



DUYGUDURUM DÜZENLEYİCİLERİ

(Antimanik İlaçlar)

Prof. Dr. Alaattin Duran



LITYUM

- Lityumun eser miktarları besin ve suda ve yařayan her dokuda mevcuttur.
- Farmakokinetikler:** Lityum hızlı şekilde ve tamamıyla emilir.
- Standart preparasyonlarla 1-1.5 saat içinde ve yavaş ve kontrollü salınan preparasyonlarla 4-4.5 saat içinde pik yapar.
- Klinik olarak bir proteine bağlanma özellięine ve metabolite sahip değildir.
- Hemen hemen tamamıyla böbrekler tarafından atılmaktadır.
- Lityumun eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 18-24 saattir. Glomeruler filtrasyon hızında yaşla ilişkili azalmadan dolayı yaşlılarda önemli şekilde daha uzundur.
- Lityum vücudun her tarafında yaygın şekilde dağılır. Dokulardaki oran ve giriş büyüklüğü değişmektedir.
- Tiroid ve renal konsantrasyonlar serum düzeyini ařar.
- Lityum MSS'ne girer ve yavařça terkeder.

ENDİKASYONLAR

- **Bipolar Bozukluklar-Mani:** Lityum, antimanik bir ilaç olarak kabul edilmiştir. Etki başlangıcı nisbeten yavaştır. Klinik düzelme genellikle tedavinin ilk 1-3 haftasında ortaya çıkar. Akut manili hastaların hepsi lityuma eşit şekilde iyi cevap vermezler. Başlangıç tedavi denemelerinde %78'lik cevap oranı alınabilirken, mikst veya disforik mani, hızlı döngülü, komorbid madde kötüye kullanımı veya organisiteli hastalarla daha düşük başarı söz konusudur.
- **Depresyon:** Bipolar bozukluk depresyonu için etkilidir. Deprese bipolar bozukluk hastalarının %79'u ve major depressif bozukluk hastalarının %36'sı lityuma kısmi veya tam bir cevap vermektedir. Tek başına lityumla başlangıç tedavisi bipolar bozukluk için sıklıkla tercih edilmektedir. Daha ciddi depresyonlarda lityum, bir antidepressan ilaç ile kombine edilebilir.

ENDİKASYONLAR (devam)

•**İdame Tedavisi:** Lityumla uzun süreli tedavi, bipolar bozukluğu olan hastalarda manik ve depressif atakların sıklığını, şiddetini ve süresini azaltmak için etkili bir yoldur. Lityum aldıklarında nüks oranı %34 iken plasebo alanlarda bu oran %81 olarak bulunmuştur. Mikst veya disforik mani, hızlı döngülü mani, birçok önceki atağı yaşama, epizotlar arası işlevselliğin kötü olması, komorbid madde kullanımı ve komorbid kişilik bozukluğu durumunda **lityum idame tedavisine cevap verme zorlaşmaktadır**. Uzun süreli kontrol için arzu edilen lityum düzeyleri **0.6-1.2 mEq/L'dir**. Başarılı lityum tedavisinin kesilmesini takiben, tekrarlama riski önemli şekilde artmaktadır.

ENDİKASYONLAR (devam)

- **Major Depresyon:** Major depressif ataklar tek başına lityuma cevap verebilmelerine rağmen klasik antidepressan ilaçlar daha etkilidirler ve tercih edilen tedavidirler. Lityum karbonat, antidepressan ilaçlara eklendiğinde hastaların ortalama %50-60'ı cevap vermektedir. Düzelme birkaç haftada tedrici olarak ortaya çıkar. Uygun cevaplar, hem psikotik hem de nonpsikotik depresyonda tanımlanmıştır. Çoğu çalışma, major depressif bozukluğun uzun süreli tedavisi için lityumun plasebodan daha etkili ve antidepressan ilaçlar kadar etkili olduğunu bulmuştur.
- **Şizoaffektik Bozukluk ve Şizofreni:** Bir hastalık ne kadar az affektif ve ne kadar çok şizofrenik olursa lityuma o kadar az cevap verir. Şizoaffektif bozuklukta lityum, özellikle antipsikotik ilaçlarla kombinasyon halinde faydalı olabilmektedir.

ÖNLEMLER

- Çocuk ve adolesanlar:** Uzun süreli lityum tedavisi kararı daha güç verildiğinden çocuklar ve genç adolesan tedavisinin altı aydan daha uzun sürmemesi tavsiye edilmektedir.
- Yaşlı hastalar:** İlerlemiş yaş lityuma cevabı tehlikeye sokmaz. Yaşlılara daha düşük dozlarla başlanmalıdır. Uygun bir izleme ile yaşlılarda lityum kullanımı hem güvenli hem de etkili olabilir.
- Hamile Hastalar:** Lityum, **fetal riski** olan ilaçlar içersindedir. İlk trimestr sırasında lityuma maruz kalmış bebeklerde **Ebstein anomalisinin** %11 oranında bir sıklığı bildirilmiştir. Lityum, meme ile beslenme sırasında da kontrendikedir.

HIZLI DÖNGÜLÜ HASTALAR

- BB'si olan hastaların %20 kadarı hızlı döngülüdür ve çoğunluğu kadınlar oluşturur. Ultra-hızlı döngüler 24-48 saatlik siklusa sahiptir ve ultra-hızlı döngü kavramı, 24 saatlik bir dönem içinde sık mizaç kaymaları olan hastaları tanımlamak için kullanılmaktadır.
- Hızlı döngülü hastalar lityuma daha az cevap verirler.
- AD ilaçlarla önceki tedavi lityuma daha kötü bir cevaba yol açabilir. AD ilaçlar hızlı döngü oluşturabildikleri için, sadece AD ilacı kesme, döngü paternini yavaşlatmak için yeterli olabilir.
- Hızlı döngülü tedavi etmede tiroid anormalliklerini düzeltmek önemlidir. Valproat veya karbamazepin tek başına ya da lityumla kombinasyon halinde alternatif ilaçlardır. Diğer tedavi yaklaşımları kalsiyum-kanal inhibitörleri, klozapin, olanzepin, risperidon, gabapentin ve lamotrigine gibi ilaçları ve EKT'yi kapsamaktadır.

LİTYUMUN YAN ETKİLERİ

- Hastaların %20'den daha azında hiçbir yan etki görülmez. Fakat yaklaşık %30'u minor şikayetlerden daha fazlasına sahiptir.
- Tremor:** Lityum kullanımı ile ilgili en yaygın tremor, valproat ile görülen tremora benzer olan ellerde 8-12 Hz sıklığında selim postüral bir tremordur. **Primidon** ve **propranolol** gibi β -adrenerjik reseptör antagonistleri faydalıdır. Ciddi bir tremor, lityum entoksikasyonunun belirtisi olabilir.
- Lityum Entoksikasyonu:** Esas olarak ölüme ya da kalıcı nörolojik hasara yol açabilen bir **nörotoksisite**dir. Genellikle konsantrasyon ne kadar yüksek ve maruz kalma ne kadar uzun ise entoksikasyon o kadar ciddi olacaktır. Dizatri, ataksi ve kaba tremor **erken belirtilerdir**. **Olumsuz bulgular** şuur bozulması, nöromusküler irritabilite (fasikülasyon, myoklonus), nöbetler ve komayı kapsar. **Tedavi**, lityumun vücuttan atılmasına yöneltilir. Hafif vakalarda alımın kesilmesi yeterli olabilir. Aşırı dozdan sonra **gastrik lavaj** gereklidir. **Hemodializ**, ciddi entoksikasyon için seçici tedavidir. Lityum dializle etkili şekilde ortadan kaldırılır.

LİTYUMUN YAN ETKİLERİ (devam)

- **Tiroit Reaksiyonları:** Bazı hastalar tedavi seyri sırasında bazen **guvatr** (%5) ya da **linik hipotiroidizm** (%4) geliştirir. Kadınlar ve önceden mevcut tiroid disfonksiyonu olanlar genellikle daha yatkındırlar. Hem **ekzoftalmus** hem de **hipertiroidizm** lityum tedavisi sırasında tanımlanmıştır. Tiroit fonksiyonları 6 ya da 12 ayda bir incelenmelidir.
- **Kardiyovasküler Reaksiyonlar:** EKG üzerinde selim, reversibl klinik önemi olmayan **T-dalgası** değışiklikleri yaygındır. İlaç sinüs düğümü fonksiyonunu bozabilmektedir. Kalp hastalığı olanlarda **dikkatli** kullanılmalıdır.
- **Dermatolojik yan etkiler,** **akne** ve **psöriazisin** ortaya çıkışı veya kötüleşmesi, değışik tip **döküntüler** ve **saç kaybını** (bazen lityumla oluşan hipotiroidizmle ilişkilidir) kapsar.

LİTYUMUN YAN ETKİLERİ (devam)

•**Renal Reaksiyonlar:** Çoğu hastada klinik önemi olmayan lityum renal konsantrasyon yeteneği bozular. **Poliüri**, en rahatsız edici renal etkidir. Lityum, böbreklerde ADH etkisini inhibe ederek primer olarak **idrar volümünü** artırmaktadır. Lityum, **böbrek morfolojisini** de değiştirebilmektedir. En yaygın bulgu, **nonspesifik interstitial fibrosistir**. Bir lityuma **özel tubular lezyon** da tanımlanmıştır. Uzun süre lityum alan hastaların %21'inde **azalmış glomeruler filtrasyon hızı** ve %12'sinde ise **artmış serum kreatin** bulunmuştur. Lityumla ilişkili **nefrotik sendrom** çok nadir ve idiosenkratik olarak gelişebilmektedir. Çoğu hasta için serum kreatininin periodik ölçümü ve bir idrar analizi, lityum kullanan hastalarda en azından **yılda bir defa** yapılmalıdır.

LİTYUMUN YAN ETKİLERİ (devam)

Başka Reaksiyonlar

- **Kilo alma** yaygın bir yan etkidir.
- Bulantı, iştah kaybı ve ishal gibi- **gastrointestinal yan etkiler** yaygın ve genellikle hafiftir.
- Lityumun en yaygın hematolojik etkisi, selim, reversibl ve genellikle granülosit üretiminin uyarılması ile oluşmuş hafif **granülositoz**dur.

İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

- Antipsikotikler:** Lityum ve antipsikotik ilaçlar güvenli ve etkili şekilde birlikte kullanılırlar.
- Antikonvülsanlar:** Tedaviye dirençli vakalarda lityum sıklıkla karbamazepin, klonazepam ya da valproat veya bir derece daha az olarak gabapentin ve lamotrigine ile kombine edilmektedir.
- Antidepressanlar:** Lityum, potent serotonin reuptake inhibitörleri ile kombine edildiğinde **serotonine sendromuna** benzer bazı raporlar mevcut olmasına rağmen genellikle lityum ve antidepressan kombinasyonları emin ve etkilidir.
- Angiotensin Converting Enzim (ACE) İnhibitörleri:** Bu ilaçlar, bazı hastalarda lityum retansiyonuna ve toksisitesine sebep olabilmektedir. Aksine bir angiotensin II reseptör (tip AT1) antagonist, **losartanın** bu etkiye sahip değildir.

İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ (devam)

- Anti-inflamatuvar İlaçlar:** Çoğu nonsteroidal antienflamatuvar ilaç renal lityum klirensini düşürür ve klinik olarak önemli ve potansiyel olarak tehlikeli olan bir şekilde serum lityum konsantrasyonunu artırır. Bu etkileşime sebep olan ilaçlar arasında indometasin, fenilbutazon, diklofenak, ketoprofen, oksifenbutazon, ibuprofen, proksikam ve naproksen sayılabilir.
- Diüretikler:** Tiyazid diüretikler renal lityum klirensini azaltır ve serum lityum konsantrasyonunu artırır. Öte yandan furosemid gibi loop diüretikler lityum klirensini düşürmez, artırabilirler. Osmotik ve ksantin diüretikler (kafein, teofillin ve aminofillin) de lityum klirensini artırır.

LİTYUMUN LABORATUVAR İZLEMESİ

- Lityum, her vücut sıvısında ölçülmüştür. Fakat sadece kan (serum veya plazma) klinik uygulamada kullanılmıştır. Serum lityum konsantrasyonunun periyodik ölçümü daima klinik değerlendirme ile kombine edilmelidir. 0.5-1.5 mEq/L olarak terapötik alanı içerisinde yaşlılarda klinik toksisite gelişebilmektedir.
- Mani için etkili serum konsantrasyonları 1.0 ila 1.5 mEq/L arasındır. Bu genellikle günlük 1800 mg lityum karbonat ile sağlanır.
- Uzun süreli idame için etkili serum konsantrasyonları 0.6-1.2 mEq/L arasındır. Bu günlük 900-1200 mg'lık lityum karbonatla kullanma anlamına gelir.
- Yakın zamanlarda iyi bir profilaktik etkinin genellikle 0.4-0.8 mEq/L sahası içinde elde edilebildiği sonucuna varılmıştır.

LİTYUM (devam)

- Başlama Dozu:** Lityum tedaviye bölünmüş dozlarda başlanır. Hasta stabilize olduktan sonra günlük tek doz bazen uygundur. Lityum günlük **1200-1800 mg'lık** günlük total bir dozu, genellikle **0.8-1.2 mEq/L'lik** antimanik serum konsantrasyonunu oluşturur. **0.6-1 mEq/L'lik** idame düzeyleri, genellikle günlük **900-1200 mg** ile elde edilebilir. Yaşlılar genellikle **daha az dozları** gerektirirler.
- İdame Dozu:** İdame tedavisi sırasında hastalar klinik olarak değerlendirilmeli, lityum düzeyleri periodik olarak tesbit edilmeli ve **uygun laboratuvar testleri** düzenli aralıklarla yapılmalıdır. İdame tedavisi ile bir stabilite döneminden sonra lityumsuz bir deneme düşünülebilir. Özellikle önceden birkaç atak geçirilmişse tekrarlama riski vardır ve **lityuma tekrar başlandığında cevabın başarısız olabileceği** hakkında raporlar mevcuttur.
- Kesilme,** birkaç haftada **tedrici** olmalıdır. İlacın **ani kesilmesinin,** mani ya da depresyonun erken **tekrarlama olasılığının** yükselttiği ileri sürülmektedir.



KARBAMAZEPİN

- 1950'lerin sonlarında İsviçrede **Geigy Laboratuvarlarında** geliştirilmiş, **epilepsili** ve **paroksizmal ağrı bozukluğu** (trigeminal nevralji) olan hastalar için pazarlanmış bir ilaçtır. Karbamazepin absans nöbetlerine karşı etkisizdir.
- Bipolar bozukluğu olan hastalarda terapötik etkinliği hakkındaki ilk rapor **1971'de Japonyada** ortaya çıkmıştır.
- Karbamazepin, trisiklik antidepressan imipramininkine benzeyen **trisiklik yapıya sahip iminostilbenzen** derivesidir.
- Oral alımdan sonra emilimi yavaş ve düzensizdir. Zirve plazma konsantrasyonlarına 4-8 saatte ulaşılır. Emilim sabah dozlarına göre akşam daha yavaştır.
- Karbamazepin tüm dokular içinde hızlı şekilde dağılır ve %75-78'i plazma proteinlerine bağlanır.
- Karaciğerde **sitokrom P450** sistemi ile metabolize edilir.
- İnsanlarda metabolizmanın hakim yolu **10,11-epokside** dönüşmeyi içermektedir. Bu metabolit karbamazepin kadar aktiftir ve nörotoksik yan etkilere sahiptir.

- Karbamazepin aynı zamanda konjugasyon ve hidroksilasyon ile de inaktive edilir. Karbamazepinin eliminasyon **yarı ömrü 18-55 saatleri arasında değişir.**
- Uzun süreli tedavi sırasında kendi metabolizmasını uyarabilir. Bu **otoindüksiyon** denen bir fenomendir ve bu nedenle **yarı ömrü 2-17 saate azalabilir.**
- Doz, hastanın cevabına ve yan etkilere göre, genellikle **4-15 µg/mL** arasında değişen serum konsantrasyonlarına göre artırılır.
- Epilepsi, paroksizmal ağrı sendromları ve mani için terapötik konsantrasyonların **4-15 µg/mL** olduğu bildirilmiştir. Nörolojik yan etkiler **9 µg/mL** üzerindeki serum konsantrasyonlarında daha sık ortaya çıkmaktadır.

KARBAMAZEPİNİN ETKİ MEKANİZMASI

- Karbamazepinin etki mekanizması **iki temel mekanizma ile** açıklanabilir:
 - 1- Nöronal iyon kanalları üzerine etkiler (aksiyon potansiyellerinin yüksek frekanslı tekrarlayıcı ateşlemesini azaltmak için)
 - 2- Sinaptik ve postsinaptik transmisyon üzerine etkiler.
- Karbamazepinin antiepileptik etkisinin, voltaja duyarlı sodyum kanallarına bağlanma ve kanalları inaktive etme ve voltaja-, frekansa-, ve kullanıma bağlı bir tarzda sodyumun içeri girişini (influx) azaltma yoluyla yüksek frekanslı nöronal deşarjın azaltılması şeklinde işlediği ileri sürülmüştür. Sinaptik ve postsinaptik etki bakımından karbamazepinin, nörotransmitter konsantrasyonlarını, metabolizmasını, reseptörleri ve ikincil-mesenjer sistemlerini değiştirdiği bildirilmiştir.

KARBAMAZEPİNİN ENDİKASYONLARI

- Akut mani:** Karbamazepine cevap oranının %50 olduğunu ortaya koymaktadır. Bu oran lityum monoterapisi için %56 ve nöroleptik monoterapisi için %61'dir. Nöroleptiklerden ve lityumdan daha iyi tolere edilir. Karbamazepinin antimanik etkileri, başka mizaç stabilizörlerinin ve nöroleptiklerin birlikte verilmesi ile artırılabilir veya sinerjistik olabilir.
- Akut major depresyon:** Unipolar veya bipolar major depresyonu olan hastalarda tedavisinde faydalı olabildiği görülmüştür. Akut antidepressan etkiler lityumla artırılabilir. Tedaviye dirençli depresyonda etkili olabildiği anlaşılmıştır.
- Bipolar bozukluğun profilaktik tedavisi:** Affektif epizotları azaltmada ve otimik intervalleri uzatmada lityumla karşılaştırılabilir. **Mizaç stabilize etkileri;** lityum, tiroid hormonu, antipsikotikler ve antidepressanların birlikte verilmesi ile artırılır. Profilaktik etkileri **mani için** daha iyidir.

KARBAMAZEPİNİN TEDAVİ CEVABI ÖNGÖRÜCÜLERİ

Karbamazepine uygun antimanik cevap ile ilgili olabilen faktörler

- *daha şiddetli mani*
- *hızlı döngülü mani* (yani 1 yıl içinde dört ya da daha fazla mizaç epizodunun ortaya çıkması),
- *mani sırasında daha büyük disfori veya depresyon* (yani *mikst* ya da *disforik mani*)
- *familial bipolar bozukluğun daha düşük insidensi*

KARBAMAZEPİNİN YAN ETKİLERİ

- Uygun yan etki profiline sahiptir. Hastaların %33-50'si yan etkiler yaşarlar.
- **En yaygın yan etkiler**; çift görme (diplopi), bulanık görme, yorgunluk, bulantı, vertigo, nistagmus ve ataksi gibi **nörolojik semptomlar**. Bunlar dozla ilişkili, genellikle geçici ve doz azalması ile reversibldirler.
- **Karbamazepinin daha az sıklıkla ortaya çıkan yan etkileri**, geçici lökopeni; geçici trombositopeni; döküntü; hiponatremi; karaciğer enzim yükselmeleri; ve hafif periferik nöropatiler ve involonter hareket bozuklukları gibi başka **MSS toksisitelerini** kapsamaktadır.
- **Kan diskrazileri** (agranülositoz ve aplastik anemi), **hepatik yetersizlik**, **eksfoliatif dermatitisi** (örnek Stevens-Johnson sendromu) ve **pankreatit** (nadir, dozla ilişkisiz, idiosenkratik ve öngörülemez, ciddi ve potansiyel olarak fatal yan etkilerdir)
- Karbamazepin **teratojenik** etkiye sahiptir. Karbamazepin aşırı dozda **fatal** olabilir ve letal dozlarının **4-60 gr** olduğu görülmüştür.

KARBAMAZEPİNİN İLAÇ-İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

- Haloperidol ve başka antipsikotikler, metadon₂ (prednison, metil prednisolon ve teofillin gibi) antiastmatikler, warfarin, valproat, TCA'lar, benzodiazepinler ve hormonal kontraseptifler gibi birçok başka ilacın plazma düzeylerini azaltır.
- Karbamazepinin metabolizması yalnız hepatik olduğu için, bazı enzim inhibitörleri karbamazepinin metabolizmasını inhibe edebilir, serum karbamazepin konsantrasyonlarını artırabilir ve karbamazepin toksisitesini hızlandırabilirler. Bu ilaçlar asetazolamid, kalsiyum kanal blokerleri diltiazem ve verapamil (fakat nipedipin değil), danazol, dekstropoksifen, eritromisin, isoniazid ve valproatı içermektedir.
- Antiepileptikleri içeren, başka enzim-indükleyen ajanlar ile karbamazepinin kombinasyonları, karbamazepin 10,11-epoksid konsantrasyonlarını artırabilir ve normal olarak tolere edilebilir serum konsantrasyonlarında toksisite işaretleri meydana getirebilir.



VALPROAT

- Bipolar bozukluğu olan hastalarda valproatın terapötik etkileri olduğu hakkında ilk rapor 1966'da Fransada yayınlanmıştır.
- Valproatın **biyoyararlılığı** tüm preparatlarda %100'e yakındır.
- Oral olarak alınan tüm preparatlar hızlı şekilde emilirler.
- Proteine oldukça bağlanır ve eliminasyon **yarı ömrü 5-20 saattir.**
- Esas olarak karaciğerde metabolize edilir.
- İyi bir klinik etki için genellikle gerekli konsantrasyon alanı **50-125 veya 150 µg/mL'dir.**
- Epilepsili veya manili bazı hastalar ancak **100 µg/mL'nin çok üzerindeki** serum konsantrasyonlarında klinik cevap verirler ve bazen cevap **200 µg/mL'ye** yaklaşan serum konsantrasyonunda ortaya çıkmaktadır.
- Aksine **siklotimli** hastalar, **50 µg/mL'den daha düşük** serum valproat konsantrasyonlarına cevap verirler.

- Epilepsi veya bipolar hastalık için valproat ile tedaviye genellikle (iki ila dört bölünmüş dozda genellikle 500-1000 mg/gün şeklinde) **15 mg/kg/gün'lük** dozda başlanır. İlaç daha hızlı bir cevap oluşturmak için **status epileptikus** ve **akut manili** hastalarda **20 mg/kg/gün** şeklinde de oral verilebilir.
- Doz, genellikle her 1-3 günde 250-500 mg, hastanın cevabına, yan etkilere ve **50-150 µg/mL'lik** serum konsantrasyonlarına göre artırılır.
- Nörolojik yan etkiler **100 µg/mL'nin** üzerindeki serum konsantrasyonlarında daha sıktır.
- Hasta stabilize olunca, uyumu artırmak için tüm valproat dozu **uykudan önce** günlük tek bir doz olarak da alınabilir.

VALPROATIN ENDİKASYONLARI

- **Valproat endikasyonları;** manik atakların tedavisi, basit ve kompleks absans nöbetlerinin tedavisinde tek başına ve yardımcı tedavi ve absans nöbetleri içeren **multipl nöbet tiplerinde** yardımcı tedavi şeklindedir.
- Sekonder jeneralize tonik-klonik nöbetler, infantil spazmlar, fotosensitif epilepsi ve febril konvülsiyonlar ile birlikte jeneralize tonik-klonik, myoklonik nöbetler ve başka primer jeneralize epilepsilerde de oldukça etkili olmaktadır.
- **Akut mani:** Akut mani tedavisinde etkilidir. **Siklotiminin** hipomanik epizotları ve muhtemelen **bipolar II bozukluk** daha düşük valproat dozları (günlük 125-500 mg'lık dozlar) ve serum konsantrasyonlarına (20-45 µg/mL) cevap verebilmektedir. Yine valproatın **akut antimanik etkileri** lityum, karbamazepin ve klozapin de dahil antipsikotiklerle artırılabilir.
- **Akut major depresyon:** Valproatın kontrollü çalışması yoktur.

•**Bipolar bozukluğun profilaktik tedavisi:** İlacın hızlı döngülü hastalar, mikst bipolar bozukluk, bipolar II bozukluğu içeren, bazı hastalarda genişlemiş periyotlarda manik ve depressif epizotların sıklığını ve şiddetini azalttığını göstermiştir. Valproat, depressif ataklara göre manik ve mikst atakların önlenmesinde daha etkili olabilmektedir.

•**Tedavi cevabının öngörücüleri:** Hızlı döngülü, disforik ya da mikst mani, daha geç yaşta başlama ve/veya hastalığın kısa sürmesi ve muhtemelen medikal veya nörolojik hastalıktan dolayı oluşan mani valproata uygun antimanik cevap ile ilgili tablolarıdır.

VALPROATIN YAN ETKİLERİ

- Valproat genellikle iyi tolere edilir ve başka antiepileptikler, lityum ve antipsikotiklere göre **düşük yan etki sıklığı ve uygun bir yan etki profiline** sahiptir.
- Başka antiepileptiklere göre **daha az kognitif bozulmaya** sebep olur ve bipolar hastalarda lityuma göre **daha az yan etkiye** sahiptir. Tolere edilmesi lityumdan daha iyidir.
- Yaygın doz ile ilişkili yan etkiler**; anoreksia, bulantı, dispepsi, hazımsızlık, kusma ve diyare gibi gastrointestinal rahatsızlık, hepatik transaminazlarda yükselmeler ve en sıklıkla tremor ve sedasyon gibi **nörolojik semptomlardır**.
- Geçici olan **saç kaybı, iştah artışı ve kilo alma rahatsızlık verici** sık yan etilerdir.
- Doz ile ilişkili olmayan** fakat nadir, idiosenkratik yan etkiler **irreversibl hepatik yetersizlik ve akut hemorajik pankreatitdir**. 10 yaşından daha büyük hastalarda bugüne kadar hiçbir hepatik fatalite bildirilmemiştir.
- Başka ciddi yan etkileri**, teratojeniteyi (ilk trimestrde nöral tüp defektleri) ve aşırı dozda alındığında **koma ve ölümdür**.

VALPROATIN İLAÇ-İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

- Valproat proteine fazla bağlandığı ve karaciğerde geniş şekilde metabolize edildiği için, başka proteine bağlanan veya metabolize edilen droglar ile çok sayıda potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi ortaya çıkabilir.
- Valproat, **fenobarbitalin, fenitoinin ve TCA'ların** serum konsantrasyonlarını **artırmaktadır**.
- Metabolizmayı inhibe eden ilaçlar serumda valproat konsantrasyonlarını artırabilirler. Örneğin **fluoksetinin**, valproat konsantrasyonunu artırdığı bildirilmiştir.