

Psikiyatrik Bozukluklarda Valproat Kullanımı

İ. Tuncer OKAY*, CebraİL KISA**, Nesrin DİLBAZ***

ÖZET

Keşfedilmesinden yıllar sonra antikonvülzan olarak kullanılmaya başlanılan valproat, aynı dönemde bipolar bozukluk tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde anksiyete bozuklukları, major depresif bozukluk, psikotik bozukluk, alkol yoksunluğu ve bağımlılığı, tardiv diskinezi, posttravmatik stres bozukluğu, kişilik bozukluğu, demans, impulsif şiddet davranışları ile giden organik ve fonksiyonel diğer psikiyatrik durumlarda da kullanılmaktadır. Özellikle duygudurum bozuklukları, anksiyete bozuklukları, impulsif davranışlar ve ajitasyon gibi durumlarda iyi klinik etkinlik göstermektedir. Bu yazıda, valproatın psikiyatrik durumlarda -semptom ve bozukluklarda- kullanımı ile ilgili literatür gözden geçirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Valproat, antikonvülzanlar, psikiyatrik bozukluklar.

KLİNİK PSİKİYATRİ 2002;5:33-41

SUMMARY

A Review for Valproate use in Psychiatric Disorders

The valproate which had been started to use as anticonvulsant after years of its discovery has also been started to use in the treatment for bipolar disorder. Today, it has been used also in dementia, posttraumatic stress disorder, personality disorder, tardive dyskinesia, alcohol dependency and withdrawal, psychotic disorder, major depressive disorder, anxiety disorders and in

the other organic and functional psychiatric statements which progress with impulsive severe behaviors. It acts effectively in affective disorders, anxiety disorders, the statements as impulsive disorders and agitation especially. The literature related with valproate use for psychiatric statements -in symptom and disorders- has been reviewed in this paper.

Key Words: Valproate, anticonvulsants, psychiatric disorders.

GİRİŞ

Valproat olarak da bilinen valproik asit, sentezlenmesinden uzun yıllar sonra epilepsi ve bipolar bozukluğun akut ve uzun dönem tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. 1882 yılında Burton tarafından sentezlenen valproik asitin antikonvülzan etkileri, 1963 yılında Meunier tarafından keşfedilmiştir (McElroy ve ark. 2000). Duygudurum düzenleyici etkinliğinin bulunduğunu bildiren ilk klinik çalışma ise 1966 yılında Lambert ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Valproatın duygudurum düzenleyicisi olarak kabul edilmesi Emrich ve arkadaşları (1981) tarafından gündeme getirilmiştir.

Günümüze kadar elde edilmiş veriler, valproatın bipolar bozukluk dışındaki diğer psikiyatrik durumlarda da tedavide etkin bir şekilde kullanılacağını göstermektedir. Son yıllarda bu araştırma verileri doğrultusunda valproat özellikle kronik ağrı, hareket bozuklukları, tardiv diskinezi, depresif bozukluk, şizoaffektif bozukluk, alkol ve madde kullanımı, kişilik bozukluğu, impuls kontrol bozukluğu, yeme bozukluğu ve

* Dr., Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Psikiyatri Kliniği, ** Dr., I. Psikiyatri Kliniği, *** Doç. Dr., II. Psikiyatri Kliniği, ANKARA

kognitif bozukluk (demans) gibi psikiyatrik durumlarda da kullanılmaya başlanmıştır (McElroy ve ark. 2000, Davis ve ark. 2000).

Halen, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından basit ve kompleks absans nöbetler, karışık tip nöbetler, kompleks parsiyel nöbetler, migren başağrısı profilaksisi ve lityumdan sonra antimanik olarak bipolar I bozukluk manik epizod tedavisinde kullanımı onaylanmış durumdadır.

Farmakodinamik ve Farmakokinetik Özellikler

Valproatın yukarıda belirtilen psikiyatrik ve nörolojik bozukluklarda tedavi edici etkisinin, santral sinir sisteminde inhibitör bir nörotransmitter olan gama amino butirik asit (GABA) üzerinden olduğu kabul edilmektedir. GABA'nın sentezinde ve yıkımında görev alan bazı enzimleri etkileyerek beyinde GABA düzeyini arttırmaktadır. GABA sentezinde önemli yer tutan glutamik asit dekarboksilaz aktivitesini arttırmakta ve metabolizmasında görev alan GABA amino transferazı zayıf şekilde inhibe etmektedir. Ayrıca valproat, GABA'nın postsinaptik etkinliğini arttırmakta, nöronal membranlar üzerine direkt etkide bulunarak potasyum iletiminde artışa neden olmakta ve eksitator bir nörotransmitter olan aspartatın meydana getirdiği nörotransmisyonu azaltmaktadır.

Oral olarak alındıktan sonra hızlı ve tama yakını emilir. Emilim miktarı yiyeceklerden etkilenmez. Plazma pik konsantrasyonuna ulaşma süresi yaklaşık olarak 2-8 ve yarılanma ömrü ise yaklaşık olarak 8-18 saattir. Hızlı bir şekilde vücuda dağılır ve santral sinir sistemine dakikalar içinde ulaşır. Çoğunluğu albümine olmak üzere yaklaşık %90 oranında proteinlere bağlanır. Karaciğerde büyük oranda konjugasyon ve ve aynı zamanda bir miktar da oksidasyon yolu ile metabolize edilir. Bazı metabolitleri antikonvülzan olarak aktiftir. Karbamazepin gibi hepatik enzimleri ve dolayısıyla kendi metabolizmasını ve diğer birçok ilacın metabolizmasını indüklemeyebilir. Ancak diğer ilaçların metabolizmasını sağlayan enzimleri inhibe ederek kan düzeylerini yükseltebilir. İdrar ve gaita yolu ile atılır (David 1995, McElroy ve ark. 2000).

Kullanım Şekli

Valproata klinik yanıt ve serum düzeyleri monitorize edilmelidir. Antiepileptik ve antimanik olarak kullanımında önerilen etkin kan düzeyleri yaklaşık olarak 50-120 µg/ml'dir. 100 µg/ml kan düzeyi aşıldığında ise yan etki çıkma olasılığı giderek art-

maktadır (David 1995). Valproat tedavisine başlanmadan önce tıbbi öykü alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Hemogram, biyokimya (özellikle karaciğer fonksiyon testleri) ve hemostaz paneli tedaviden önce istenilmeli ve 1, 2, 4, 8, 16 ve 24. haftalarda tekrar edilmelidirler. Hastalar potansiyel yan etkilere ve gebeliğe karşı uyarılmalıdır.

Ajitasyonu bulunan ve hastaneye yatırılmasını gerektirecek düzeyde psikiyatrik belirtiler gösteren hastalarda, valproat 20 mg/kg/gün dozda oral yükleme şeklinde günlük 2 veya 3 doza bölünerek verilebilir. Birlikte kullanılmakta olan ilaca göre günlük valproat dozu 750-6000 mg/gün şeklinde düzenlenebilir. Hastaların farmakodinamik ve farmakokinetik özelliklerindeki değişkenlikler nedeniyle ilaç dozu bireysel özellikler göz önüne alınarak ayarlanmalıdır. Yan etkiler ilacın düşük dozda 400-600 mg/gün başlanması ve dozun yavaş artırılması (1-2 gr/gün doza bir haftada ulaşılması) ile engellenebilir.

Yan Etkiler

Yan etkiler özellikle gastrointestinal sistem, hepatik enzimlerde yükselme ve hepatotoksite, nörolojik yan etkiler, kilo ve saç değişiklikleri, pankreatit ve hematolojik sistemle ilgili belirtilerdir (McElroy ve Keck 1989). En sık görülen yan etkiler gastrointestinal sistem yan etkileridir (%8.9). İştah kaybı, hazımsızlık, midede yanma hissi, bulantı ve kusma gibi belirtilerdir. Kusma bulantıdan daha az görülmekte, ishal ise nadiren ortaya çıkmaktadır. Bu yan etkiler ilacın divalproeks formu kullanılarak veya H₂ reseptör blokörü ilaçlar kullanılarak minimale indirilebilmektedir. Kilo alımı %6.9 ve saç dökülmesi %7.9 oranında görülmektedir. Bu yan etkiler ilacın kesilmesini gerektirmez ancak özellikle selenyum ve çinko içeren multivitamin kombinasyonları ile profilaktik tedaviyi gerektirebilir (McElroy ve Keck 1993). Bilişsel yetiler üzerinde minimal etkiye sahiptir. Çekilme belirtileri, ilaç yavaş yavaş kesilirse nadir görülmektedir. Ataksi, tremor ve sedasyon gibi nörolojik yan etkiler tedavinin gidişi sırasında ortaya çıkabilmektedir. Bu yan etkilere ek olarak antipsikotik ilaçlarla birlikte valproat kullanılan hastalarda sedasyon ve somnolans olabilir.

Valproat kullanan hastaların yaklaşık olarak %44'ünde karaciğer fonksiyon testlerinde geçici yükselmeler bildirilmiştir. Bu durum benign bir seyir göstermekte ve fatal hepatotoksite seyrek olarak görülmektedir. Fatal hepatotoksite görülme sıklığı valproat politerapisi almakta olan hastalarda

1/49.000 ve monoterapi almakta olan hastalarda ise 1/118.000'dir. Fatal hepatotoksite için iki yaşın altında olma, birden fazla antiepileptik ilaç kullanımı, organik mental bozuklukların bulunması veya bu durumların ağır derecede epilepsi ile birlikte bulunması risk faktörleri olarak sayılabilir. Bu reaksiyon hastaların büyük çoğunluğunda tedavinin ilk 3-6 aylık dönemi sırasında idiosenkritik olarak meydana gelmektedir. Letarji, bulantı, kusma, iştahsızlık, sarılık, karın ağrısı ve ödem gibi öncü belirtiler görülebilmektedir. 10 yaşın üzerindeki hastalarda ölümcül reaksiyonlar bildirilmemiştir.

Valproat ile ilgili pankreatit tablosu nadir görülmektedir. Bu yan etki genellikle tedavinin ilk 6 ayı içinde ortaya çıkmaktadır. Hematolojik yan etkiler içinde en çok trombositopeni ortaya çıkmaktadır. Valproat teratojenite potansiyeli olan bir ilaçtır. İlk trimestride valproat kullanan kadınların bebeklerinde %1-2 oranında nöral tüp defektleri görülebilmektedir (David 1995). Yan etkiler içinde sedasyon, başağrısı ve iritabilite en fazla saptanan belirtilerdir. Akut mani tanısı almış hastaları içeren plasebo kontrollü bir çalışmada gruplar arasında yan etki görülme sıklığı değerlendirildiğinde anlamlı bir fark bulunmamıştır (Pope ve ark. 1991). Lityum ve plasebo kontrollü olarak yapılan diğer bir çalışmada ise, gruplar arasında yan etki nedeniyle çalışmayı bırakan hastaların sayısında anlamlı düzeyde fark bildirilmemiştir (Bowden ve ark. 1994).

Son zamanlarda dikkatler valproat ve diğer antikönlüzan ilaçları kullanan epileptik kadın hastalarda ortaya çıkan hiperandrojenizm, menstrüel düzensizlikler ve polikistik over sendromu üzerine çevrilmiştir (Davis ve ark. 2000, İsojarvi ve ark. 1996). Bu durumların ilaçlara mı bağlı olduğu yoksa epilepsi nedeniyle mi ortaya çıktığı henüz açıklığa kavuşmamıştır. Valproat, lityum ve karbamazepin gibi diğer duygudurum düzenleyicilerle birlikte kullanıldığında yan etki sıklığında artış olmaktadır.

İlaç Etkileşimleri

Komorbid veya tedaviye dirençli psikiyatrik bozuklukların tedavisinde uygulanan polifarmasi protokollerinin özellikle son 20 yılda yaygınlaşması ve geriatrik hasta popülasyonunda meydana gelen artış, ilaç-ilaç etkileşim özelliklerini daha da önemli hale getirmektedir. Valproat karaciğerde metabolize edilmesi, hepatik mikrozomal enzimleri inhibe etme eğilimi ve proteine bağlanma oranının yüksek olması gibi

faktörler nedeniyle farmakokinetik düzeyde birçok ilaçla etkileşme potansiyeline sahiptir. Fenobarbitalin karaciğerdeki metabolizmasını inhibe ederek kan düzeyini yaklaşık olarak %25-125 oranında arttırır (Levy ve Koch 1982). Karbamazepin ile beraber kullanıldığında; karbamazepinin karaciğer enzimlerini indükleyici etkisi nedeniyle valproatın metabolizması artmakta ve kan düzeyi düşmektedir. Tam tersine valproat karbamazepin ve metabolitinin metabolizmasını inhibe etmekte, plazmada proteinlerine bağlandığı yerlerden ayırmakta ve karbamazepin kan düzeyini arttırmaktadır. Bu nedenle bu iki ilacın kombinasyonu nörotoksite riski taşımaktadır (Callahan ve ark. 1993, Sovner 1988).

Valproat ve fenitoin arasındaki etkileşim de kompleksdir. Valproat total ve proteine bağlı fenitoin konsantrasyonunu azaltmaktadır. Serbest fenitoin konsantrasyonu önce artmakta daha sonra azalmaktadır. Bu arada, fenitoinin hepatik metabolizmasının inhibisyonu nedeniyle fenitoin konsantrasyonu artmakta, aynı zamanda fenitoinin hepatik metabolizmayı indükleyici etkileri nedeniyle valproat konsantrasyonu azalmaktadır (Levy ve Koch 1982). Valproat ve lityumun birlikte kullanılması özellikle son yıllarda giderek yaygınlaşmaktadır. Her iki ilaçta da ortaya çıkan tremor hastaları rahatsız edecek düzeyde olabilmekte ve bu ilaçlar birlikte kullanıldığında en sık görülen yan etki olarak ortaya çıkmaktadır. Tremor ortaya çıktığında bir β -adrenerjik reseptör antagonisti olan propranolol ile gabapentin kullanımı yararlı olabilmektedir (McElroy ve ark. 2000).

Klasik antipsikotik ilaçlarla birarada kullanıldığı zaman hastalarda sedasyon düzeyinde artma ve antipsikotiğe bağlı ekstrapiramidal yan etkilerde artışa yol açmaktadır. Ayrıca bazı hastalarda EEG anormalliklerinin ortaya çıkabildiğini bildiren yayınlar bulunmaktadır (Pope ve McElroy 1995). Klozapin ve valproat kombinasyonu genellikle iyi tolere edilmektedir. Sedasyon en sık gözlenen yan etki olarak ortaya çıkmakta, ayrıca nadiren konfüzyon gözlenebilmektedir. Valproatın antiepileptik etkinliği klozapinin epileptojenik etkilerini baskılayabilmektedir. Olanzapin, risperidon, ketiapin ve sertindol gibi diğer atipik antipsikotik ilaçlarla da birlikte kullanıldığında iyi tolere edilmektedir. Gabapentin, lamotrijin ve topiramet gibi yeni antiepileptik ilaçlarla birlikte kullanıldığında genellikle iyi tolere edilmektedir. Ancak valproatın lamotrijinin metabolizmasını

inhibe etmesi nedeniyle doz ayarlaması bu etki göz önüne alınarak yapılmalıdır.

Valproat, monoamin oksidaz inhibitörleri, trisiklikler, seçici serotonin geri-alım inhibitörleri gibi antidepresan ilaçlarla birlikte güvenilir biçimde kullanılabilmeyle birlikte amitriptilin serum valproat konsantrasyonunda artışa neden olmaktadır. Aynı zamanda valproat da trisikliklerin metabolizmalarını inhibe ederek kan düzeylerinin artmasına neden olmaktadır. Fluoksetin ile birlikte kullanıldığında serum valproat konsantrasyonu artmaktadır.

Psikiyatrik Klinik Uygulamada Valproat Kullanımı

Bipolar Bozukluk

Yaklaşık 30 yıldır yayınlanan vaka sunumları, açık ve kontrollü çalışmaların olumlu sonuçlarını göz önüne alan FDA, valproik asidin bipolar bozukluk manik epizod tedavisinde kullanımını onaylamıştır. Bowden ve arkadaşları (1994) tarafından yapılan bipolar I bozukluk manik epizod tanısı alan hastaları içeren, lityum ve valproatı plasebo kontrollü olarak karşılaştıran çalışmada valproik asit alan hastaların %48'inin, lityum alan hastaların %49'unun ve plasebo alan hastaların %25'inin klinik tablosunda %50'den fazla düzelme olduğu saptanmıştır. Ortalama serum düzeyleri sırasıyla valproik asit için 93.2 µg/ml, lityum için 1.2 mEq/l saptanmıştır. Valproik asit alan grupta %6, lityum alan grupta %11 ve plasebo grubunda %3 oranında yan etki ortaya çıktığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada karbamazepinde olduğu gibi valproat da hızlı döngülü ve disforik özellikli mikst manide lityumdan etkin bulunmuştur. Diğer kontrollü 3 çalışmada ise akut mani olan olguların %64-71'inin valproat tedavisine iyi yanıt verdiği, valproat ve karbamazepin etkinliğinin akut ve koruyucu tedavide aynı dercede olduğu bildirilmiştir (Freeman ve ark. 1992, Pope ve ark. 1991, Emrich ve ark. 1985).

Yapılan açık çalışmalara alınan hastaların büyük bir çoğunluğu lityum, antipsikotikler, karbamazepin ve bu ilaçların kombinasyon tedavilerine az yanıt vermiş olan hastalar arasından seçilmiştir. Bu çalışmalarda valproatın özellikle hızlı döngülü bipolar bozukluk, karışık tip bipolar bozukluk, bipolar II tanısı almış hastalarda uzun bir dönem boyunca manik ve depresif epizodların sıklığını ve şiddetini azalttığı saptanmıştır. Ayrıca lityum ya da karbamazepine cevap vermeyen olgularda tedavi etkinliği olduğu bulunmuştur (Calabrese ve ark. 1992, Post 1991). Manik ve karışık tip epizodlar için profilaktik etkinliğinin depresif epi-

zodlara göre daha fazla olduğu yönünde sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca duygudurum düzenleyici etkilerinin lityum, antipsikotikler, antidepresanlar, karbamazepin, tiroid hormonları ve klozapin ile artabileceği bildirilmiştir (Calabrese ve ark. 1992, McElroy ve ark. 1988, McElroy ve ark. 1991). Oral ve arkadaşlarının (1996) lityumla beraber valproat kullanılan olgu serisinde, valproatın antipsikotik gereksinimini azalttığı bulunmuştur. McElroy ve arkadaşları (1996) ise çalışmalarında akut valproat yüklemesinin antipsikotik benzeri etki gösterdiğini ve haloperidole göre üstün olduğunu göstermiştir.

Hızlı döngülü bipolar bozukluk, manik epizodlar sırasında yüksek düzeyde depresyon ve öfori bulunması, psikotik belirtilerin olmaması, bipolar bozukluk ve panik bozukluğun birlikteliği, organik beyin sendromu, kapalı kafa travması, mental retardasyon, elektroensefalografik anormallikler bulunması, hastalığın geç yaşlarda başlaması, yüksek düzeyde uyku bozukluğunun bulunması, hastalığın kısa sürmesi, tedavinin başında yüksek düzeyde serum valproat düzeylerinin elde edilmesi gibi faktörler birçok çalışmada elde edilen sonuçlara göre valproata iyi klinik yanıt ile ilgilidir (Calabrese ve ark. 1992). Literatürde bipolar spektrum içinde bulunan hastalarda valproik asidin etkinliğiyle ilgili çok sayıda vaka sunumu mevcuttur (Kimetz ve ark. 1997, Herridge ve Pope 1985, Deltito 1993, Zarate ve ark. 1997). Bu yayınlarda sözü edilen hastaların birçoğu diğer psikotrop ilaçlara dirençli hastalardan seçilmişlerdir. Buna ek olarak birçoğunda kleptomani, bulimia ve dikkat eksikliği hiperaktivite sendromu gibi başka bir eksen I bozukluğu mevcuttur. Sıklıkla bu bozukluklar da valproik asit tedavisine iyi yanıt vermişlerdir.

Lityum tedavisi almakta olan 12 bipolar hastaya randomize olarak plasebo ve valproik asit eklenerek yapılan çalışmada, lityum ve valproik asit alan grupta relaps ve rekürrens oranının daha az olduğu bildirilmiştir. Bu kombinasyonun etkinliği daha fazla olmasına rağmen yan etki şiddeti plasebo ve lityum alan gruba göre daha yüksek bulunmuştur (Solomon ve ark. 1997).

Major Depresif Bozukluk

Bu ruhsal bozuklukta valproik asidin kullanılmaya başlanması, Petty ve arkadaşlarının da (1995) major depresyon tanısı alan hastalarda, plazma GABA düzeylerinin düşük olarak saptanmasına dayanmak-

tadır. DSM-IV kriterlerine göre major depresyon tanısı konmuş, daha önce mani veya hipomani öyküsü olmayan 33 hastayı içeren bir çalışmada hastalar 8 hafta boyunca Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ) ile izlenmiş ve 8. haftanın sonunda çalışmayı tamamlayan 22 hastanın %86'sında HDDÖ puanlarında %50'den fazla düzelme olmuştur (Davis ve ark. 1996). Elde edilen sonuçlar valproik asidin major depresif bozukluğun tedavisinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Diğer iki çalışmada ve olgu sunumlarında ise iyileşme oranları bir önceki çalışmadaki gibi yüksek olmasa da sırasıyla %26, %59 ve önemli dercede düzelme olarak bulunmuştur (Lambert ve Venaud 1987, Deltito ve ark. 1998, Davis ve ark. 2000). Ayrıca ajite major depresif bozuklukta valproatın standard antidepresan tedaviye eklenmesi durumunda ajitasyonun yatıştığı gözlenmiştir.

Günümüzde valproatın gerek major depresif bozukluk, gerekse de bipolar bozukluğun depresif epizodunda etkili olduğuna yönelik çalışmalar ve veriler, bu konuda kesin bir kanıya varmak için halen yetersizdir.

Anksiyete Bozuklukları

Anksiyete bozukluklarının tedavisinde valproik asidin etkinliğini saptamak amacıyla yapılan araştırmalar bu ajanın GABA aktivitesini arttırıcı etkileri olduğuna dair görüşlere dayanmaktadır. GABA'erjik etkileri olan benzodiazepin grubu ilaçlar anksiyolitik olarak kullanılmaktadır. Ayrıca yapılan hayvan çalışmalarında valproik asidin, benzodiazepinlere benzer şekilde anksiyete belirtilerinde azalma meydana getirdiği saptanmıştır (Davis ve ark. 1996, Deltito ve ark. 1998).

Panik bozuklukta otonomik sinir sistemi aktivasyonu ve dissosiyatif yaşantılar gibi klinik belirtiler kompleks parsiyel tip epilepsinin klinik görünümünü andırmaktadır. Bu benzerlik antikonvülzan ilaçların panik bozuklukta yararlı etkileri olabileceği ile ilgili yorumların ortaya çıkmasına neden olmuştur. Valproatın panik bozuklukta etkinliğini araştıran çalışmalar çeşitli vaka sunumlarını (Roberts ve ark. 1994, Brady ve ark. 1995), klonozepam dirençli 4 hastada yapılan bir çalışma, tedavi öncesi ve tedavi sonrası laktat infüzyonu yapılan ve 16 hastayı içeren bir açık çalışma ve bir kontrollü çalışmayı içermektedir (Lum ve ark. 1990, Keck ve ark. 1993). Bu çalışmalarda valproatın panik bozukluk tedavisinde etkili olabileceği ile ilgili sonuçlar elde edilmiştir.

Posttravmatik stres bozukluğunda (PTSB) antikonvülzan ilaçların kullanılması geçmiş travmatik yaşan-

maların tekrar yaşantılanması (flashback) ve kabus gibi PTSD belirtilerinin azalmış nöbet eşiği, nöronal sensitizasyon ve kindling fenomenine bağlı olabileceğini ileri süren teorilere dayanmaktadır (Keck ve ark. 1992). Panik bozuklukta olduğu gibi PTSD'nin bazı belirtileri kompleks parsiyel nöbetlerde gözlenen belirtilerle benzerlik göstermektedir. Günümüze kadar bu bozuklukta valproatın etkinliğini bildiren çeşitli vaka sunumları ve bir açık çalışma yayınlanmıştır. Fesler çalışmasında (1991) PTSD tanısı alan 16 vietnam gazisini 16 ay boyunca valproat vererek izlemiştir. Çalışmayı tamamlayan 14 hastanın 10'unda uyku, hiperaktivite ve kaçınma belirtilerinde önemli düzeyde düzelme saptanmıştır.

Valproik asidin obsesif kompulsif bozuklukta etkinliğini araştıran Deltito (1994), antiobsesyonel tedaviyi yan etkiler nedeniyle tolere edememiş 10 hastaya valproat tedavisi başlamışlar. Bir süre sonra antiobsesyonel tedaviyi, valproat tedavisine ekleyerek iyi sonuçlar elde etmişlerdir.

Madde Kesilmesi ve Bağımlılığı

Alkol ve benzodiazepinlerin uzun dönem etkilerinde GABA'erjik sistem önemli rol oynamaktadır. Özellikle yoksunluk belirtilerinin ortaya çıkışı GABA'erjik fonksiyonda azalmaya bağlanmaktadır (Davis ve ark. 2000). Valproat gibi GABA'erjik nörotransmisyonu arttırıcı ve antikingling etkinliği olan ilaçların alkol ve sedatif ilaçların geri çekilme belirtilerini tedavi edici özelliklerinin bulunabileceği yönünde görüşler yukarıda sözü edilen hipotezden köken almaktadır. Özellikle son 10 yılda, valproatın alkol kesilme sendromunda etkinliği ile ilgili yapılan birçok çalışmada alkol kesilme sendromunda bu ajanın yararlı olabileceğine yönelik sonuçlara varılmıştır.

Lambie ve arkadaşlarının (1980) yaptığı ve alkol kesilme sendromu bulunan 49 hastayı içeren çalışmada hastaların bir kısmına valproat verilmiştir. Çalışmada plasebo kullanılmamış ve hastaların bir kısmı diğer psikotrop ilaçları da kullanmıştır. Valproat alan grupta kesilme belirtilerinin daha çabuk iyileştiği bildirilmiştir. Rosenthal ve arkadaşlarının (1998) yaptığı diğer bir çalışmada ise 37 hasta valproat ve fenobarbital verilerek iki gruba randomize edilmiştir. Her iki grupta da kesilme belirtilerinde, agresyon ve hostilité skorlarında önemli düzeyde azalma saptanmış ve yine iki grupta da alkol kesilmesiyle ilgili epileptik nöbet gelişmemiştir. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar, valproatın alkol kesilme sendromunda fenobarbital

barbital kadar etkili olabileceğini göstermektedir. Şizoaffektif bozukluk manik epizod ve alkol kesilme belirtileri gösteren, valproatın hem manik belirtilere hem de alkol kesilmesi belirtilerine iyi geldiğini bildiren iki vaka sunumu yapılmıştır (Hammer ve Brady 1996). Alkol kesilme sendromu olan hastalarda deliryum tremens sıklığının araştırıldığı bir çalışmada, valproat alan hastaların birinde (%2.2), karbamazepin grubunda iki hastada (%4.7) ve plasebo alan grupta ise üç hastada (%6.1) deliryum tremens tablosu ortaya çıkmıştır. Epileptik nöbet sıklığı en az valproat grubunda saptanmış olmasına rağmen, hiçbir ilaç epileptik nöbetlerle ilgili profilaktik etkinlik gösterememiştir. Valproat iyi tolere edilmiş ve ortalama doz 1200 mg/gün olarak saptanmıştır (Hilbom ve ark. 1989).

Brady ve arkadaşlarının (1995) yaptığı bipolar bozukluk ve madde kötüye kullanımı tanılarının bir arada bulunduğu 9 hastayı içeren bir çalışmada ise; hastaların çoğunun duygudurum belirtilerinde ve kullandıkları maddelerin miktarında azalma saptadıklarını bildirmiştir. Çift-kör plasebo kontrollü yapılmış bir çalışma ve toplam altı vaka sunumu, valproatın benzodiazepin kesilme belirtilerinin tedavisinde etkili olabileceği yönünde sonuçlar vermektedir (Davis ve ark. 2000). Rickerls ve arkadaşları (1999) valproat, trazodon ve plaseboyu çift-kör olarak karşılaştırdıkları çalışmalarında, gruplar arasında kesilme belirtilerinin şiddeti açısından herhangi bir fark saptamalarına rağmen, valproat alan hastaların %79'u, trazodon grubunun %67'si ve plasebo grubunun %31'i 5 haftalık süre boyunca tekrar benzodiazepin kullandıklarını bildirmişlerdir. Çalışmanın 3. ayında bu etkinin ortadan kalkması uzun dönemdeki iyileşme düzeyinin her üç grupta da farklı olmadığını düşündürmektedir. Yayınlanan vaka sunumlarında ise valproatın yararlı etkileri olabileceği yönünde sonuçlar bildirilmiştir.

Psikotik Bozukluklar ve Tardiv Diskinezi

GABA'nın şizofreni ve olasılıkla tardiv diskinezi nörokimyasında rol oynadığına dair hipotezler bulunmaktadır. Son zamanlarda Wassef ve arkadaşları (1999) tarafından GABA'nın şizofreni patofizyolojisinde oynayabileceği olası patofizyolojik mekanizmaları ve valproatı da içeren tedavi yaklaşımlarını özetledikleri bir gözden geçirme yazısı yayınlanmıştır. GABA'nın dopaminerjik nörotransmisyonu inhibe ettiği, psikotrop ilaçlara yetersiz yanıt veren hastalarda hasarlı olduğuna inanılan mezofrontokortikal yol-

larda etkili olarak hipofrontaliteyi azalttığı düşünülmektedir.

Gundurewa ve arkadaşları (1980) yatarak tedavi gören 10 şizofrenik hastanın 7 tanesine 20 gün boyunca valproat vermişler, yaptıkları değerlendirme sonucunda paranoya ve halusinasyonların şiddetinde azalma olduğu yönünde sonuçlar yayınlamışlardır. Wassef ve arkadaşlarının (1989) yayınladığı vaka serisinde ise nöroleptik tedaviye yanıtız üç şizofreni hastasına valproat eklendikten sonra iyi düzeyde klinik yanıt aldıklarını ve valproatın hem pozitif hem de negatif belirtilere iyi geldiğini bildirmişlerdir. Retrospektif bir analizde, değişik psikiyatrik tanılar alan 55 hastada klozapin ve valproat kombinasyonunun güvenilir bir şekilde kullanılabilceği bildirilmiştir (Kanda ve ark. 1994). Fisk ve York (1987) çoğunluğu kronik şizofreni tanısı konulmuş 47 kronik psikotik hasta ile yaptıkları çift-kör çalışmada; hastaların standart antipsikotik tedavilerine valproat eklemiş, 22 hastada psikotik belirtiler ve tardiv diskinezi belirtilerinde azalma saptadıklarını bildirmiştir. Daha sonra yapılan bir çalışmada Dose ve arkadaşları (1998) psikotik belirtilerde düzelleme gözlememelerine rağmen, hastaların daha düşük dozlarda sedatif ilaçlara gereksinim gösterdiklerini ve hostilete düzeylerinin belirgin olarak azalma gösterdiğini bildirmiştir.

Tardiv diskinezi ile ilgili yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır. Valproatın tardiv diskinezi tedavisinde etkili olmadığı yönünde sonuçlar elde edilmiştir. Elde edilen bu sonuçlara rağmen, tardiv diskinezi hastalarının bazı alt gruplarının valproat tedavisinden yaralanabilecekleri yönünde yorumlar yapılabilir. Antipsikotiklerin neden olduğu akatizi, parkinsonizm ve hiperkinetik hareketler bulunan hastalarda yapılan çift-kör plasebo kontrollü bir çalışmada 15 hastaya valproat, biperiden ve plasebo uygulanmıştır. Çalışmanın sonunda valproatın akatizi üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı, hiperkinetik hareketlere ise çok az etkisinin olduğu ve parkinsoniyen belirtileri artırdığı bildirilmiştir (Friis ve ark. 1983).

Genel Tıbbi Duruma Bağlı Duygudurum ve Davranış Bozuklukları

Demans, kafa travması ve mental retardasyon gibi organik durumlara bağlı gelişen psikiyatrik tablolarla ortaya çıkan davranış bozukluklarında valproat kullanımını ile ilgili yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır. Kahn ve arkadaşları (1988) sistemik lupus

eritematozus ve multipl sklerozun neden olduğu duygudurum bozukluğu bulunan 3 hastayı içeren çalışmalarının sonunda valproatın bu hastalarda etkili olduğunu bildirmişlerdir. Pope ve arkadaşları (1988) ise kapalı kafa travmasına bağlı duygudurum belirtileri bulunan iki hastanın valproata iyi düzeyde yanıt verdiğini bildirmiştir. Abbas ve Styra (1994) bipolar bozukluk ve rekürren steroid psikozu bulunan bir hastada valproatın profilaktik etkinliği olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca kapalı kafa travması, anoksik beyin hasarı, temporal lop epilepsisi ve travmatik beyin hasarı gibi organik durumlarda valproat güvenilir bir şekilde kullanılmıştır (Davis ve ark. 2000).

Lott ve arkadaşları (1995) davranışsal belirtiler gösteren demans tanısı almış 10 hastanın 8'inin valproata iyi yanıt verdiklerini bildirmiştir. Yapılan açık ve prospektif bir çalışmada daha önce uygulanan psikofarmakolojik tedavilere dirençli demanslı 16 hastanın ajitasyon ve davranışsal belirtilerinde klinik global iyileşme puanları göz önüne alındığında önemli düzeyde düzelmeye saptanmıştır (Davis ve ark. 2000).

Kastner ve arkadaşlarının (1993) yaptığı bir açık çalışmada agresif ve sikloid davranış bozuklukları bulunan 18 hastanın 14 tanesinin valproata iyi yanıt verdiğini bildirmişlerdir. Araştırmacılar bu çalışmanın sonunda hastaların verdiği iyi klinik yanıtın subkonvülfik epileptiform aktivite ile ilgili olabileceği yönünde yorumlar yapmışlardır.

Valproatın mental retardasyon bulunan ve bipolar bozuklukla ilgili olmayan davranış bozuklukları gösteren hastalarda da etkinliği incelenmiştir. Mattes (1992) ağır derecede mental retardasyon bulunan affektif kökeni olmayan agresyon belirtileri gösteren

ve epileptik nöbet öyküsü bulunmayan iki vakada valproatın agresyon düzeylerini belirgin olarak azalttığını bildirmiştir. Davis ve arkadaşlarının (2000), gözden geçirme yazılarında şizoaffektif bozukluk ve mental retardasyon bulunan bir hastada valproatın davranışsal belirtilere iyi geldiğini ve 68 yaşında kronik şizofreni bulunan ve frontal lobotomi nedeniyle organik mental bozukluk tablosu gelişmiş bir hastada valproatın iyi etkileri olduğunu bildiren araştırmalar olduğunu belirtmişlerdir.

Yapılan bu araştırmalarda epilepsi prevalansı yüksek olan mental retardasyon bulunan hasta popülasyonunda, ortaya çıkabilen agresyon ve kendine zarar verme gibi davranışsal belirtilerin şiddetinin ve duygudurum dalgalanmalarının valproat ile azaltılabileceği yönünde sonuçlar elde edilmiştir.

Kişilik Bozukluklarıyla İlgili Agresyon ve Ajitasyon Durumları

Davis ve arkadaşları (2000) yazılarında karbamazepinin borderline kişilik bozukluğunun tedavisinde etkili olduğuna dair kanıtlar elde edildiğini, valproatın da bu kişilik bozukluğunun tedavisinde etkinliğini saptamaya yönelik araştırmaların yapılmasına neden olduğunu, bu araştırmaların planlanmasında agresif davranışlar gösteren ve borderline kişilik bozukluğu bulunan hastalarda valproatın yararlı etkileri olabileceğini bildiren vaka sunularının etkili olduğunu belirtmişlerdir. Yine bu yazıda ve çeşitli araştırmalarda; valproatın hastaların önemli bölümünde anksiyete, öfke, impulsivite ve reddedilme duyarlılığında azalma yönünde yararlı etkiler gösterdiği bulunmuştur.

KAYNAKLAR

- Abbas A, Styra R (1994) Valproate prophylaxis against steroid induced psychosis. *Can J Psychiatry*, 39:188-189.
- Bowden CL, Brugger AM, Swann AC (1994) Efficacy of divalproex vs. lithium and placebo in the treatment of mania. *JAMA*, 271:918-924.
- Brady KT, Sonne SC, Anton R ve ark. (1995) Valproate in the treatment of acute bipolar affective episodes complicated by substance abuse: A pilot study. *J Clin Psychiatry*, 56:118-121.
- Calabrese JR, Markovitz PJ, Kimmel SE ve ark. (1992) Efficacy of valproate in 78 rapid-cycling bipolar patients. *J Clin Psychopharmacol*, 12(Suppl):53-56.
- Callahan AM, Fava M, Rosenbaum JF (1993) Drug interactions in psychopharmacology. *Psychiatr Clin North Am*, 16:647-669.
- David RP (1995) The emerging role of valproate in psychiatric disorders. *Pharmacotherapy*, 15(5):631-647.
- Davis LL, Kabel D, Patel D ve ark. (1996) Valproate as an anti-depressant in major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull*, 32:647-652.
- Davis LL, William R, Byron A ve ark. (2000) Comprehensive review of the psychiatric uses of valproate. *J Clin Psychopharmacol*, 20(Suppl 1):1-17.
- Deltito JA (1993) The effect of valproate on bipolar spectrum temperamental spectrum disorders. *J Clin Psychiatry*, 54(8):300-304.
- Deltito JA (1994) Valproate pretreatment for difficult to treat patient with OCD. *J Clin Psychiatry*, 55(11):500.

- Deltito JA, Levitan J, Damore J ve ark. (1998) Naturalistic experience with the use of divalproex sodium on an inpatient unit for adolescent psychiatric patients. *Acta Psychiatr Scand*, 97(3):236-240.
- Dose M, Hellweg R, Thesion M ve ark. (1998) Combined treatment of schizophrenic psychoses with haloperidol and valproate. *Pharmacopsychiatry*, 122-125.
- Emrich HM, Von Zerssen D, Kissling W ve ark. (1981) Therapeutic effect of valproate in mania. *Am J Psychiatry*, 138(2):256.
- Emrich HM, Dose M, Vanzerssen D (1985) The use of sodium valproate, carbamazepine and oxcarbazepine in patients with affective disorders. *J Affect Disord*, 8:243-250.
- Fesler FA (1991) Valproate in combat related posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*, 52(9):361-364.
- Fisk GG, York SM (1987) The effect of sodium valproate on tardive dyskinesia revisited. *Br J Psychiatry*, 150:542-546.
- Freeman TW, Clothier JL, Pazzaglia P ve ark. (1992) A double-blind comparison of valproate and lithium in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry*, 149:108-111.
- Friis T, Christensen TR, Geriach J (1983) Sodium valproate and biperiden in neuroleptic-induced akathisia, parkinsonizm and hyperkinesia: A double-blind, cross-over study with placebo. *Acta Psychiatr Scand*, 67:178-187.
- Gunderewa VM, Beckman H, Zimmer R ve ark. (1980) Effect of valproate in schizophrenic syndromes. *Drug Res*, 30:1212-1213.
- Hammer BA, Brady KT (1996) Valproate treatment of alcohol withdrawal and mania. *Am J Psychiatry*, 153:1232.
- Herridge P, Pope HG (1985) Treatment of blumia and rapid cycling bipolar disorder with sodium valproate. A case report. *J Clin Psychopharmacol*, 5:229-230.
- Hilbom M, Tokola R, Kuusela V ve ark. (1989) Prevention of alcohol withdrawal seizures with carbamazepine and valproic acid. *Alcohol*, 6:223-226.
- İsojarvi JI, Laatikainen TJ, Knip M ve ark. (1996) Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. *Ann Neurol*, 39:579-584.
- Kahn D, Stevenson E, Douglas CJ (1988) Effect of sodium valproate in three patients with organic brain syndromes. *Am J Psychiatry*, 145:1010-1011.
- Kanda JC, Tohen M, Castillo J ve ark. (1994) Concurrent use of clozapine and valproate in affective and psychotic disorders. *J Clin Psychiatry*, 55(6):255-257.
- Kastner R, Finesmith R, Walsh K (1993) Long term administration of valproic acid in the treatment of affective symptoms in people with mental retardation. *J Clin Psychopharmacol*, 13:448-451.
- Keck PE, McElroy SL, Freidman LM (1992) Valproate and carbamazepine in the treatment of panic and posttraumatic disorders, withdrawal states and behavioral dyscontrol syndromes. *J Clin Psychopharmacol*, 12:36-41.
- Keck PE, Taylor VE, Tugrul KC ve ark. (1993) Valproate treatment of panic disorder and lactat induced panic attacks. *Biol Psychiatry*, 33:542-546.
- Kimetz GF, McElroy SL, Collins DJ (1997) Response of mixt cleptomania and bipolar disorder to valproate. *Am J Psychiatry*, 154:580-581.
- Lambert PA, Venaud G (1987) Use of valpromide in psychiatric therapeutics. *Encephale*, 13(6):367-373.
- Lambie DG, Johnson RH, Vijayasenana ME ve ark. (1980) Sodium Valproate in the treatment of alcohol withdrawal syndrome. *Aust NZJ Psychiatry*, 14(3):213-215.
- Levy RH, Koch KM (1982) Drug interactions with valproate. *Drug*, 24:543-556.
- Lott AD, McElroy SL, Keys MA (1995) Valproate in the treatment of behavioral agitation in elderly patients with dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 7:314-319.
- Lum M, Fontaine R, Elie R ve ark. (1990) Divalproex sodium's antipanic effect in panic disorder: A placebo controlled study. *Biol Psychiatry*, 27:164-165.
- Mattes JA (1992) Valproic acid for non-affective aggression in the mentally retarded. *J Nerv Ment Dis*, 180:601-602.
- McElroy SL, Dessain EC, Pope HG (1991) Clozapine in the treatment of psychotic mood disorders, schizoaffective disorder and schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 52:411-414.
- McElroy SL, Keck PE (1989) Valproate in psychiatric disorders: Literature review and clinic guidelines. *J Clin Psychiatry*, 50(Suppl 3):23-29.
- McElroy SL, Keck PE (1993) Treatment guidelines for valproate in bipolar and schizoaffective disorders. *Can J Psychiatry*, 38(Suppl 2):62-66.
- McElroy SL, Keck PE, Pope HG (1988) Valproate in the treatment of rapid-cycling bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 8:275-279.
- McElroy SL, Keck PE, Stanton SP ve ark. (1996) A randomized comparison of divalproex oral loading versus haloperidol in the initial treatment of acute psychotic mania. *J Clin Psychiatry*, 57:142-146.
- McElroy SL, Pope HG, Keck PE (2000) Valproate. *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. JB Sadock, AV Sadock (Ed), 2. Cilt, 7. Baskı, s. 2289-2299.
- Oral ET, Karadağ F, Verimli A ve ark. (1996) Akut manide valproat. 1. Biyolojik Psikiyatri Kongresi, Bursa.
- Petty F, Kramer GL, Fulton M ve ark. (1995) Stability of plasma GABA at four year follow-up in patients with primary unipolar depression. *Biol Psychiatry*, 37:806-810.
- Pope HG, McElroy SL, Keck PE ve ark. (1991) Valproate in the treatment of acute mania. *Arch Gen Psychiatry*, 48:62-68.
- Pope HG, McElroy SL (1995) Valproate. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. BJ Sadock, WA Sadock (Ed), 6. Baskı, Baltimore, Williams and Wilkins. 2112-2120.
- Pope HG, McElroy SL, Satlin A ve ark. (1988) Head injury bipolar disorder, and response to valproate. *Compr Psychiatry*, 29:34-38.
- Post RM (1991) Anticonvulsants as adjunct or alternatives to lithium in refractory bipolar illness. *Advances in Neuropsychiatry and Psychopharmacology*. Refractory depres-

sion. JD Amsterdam (Ed), 2. Cilt, Raven Press, New York, USA, s.155-165.

Rickerls K, Schweizer E, Garcia Espana F ve ark. (1999) Trazodone and valproate in patients discontinuing long-term benzodiazepine therapy: Effects on withdrawal symptoms and taper outcome. *Psychopharmacology*, 141:1-5.

Roberts JM, Malcom R, Santos AB (1994) Treatment of panic disorder and comorbid substance abuse with divalproex sodium. *Am J Psychiatry*, 151:1521.

Rosenthal RN, Perkel J, Singh P ve ark. (1998) A pilot open randomized trial of valproate and phenobarbital in the treatment of acute alcohol withdrawal. *Am J Addict*, 7:189-197.

Solomon DA, Ryan CE, Keitner GI ve ark. (1997) A pilot study of lithium carbonate plus divalproex sodium for continuation

and maintenance treatment of patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 58:95-99.

Sovner R (1988) A clinically significant interaction between carbamazepine and valproic acid. *J Clin Psychopharmacol*, 8(6):448-449.

Wassef AA, Watson DJ, Morrison P ve ark. (1989) Neuroleptic-valproic acid combination in the treatment of psychotic symptoms: A three case report. *J Clin Psychopharmacol*, 9:45-47.

Wassef AA, Dott SG, Harris A ve ark. (1999) Critical review of GABA-erjik drugs in the treatment of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*, 19:222-232.

Zarate CA, Tohen M, Baraibar G (1997) Combined valproate or carbamazepine and electroconvulsive therapy. *Ann Clin Psychiatry*, 9:19-25.

38. ULUSAL PSİKİYATRİ KONGRESİ

22 - 27 Ekim 2002
Mares Hotel - MARMARİS

Kongre Sekreterliği:

Yrd. Doç. Dr. M. Murat DEMET
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Psikiyatri Anabilim Dalı, MANİSA
Tel: 0236 235 03 57, Faks: 0236 239 62 72
e-mail: psikiyatri2002@hotmail.com
www.psikiyatri2002.com

Organizasyon:

Flaptour, Cinnah Cad. No: 42
Çankaya - ANKARA
Tel: 0312 442 07 00, Faks: 0312 440 77 99
e-mail: aysin@flaptour.com.tr
www.flaptour.com.tr

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ PSİKİYATRİ ANABİLİM
DALI & TÜRKİYE PSİKİYATRİ DERNEĞİ