanis gyógyszerközösíthatással is számolnunk kell, amely rendkívül széles individuális variabilitást mutat (lásd később).

„MEGSZOKTA A SZERVEZETEM A GYÓGYSZERT”

Az antiepileptikumok tartósabb alkalmazásakor a betegek nemegyszer hatáscsökkenésről vagy -vesztésről számolnak be. „Megszokta a szervezetem a gyógyszert” – mondják. Valóban, azonos dózis és jó beteg-együttműködés mellett egyes antiepileptikumok esetén a szérumszintek a későbbi mérések során csökkentek. A vizsgálatok során tisztázták, hogy ezekben az esetekben a tartósabb alkalmazás során fokozódott a gyógyszer metabolizációja (főleg a hepatikus enzimindukció következtében). Ezt a jelenséget *autoindukciónak* nevezzük. Autoindukciós folyamattal a hangulatstabilizáló antiepileptikumok között a karbamazepin, oxkarbazepin és kifsokban a valproát esetében számolhatunk, tehát használatuk mellett kialakult relapsus esetén a dózis 10-25%-os emelésével visszaállíthatjuk a megfelelő terápiás hatást. Az enzimindukciót ezen a módon elvileg „szaturálhatjuk”, azaz további adagemelésre nincs már szükség.

A hangulatstabilizáló antiepileptikumok mellékhatásprofiljával szerzett tapasztalatok

Az antiepileptikumok túlnyomó többségének mellékhatásait rohamvédő szerként történő alkalmazás esetén ma már szinte teljes mértékben ismerjük. Annak ellenére, hogy az alkalmazás módja és tartalma, valamint a dózisos nagyjából megegyeznek, a hangulatstabilizáló kezelés során óvatosságot igényel az „epileptológiai” tapasztalatok automatikus átvétele. Egyrészt azért, mert a patológiás zavar, az alapbetegség klinikuma és zajlása, valamint a komorbid állapotok kockázata eltérő természetű, másrészt pedig amiatt, hogy az affektív zavarokban, illetve epilepsziában alkalmazott farmako- és egyéb terápiák elemei eltérők.

Mind az epilepszia, mind a bipoláris affektív zavarok kezelésekor több szempontból kell értékelni a mellékhatások kockázatát. A gyógyszer beállításának időszakában döntő jelentőségű, hogy a beteg jól tolerálja a szert. Ebben a vonatkozásban fontos tudni, hogy a szervezet az első gyógyszerbevitel utáni reakciója nem azonos a krónikus szedés során esetleg kialakuló mellékhatásokkal. Erre az „első találkozásra” (úgynevezett „first pass effect”) tehát a beteget alaposan fel kell készíteni.

A klinikai „epileptológia” izgalmas kérdése a tünetek súlyosbodásának az esetleges kockázata (azaz annak a lehetőségnek a vizsgálata, hogy az antiepileptikum képes-e a rohamállapotot rontani). Egyre több bizonyíték gyűlik össze arról, hogy egyes antiepileptikumok képesek felerősíteni bizonyos rohamjelenségeket. Vajon a hangulatstabilizáló szerek előidézhetik-e az affektív tünetek erősödését? Erről a hangulatstabilizáló kezelések kapcsán még nincsenek adatok. Egyelőre csak annyi bizonyos, hogy a kezelés során jelentkezhetnek olyan (mellék)hatások, amelyek klinikailag nem különíthetők el a betegség tüneteitől¹⁴.

A hangulatstabilizáló antiepileptikumok mellékhatását két táblázat összegzi. A **4.a táblázat** a naturalisztikus elemzések adatait foglalja össze. Itt a követéses vizsgálatok összesített eredményeit mutatom be az igazoltan gyakrabban (>5%) előforduló általános mellékhatásokról. A **4.b táblázatban** pedig az egyes molekulákra legjellemzőbb, „gyógyszerspecifikus” mellékhatások láthatóak, viszonylagos kockázatuk megjelölésével.

„NEM BÍROM SZEDNI A GYÓGYSZERT”

Az epilepsziás betegekkel (és hozzátartozóikkal is) sokszor nehéz elfogadtatni az antiepileptikum-terápia fontosságát, a tartós, esetleg életre szóló tar-

tamot. A hangulatstabilizáló kezelés szükségességének elismertetése hasonlóan komoly orvosi feladat. A betegek első lelki-érzelmi reakciója többnyire negatív-elhárító, amely pszichológiai szempontból jól érthető: 1. Prevenzióról van szó, amelynek eredménye csak a jövőben ítéhető meg. 2. Az aktuális terápiához hozzáadott hangulatstabilizáló növeli a kombináció elemszámát. 3. Az új gyógyszer szedésének (jó esetben) semmilyen szubjektív hatása nincs („Olyan, mintha nem is szedném.”), ezért fokozott a nem megfelelő együttműködés esélye.

Fentiek miatt a betegek sokszor nem tudatos ellenállást fejtenek ki az újonnan bevezetett (hangulatstabilizáló antiepileptikum) terápiával szemben. Az egyik leggyakoribb elutasítási forma közvetett, és ezért nehezen felismerhető. Nem más, mint a mellékhatások szinte azonnali megjelenése (rendszerint a beteg-tájé-

4.a táblázat. A hangulatstabilizáló antiepileptikumok mellékhatásprofilja: statisztikailag igazolt „gyógyszerspecifikus” mellékhatások

Vizsgálat (%)	„Gyógyszerspecifikus” mellékhatások	Relatív kockázat
Karbamazepin	torokfájás	>5
	bőrjelenségek	>10
	hyponatraemia	>5
Gabapentin	–	–
Lamotrigin	bőrjelenségek	>10*
Levetiracetam	álmosság	>5
Oxkarbazepin	bőrjelenségek	>5
Tiagabin	–	–
Topiramát	vesekőképződés	<5
	testsúlycsökkenés	>10
Valproinsav és sói	májkárosodás*	0,2
	polycisztás ovarium**	50–60***
Zonisamid	vesekőképződés	<5

RR (risk ratio) = a mellékhatás megjelenésének kockázata

* Súlyos formák – akár letális kimenetellel.

** A testsúlygyarapodás kockázati tényező

*** Egészséges populációban 15%, epilepsziás populációban 30%

koztatónak megfelelő sorrendben és erősséggel). Gyanúkat megerősítheti, ha a beteg intoleranciája eltérő hatásmódú szerek alkalmazása mellett is vál-

4.b táblázat. Gyakori (>5%) általános mellékhatások előfordulása

Gyógyszermolekula	Gyakoribb mellékhatások az alkalmazás idején	Toxikus szövődmények, illetve a krónikus kezelés kockázata
Gabapentin	álmosság, fáradtság, szédülés, fejfájás, hányinger, súlygyarapodás, insomniá, ataxia, étvágytalanság, paraesthesia	–
Karbamazepin	szédülés, ataxia, álmosság, fáradtság, bőrjelenségek, hányinger, torokfájdalom	leukopenia, hyponatraemia
Lamotrigin	bőrjelenségek, ingerlékenység, fejfájás, álmosság, insomniá, szédülés, tremor, ataxia, diplopia, hányinger, pszichózis	Stevens–Johnson-szindróma, toxikus epidermalis necrolysis (Lyell-szindróma)
Levetiracetam	álmosság, gyengeség, magatartászavar, szédülés	pancytopenia
Oxkarbazepin	fáradtság, gyengeség, szédülés, fejfájás, álmosság, ataxia, dekoncentráltóság, hangulatzavar, magatartászavar, hányinger, obstipatio, gyomorpanaszok, bőrjelenségek, diplopia, szédülés, látászavar	hyponatraemia
Tiagabin	szédülés, gyengeség, álmosság, ingerlékenység, tremor, dekoncentráltóság, hasmenés, hangulatzavar	
Topiramát	álmosság, szédülés, ataxia, fáradtság, beszédzavar, látászavar, étvágytalanság, súlycsökkenés, paraesthesia, dekoncentráltóság, diplopia, fejfájás, pszichózis	leukopenia, vesekőképződés, májlaesio
Valproinsav és sói	súlygyarapodás, tremor, hajhullás, álmosság, gyomorpanaszok, hányinger, amenorrhoea	pancreatitis, májelégtelenség, polycisztás ovarium, thrombocytopenia
Zonisamid	bőrjelenségek, (izom)fájdalmak, súlycsökkenés, hőemelkedés	

5. táblázat. Az affektív zavarok terápiájában alkalmazható anti-epileptikumok májenzim-indukciós hatása

Molekula	Enzimindukciós hatás erőssége
Benzodiazepincsoport*	+++
Karbamazepin	++
Gabapentin	-
Lamotrigin	-
Levetiracetam	-
Oxkarbazepin	+
Tiagabin	-
Topiramát	+
Valproinsav és sói	++
Zonisamid	-

*Alpraxolam, bromazepam, brotizolam, cinolazepam, diazepam, klobazam, klonazepam, klordiazepoxid, medazepam, nitrzepam. A benzodiazepinszerkezetű antiepileptikumokat anxiolitikus és hipnotikus potenciáljuk miatt tüntettem fel.

tozatlan. Az epilepsziás betegek körében szerzett tapasztalatok szerint pszichiátriai értelemben többnyire szomatiform zavarról van szó, amelynek hátterében az epilepsziát gyakran kísérő szorongásos zavar áll¹¹.

Mivel az antiepileptikum hangulatstabilizálóként történő szedése esetén a terápiás helyzet mind biológiai, mind pszichoszociális tekintetben hasonló a rohamprevencióéhoz, a gyógyszerre vonatkozóan a fenti nem tudatos ellenállási formával is számolni kell.

Gyógyszerkölsönhatások kombinált kezelés kapcsán

A gyógyszer-interakció szinte felismerése óta a kombinált nagy potenciálú farmakoterápia „fekete doboza”. Miközben egyre részletesebben tisztázzuk a korszerű és biztonságos molekulák hatásmódját, és ezáltal elvileg rendelkezésre állnak a racionális kombinált terápiák (azaz az egyénre szabottan kombinált hatásmódokkal történő kezelések), a gyógyszerkölsönhatások kiszámíthatatlansága és negatív következményei miatt általában a monoterápiát részesítjük előnyben.

Mind a kölsönhatások, mind pedig a mellékhatások, valamint a komorbid állapotok szempontjából érdemes követni az alkalmazott készítmények májenzim-indukciós hatását. Az **5. táblázatban** rögzítettük a hangulatstabilizáló antiepileptikumoknak ezt a tulajdonságát.

Két szer interakciójának kockázata és megnyilvánulása attól is függ, hogy melyik a bázis és melyik a hozzáadott készítmény. A **6. táblázat** a hangulatstabilizáló antiepileptikumok és néhány gyakrabban használt egyéb gyógyszer igazolt kölsönhatását összegzi (a **6.a táblázatban** a hangulatstabilizáló anti-

epileptikum a hozzáadott, a **6.b táblázatban** a hangulatstabilizáló antiepileptikum az alapgyógyszer).

Kombinált hangulatstabilizáló terápia esetén nem szabad figyelmen kívül hagyni az antiepileptikumok egymás közötti interakciójának esélyét. A **7. táblázat** ezeket jelöli meg.

A relatív terápiás potenciál kérdésköre

A gyógyszer relatív terápiás potenciálja a hatékonyság és a tolerálhatóság hányadosát jelenti. Az új molekulák törzskönyvezési szabályai számos egyéb (biztonsági) követelmény mellett a hatékonyság szempontjából csupán azt írják elő, hogy az új készítmény (statisztikai értelemben) azonos gyógyhatást mutasson a már piacon lévőkkel („nem rosszabb mint” vizsgálatok). A hangulatstabilizáló antiepileptikumok hatékonyságának viszonyítási alapja fejlesztésük kezdete óta a lítiumkarbonát. Nagyon kevés adattal rendelkezünk azonban arról, hogy a forgalomban lévő régi és újabb szerek közül melyik a hatékonyabb („jobb mint” vizsgálatok). Éppen ezért az új szerek előnyét a hangulatstabilizáló kezelés során is legtöbbször a kedvezőbb mellékhatásprofil jelenti, azaz a legtöbb esetben a relatív terápiás potenciál értéke a nevező csökkenése révén nő¹⁵. Jellegetes példa erre a karbamazepin és az oxkarbazepin, amelyek hatékonysága gyakorlatilag megegyező, azonban az utóbbit a betegek jobban tolerálják, és kevesebb gyógyszer-interakciót eredményez¹⁶.

Ha azonban a törzskönyvezési eljárás kötelezően előírt mutatóitól a valós terápiás helyzetek felé közelítünk, sokkal árnyaltabbá válik a relatív terápiás hatékonyság és az optimális gyógyszerválasztás.

„SPECIFIKUS” HATÉKONYSÁG

A naturalisztikus vizsgálatok legfőbb értéke, hogy felismerhetővé teszi az egyes molekulák hatékonyságának esetleges különbségeit a kórfolyamat természetete, jellegetes vagy bizonyos céltünetek, illetve a kezelt populáció tulajdonságai szerint, valamint komorbid állapotok és koterápiák mellett.

A hangulatstabilizáló antiepileptikumok esetén ezek a tapasztalatok még a követési periódusban vannak. A legbiztosabb *globális* hangulatstabilizáló hatást (azaz a legszélesebb hatásspektrumot) változatlanul a lítium biztosítja¹⁷. Ha a bipoláris zavarok komplex zajlását összetevőire bontjuk, néhány biztató adatot kaphatunk a szerek *specifikus* hatékonyságáról. A jelenlegi eredmények egybehangzóak abban, hogy a lamotrigin hatásosabban előzi meg bipoláris 2-es típusú zavarban a depressziót, mint a mániát. A valproát és a karbamazepin viszont a hipomániás állapotok kivédésére is alkalmas¹⁸. A bipoláris kórképek leggya-

6.a táblázat. A hangulatstabilizáló antiepileptikumok és egyes gyakrabban használt gyógyszercsoportok kölcsönhatásai 1*

Hozzá- adott → Alap ↓	Egyes antibio- tiku- mok	Orális anti- koagu- láns	Antaci- du mok ¹	Anti- pszi- choti- kumok	Kalci- um csator- na- blokkó- lók	Cimeti- din	Digi- toxin ¹	Egyes anti- depressz- szívu- mok	Orális fogam- zás gátlók	Lítium	Metfor- min	Methot- rexat ¹	Parace- tamol	Szte- roi- dok	Theo- phyllin
Gaba															
Karb	↓	↓		↓		↓				↑			↓	↓	↓
Lam															
Leve															
Oxka					↓	↓			↓	↑					
Tiag															
Topi									↓		↑				
Valp				↑				↑	↓?						
Zon															

*Antiepileptikumhoz hozzáadott egyéb gyógyszerek esetén

↑ a hatás fokozódik

↓ a hatás csökken

¹ Egyéb (nem hangulatstabilizáló) antiepileptikumok kölcsönhatásba lépnek a szerrel

Gaba: gabapentin, Karb: karbamazepin, Lam: lamotrigin, Leve: levetiracetam, Oxka: oxkarbazepin, Tiag: tiagabin, Topi: topiramát, Valp: valproinsav és sói, Zon: zonisamid

6.b táblázat. A hangulatstabilizáló antiepileptikumok és egyéb főbb gyógyszercsoportok kölcsönhatásai 2*

Hozzáadott → Alap ↓	Gaba	Karb	Lam	Leve	Oxka	Tiag	Topi	Valp	Zon
Acetilszalícilsav								↑	
Egyes antibiotikumok		↑↓						↑	↑
Orális antikoaguláns									
Antacidumok	↓								
Kalciumcsatorna- blokkolók		↑							
Cimetidin	↑	↑						↑	
Szelektív szerotonin- visszavétel-gátlók		↑							
Theophyllin		↓							

* az egyéb gyógyszerekhez hozzáadott antiepileptikum esetén

↑ a hatás fokozódik

↓ a hatás csökken

Gaba: gabapentin, Karb: karbamazepin, Lam: lamotrigin, Leve: levetiracetam, Oxka: oxkarbazepin, Tiag: tiagabin, Topi: topiramát, Valp: valproinsav és sói, Zon: zonisamid

koribb szindrómájában, a bipoláris depresszióban a lamotrigin eredményessége felülmúlta a lítium és a valproát hatását¹⁹⁻²¹. Ez a hatás azért is fontos, mert a depresszió prevenciója a hangulatstabilizáló szerek viszonylagosan gyenge pontja²². Egyes szerzők egyenesen ajánlják, hogy a depressziótúlsúlyos fázikus zajlás során az első hangulatstabilizáló lamotrigin, mániado-minancia esetén valproát legyen²³.

A MELLÉKHATÁSPROFIL ÉS „ELŐNYEI”

A hosszú távú fenntartó hangulatstabilizáló kezelés esetén érthetően előtérbe kerülnek a szerek mellékhatásai, a legtöbb esetben ezek megjelenése vagy hiánya dönti el a beteg együttműködését²⁴. A legfrissebb

metaanalízis adatai szerint a hangulatstabilizáló antiepileptikumok ebből a szempontból előnyösebbek a lítiumnál: a követési időszak alatt a lamotriginnal és valproáttal kezeltékhez képest a lítiumot szedők közül kétszer annyian hagyták abba a kezelést mellékhatások miatt (relatív kockázat 1,81, illetve 2,20)²⁵.

A hangulatstabilizáló antiepileptikumokkal szerzett sokéves „epileptológiai” tapasztalatok lehetővé teszik a mellékhatások ismeretének speciális felhasználását a gyógyszerválasztás során. Ezen a téren a topiramát testsúlycsökkentő hatása a legjelentősebb^{26, 27}.

A **8. táblázatban** a hangulatstabilizáló antiepileptikumok egyéb hatásaiból és mellékhatásprofiljából adódó speciális javallatokat tüntettem fel.

7. táblázat. A hangulatstabilizáló antiepileptikumok egymás közötti kölcsönhatása

Hozzáadott → Alap ↓	Gaba	Karb	Lam	Leve	Oxka	Tiag	Topi	Valp	Zon
Gaba	xxxx								
Karb		↓ ^a	↓		↓			↓	↓
Lam			↓ ^{a*}					↑ ^b	
Leve				xxxx					
Oxka		↓			↓ ^a				
Tiag		↓				xxxx		↓	
Topi							xxxx		
Valp		↓↑	↑					xxxx	↓
Zon									xxxx

^aautoindukció

^bfelezési idő növekedése

* monoterápiában alkalmazva

Gaba: gabapentin, Karb: karbamazepin, Lam: lamotrigin, Leve: levetiracetam, Oxka: oxkarbazepin, Tiag: tiagabin, Topi: topiramát, Valp: valproinsav és sói, Zon: zonisamid

8. táblázat. Hangulatstabilizáló antiepileptikumok másodlagos (speciális) hatásai és ezek alkalmazhatósága járulékos tünetek esetén

Kedvező szer → Tünetek ↓	Gaba	Karb	Lam	Leve	Oxka	Tiag	Topi	Valp	Zon
Cyclothymia, bipolaritás*	+	++	++	+	+	+	+	++	+
Túlsúly							++		+
Anorexia, étvágytalanság		++	+		++			++	
Polimorbiditás (politerápia)	++			+					
Dysthymia/depresszió			++						
Sóvárgás (anyaghasználat esetén)		++	+		+				
Agitáció		+							+
Szorongás				+					
Fájdalom, neuralgia	+	++			++			++	
Neuropathia	++					++			
Migrén		+			+		+	++	
Tanulási zavarok, kognitív problémák			++	+			+		
Idősek (politerápia)	++			++					

* kvalitatív összefoglaló minősítés a 2007-ig közölt adatok alapján (hangulatstabilizáló potenciál)

Gaba: gabapentin, Karb: karbamazepin, Lam: lamotrigin, Leve: levetiracetam, Oxka: oxkarbazepin, Tiag: tiagabin, Topi: topiramát, Valp: valproinsav és sói, Zon: zonisamid

Alkalmazás speciális populációkban

KOMORBID ÁLLAPOTOK

A bipoláris kórképek zajlása során éppen a hosszan tartó folyamat miatt gyakran kell komorbiditással számolni. Ezek főleg akkor igényelnek megfontolást a hangulatstabilizáló kezelésben, ha maguk is krónikus zajlásúak. Az egyes gyógyszerek alkalmazási előíratai az irányadóak a legbiztonságosabb hangulatstabilizáló kiválasztásakor. Bipoláris zavarok esetén a kezelést

befolyásoló leggyakoribb komorbid állapotok az alábbiak: obesitas, diabetes mellitus, dyslipidaemia, cardialis betegségek, máj-, vese- és tüdőbetegségek, valamint a malignus folyamatok²⁸.

TERATOGENITÁS, KOCKÁZATOK TERHESSÉGBEN, SZOPTATÁS IDEJÉN

Mivel a bipoláris betegségek már a fiatal populációt is érintik, ezek a kérdések fontos szerepet játszanak a gyógyszerválasztásban. Az epilepsziás betegek keze-

9. táblázat. A farmakoterápiát befolyásoló legfontosabb időskori változások

Változás	Következmény
Táplálkozás mennyisége és minősége változik	a felszívódás módosulhat
A veseműködés sebessége lassul	a felszívódás lassul
A bél- és emésztőműködések lassulnak	a felszívódás lassul
A zsír- és egyéb szövetek aránya változik	a szöveti kötődés változik
A fehérje mennyisége megfogyatkozik	a fehérjekötések aránya csökken
A folyadéktartalom aránya csökken	magasabb szérumszint
A szervezet egyéb gyógyszerekkel is telített	a kölcsönhatások kiszámíthatatlanok
Mozgásszegénység, a fizikai tér beszűkülése	általános erőnlét és biológiai védekezőképesség csökken
Érzékszervi beszűkülés, alulstimuláltság	csökkentet vigilianciaszint éber állapotban

léséből a három „első generációs” hangulatstabilizáló antiepileptikumra vonatkozóan már széles körű tapasztalatok állnak rendelkezésre. Ezek ugyan statisztikailag igazolható különbségeket mutatnak (a lamotrigin teratogenitása a valproáthoz és a karbamazepinhez képest kisebb²⁹). Problémás terhesek esetén a kezelést a szüléssel szoros kapcsolatban kell beállítani, és a folyamatosan bővülő nemzetközi terheségi összesítő adatbázisokat is figyelni kell³⁰.

A tényleges terápiás helyzetek azonban alapos megfontolást igényelnek, ugyanis mind epilepsziában, mind affektív zavarban a gyógyszerváltás többszörös kockázatot is jelent. Ezért több szerző arra hívja fel a figyelmet, hogy a jól bevált és tolerált gyógyszerelést mind terhesség, mind szoptatás alatt inkább folytatni kell abban az esetben is, ha teratogenitása nem a legkedvezőbb^{31, 32}.

GYERMEKEK, IDŐSEK, POLIMORBID BETEGEK

A hangulatstabilizáló antiepileptikumok gyermekkori alkalmazása nem terjedt el. Ennek fő oka az, hogy a bipoláris zavarok diagnózisa általában már a felnőttkorra esik, ezért a hangulatstabilizáló gyermekkorban csak a törzskönyvi javallaton kívül („off label”) alkalmazhatóak. Mivel azonban egyre több adat szól amellett, hogy a szindróma már gyermekkorban is manifesztálódhat, a jelenleg inkább szórványos pediátriai alkalmazás részletes mutatóit is ki kell dolgozni. Természetesen gyermekkorban más a gyógyszerek kinetikája, más a DDD (lásd korábban), valamint a fel- és leépítés ütemezése. A hangulatstabilizáló antiepileptikumok gyermekkori epilepsziában ajánlott napi adagját – legalábbis azoknál, amelyek alkalmazását már regisztrálták – a **2. táblázat** tartalmazza.

Idősek esetében – mint a legtöbb gyógyszer alkalmazásakor – a hangulatstabilizáló terápia is módosul³³. Az időskori epilepszia kezelésekor is feltétlenül figyelembe vesszük az általános és speciális, a gyógyszerválasztást és -alkalmazást befolyásoló általános változásokat, amelyek közül a legfontosabbakat a **9. táblázatban** összesítettem.

Polimorbid állapotok esetén a társuló betegsé-

geknek az affektív zavarra, valamint annak kezelésére gyakorolt közvetlen és közvetett hatásait, az alkalmazott gyógyszerek mellékhatásait és interakcióit, valamint a tüneti képek lehetséges átfedéseit kell figyelembe venni. A bipoláris zavarok egyensúlyi állapota erősen függ az egyidejűleg jelen lévő betegségek állapotától. Érdekes, az epilepszia és a bipoláris zavarok esetén egyaránt megfigyelt jelenség, hogy néha a komorbid állapot változása paradox (azaz terápiás) hatást fejt ki.

Megbeszélés

Noha nem minden betegkövetési adat támogatja egyértelműen³⁴, a bipoláris affektív zavarok fenntartó [azaz a kompenzált állapotban (is) szükséges] kezelésének fontosságát egyre kevesebb szerző vonja kétségbe. Mind a depresszív, mind a mániás fázisok bázisgyógyszereinek fenntartása fokozhatja az ellenfázisba történő átcsapás kockázatát, esetleg toleranciajelenség alakulhat ki, illetve a következő azonos fázisban csökkenhet a terápiás válasz-készség.

A hangulatstabilizáló antiepileptikumok az irodalmi adatok alapján a bipoláris betegek fenntartó kezelésében már ma is hasznos kiegészítő szerek. Noha az optimális hangulatstabilizáló tulajdonságaihoz mindmáig a lítiumkarbonát közelít leginkább, a szerrel szembeni intolerancia vagy hatástalanság esetén ma már a hangulatstabilizáló antiepileptikum az elsőként választott szer. További kiterjesztett, lehetőleg naturalisztikus vizsgálatok szükségesek ahhoz, hogy pontosabban megismerjük a hangulatstabilizáló antiepileptikumok kezelési előnyeit. Nem rendelkezünk továbbá kellő tapasztalattal arról, hogy a lítium+hangulatstabilizáló antiepileptikum vagy a két hangulatstabilizáló antiepileptikum összetételű farmakoterápia alkalmazása jár-e további előnyökkel.

A szerek hagyományos, azaz epilepsziában történő alkalmazása az egyes betegpopulációk kezelésében bőséges klinikai tapasztalatot nyújtott, amelynek többségét az új alkalmazási területen is hasznosítani lehet. A terápiás dózisok, a gyógyszerfelépítés,

-váltás és -elhagyás szabályai (és buktatói) azonosnak tűnnek. A szérumszint-ellenőrzés segítségével egyes molekulák alkalmazása egyszerűbb, a szélsőséges metabolizmusú betegek kiszűrése egyaránt javítja a szerek relatív terápiás potenciálját és a kezelés eredményét. A tartós kezelés mellékhatásainak, kockázatainak ismerete mind a beteg, mind az orvos szempontjából növeli a terápia biztonságát és elősegíti az egyénre szabott gyógyszerválasztást. [Az individualizált hangulatstabilizáló farmakoterápia a hangulatstabilizáló antiepileptikum előtti korszakban gyakorlatilag nem volt lehetséges, hiszen „egyetlen lehetőség között (lítium) lehetett választani”.]

Ugyanakkor továbbra is hangsúlyozni kell, hogy az „epileptológiai” adatok átvétele körültekintést igényel, hiszen a bipoláris betegek esetében más

kórképekről, sokszor más betegpopulációról és veszélyhelyzetekről van szó.

Számos kérdés jelenleg még tisztázatlan. Kevés adattal rendelkezünk például a bipoláris kórképek „mellékfázisainak” hangulatstabilizáló antiepileptikumokkal történő kezelési lehetőségeiről és jelentőségéről a kórkép kimenetele szempontjából³⁵.

Tekintettel arra, hogy a bipoláris affektív zavarok hangulatstabilizáló kezelése többnyire élethosszig tart, a terápiás terv kialakításakor a beteg összes tulajdonságát figyelembe kell venni. A mai tudásunk szerint a bipoláris affektív zavar kezelésében a leghatékonyabb az egyénre szabott kombinált terápia, amely az adott fázis ellen ható molekula és a szükséges tüneti összetevők mellett (lítium vagy antiepileptikum) hangulatstabilizáló szert is tartalmaz³⁶.

IRODALOM

- Rajna P. Az antiepileptikumok hatása az epilepsziás betegek kedély-állapotára. *Ideggyogy Szle* 2007;60:381-91.
- Richter gyógyszerforgalmi adatbázis.
- Tsiropoulos I, Gichangi A, Andersen M, Bjerrum L, Gaist D, Hallas J. Trends in utilization of antiepileptic drugs in Denmark. *Acta Neurol Scand* 2006;113:405-11.
- López-Muñoz F, Vieta E, Rubio G, García-García P, Alamo C. Bipolar disorder as an emerging pathology in the scientific literature: A bibliometric approach. *J Aff Dis* 2006;92:161-70.
- Madaan V, Chang KD. Pharmacotherapeutic strategies for pediatric bipolar disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:1801-19.
- Rajna P. Epilepsia. In: *Kerpel-Frónius S* (szerk). *Farmakológia és Farmakoterápia II. Farmakoterápia*. Budapest: Medicina Könyvkiadó Rt.; 2008. p. 252-61.
- Símegi A. Hangulatstabilizátorok – múlt, jelen és jövő. *Neuro-psychopharmacologica Hungarica* 2008;9(1):31-42.
- Kanner AM. Depression in epilepsy: Prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment. *Biol Psych* 2003;54:388-98.
- Hahn CG, Gyulai L, Baldassano CF, Lenox RH. The current understanding of lamotrigine as a mood stabilizer. *J Clin Psych* 2004; 65:791-804.
- Harwood AJ, Agam G. Search for a common mechanism of mood stabilizers. *Biochem Pharmacol* 2003;1566:179-89.
- Baran B, Farkas M, Rajna P. Anxiety in epilepsy: based on two case reports. *Ideggyogy Szle* 2002;55:303-10.
- Lee KC, Finley PR, Alldredge BK. Risk of seizures associated with psychotropic medications: emphasis on new drugs and new findings. *Expert Opin Drug Saf* 2003;2:233-47.
- Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja: Bipoláris betegségek. 2007. Készítette: A *Pszichiátriai Szakmai Kollégium*. <http://www.eum.hu/egeszsegpolitika/minosegfejlesztes/pszichiatria>
- Dunner DL. Drug interactions of lithium and other antimanic/mood-stabilizing medications. *J Clin Psychiatry* 2003;64(Suppl5): 38-43.
- Bowden CL. Making optimal use of combination pharmacotherapy in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65(Suppl15):21-4.
- Hirschfeld RM, Kasper S. A review of the evidence for carbamazepine and oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004;7:507-22.
- Goodwin GM, Malhi GS. What is a mood stabilizer? *Psychol Med* 2007;37:609-14.
- Amann B, Grunze H, Vieta E, Trimble M. Antiepileptic drugs and mood stability. *Clin EEG Neurosci* 2007;38:116-23.
- Evins AE. Efficacy of newer anticonvulsant medications in bipolar spectrum mood disorders. *J Clin Psychiatry* 2003;64(Suppl8):9-14.
- Gao K, Calabrese JR. Newer treatment studies for bipolar depression. *Bipolar Disord* 2005;7(Suppl5):13-23.
- Rybakowski J. Long-term pharmacological treatment of bipolar disorders. *Neuro Endocrinol Lett* 2007;28(Suppl1):71-93.
- Lieberman DZ, Goodwin FK. Separate and concomitant use of lamotrigine, lithium, and divalproex in bipolar disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2004;6:459-65.
- Grunze H, Sasse J, Forsthoef A, Bauer M. Bipolar disorders – how to recognize and treat them. *MMW Fortschr Med* 2004;146:4-6.
- Berk M, Berk L. Mood stabilizers and treatment adherence in bipolar disorder: addressing adverse events. *Ann Clin Psychiatry* 2003;15: 217-24.
- Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Bell A, Young AH. Effectiveness of mood stabilizers and antipsychotics in the maintenance phase of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials. *Bipolar Disord* 2007;9:394-412.
- Correll CU. Weight gain and metabolic effects of mood stabilizers and antipsychotics in pediatric bipolar disorder: a systematic review and pooled analysis of short-term trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:687-700.
- Tramontina S, Zeni CP, Pheula G, Rohde LA. Topiramate in adolescents with juvenile bipolar disorder presenting weight gain due to atypical antipsychotics or mood stabilizers: an open clinical trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007;17:129-34.
- McLaren KD, Marangell LB. Special considerations in the treatment of patients with bipolar disorder and medical co-morbidities. *Ann Gen Hosp Psychiatry* 2004;3:7-13.
- Cohen LS. Treatment of bipolar disorder during pregnancy. *J Clin Psychiatry* 2007;68(Suppl9):4-9.
- Viguera AC, Koukopoulos A, Muzina DJ, Baldessarini RJ. Teratogenicity and anticonvulsants: lessons from neurology to psychiatry. *J Clin Psychiatry* 2007;68(Suppl9):29-33.
- Chaudron LH, Jefferson JW. Mood stabilizers during breastfeeding: a review. *J Clin Psychiatry* 2000;61:79-90.
- Sierra SanMiguel P, Livianos Aldana L, Pino Pino MA, Rojo Moreno L. New mood stabilizers and reproductive cycle. *Actas Esp Psiquiatr* 2004;32:314-22.
- Rajna P. Az időskori alvászavarok és kezelésük. In: *Tariska P* (szerk.) *Kortünnet vagy kortünnet? – Mentális zavarok az időskorban*. Budapest: Medicina Könyvkiadó Rt.; 2002. p. 283-96.
- Garnham J, Munro A, Slaney C, Macdougall M, Passmore M, Duffy A, et al. Prophylactic treatment response in bipolar disorder: results of a naturalistic observation study. *J Affect Disord* 2007;104:185-90.
- Vieta E. Defining the bipolar spectrum and treating bipolar II disorder. *J Clin Psychiatry* 2008;69:e12.
- Gelenberg AJ, Pies R. Matching the bipolar patient and the mood stabilizer. *Ann Clin Psychiatry* 2003;15:203-16.