

## Ειδικό άρθρο Special article

# Η χρήση των αντιεπιληπτικών φαρμάκων στη σχιζοφρένεια: Ανασκόπηση των νεότερων δεδομένων

Ε. Θεοχάρη, Χ. Μπουλάς, Α. Χαϊδεμένος

8ο ΨΤΕ, Ψυχιατρικό Νοσοκομείο Αττικής, Αθήνα

Ψυχιατρική 2007, 18:259–272

**Η** μονοθεραπεία με νευροληπτικά δεν είναι πάντα επαρκής για την αντιμετώπιση της σχιζοφρένειας. Για το λόγο αυτόν έχουν αναπτυχθεί διάφορες θεραπευτικές στρατηγικές, όπως η συνδυασμένη χορήγηση νευροληπτικών και αντιεπιληπτικών φαρμάκων. Στόχος μας είναι να συνοψίσουμε τις δημοσιευμένες εργασίες που αφορούν στην αποτελεσματικότητα και στο μηχανισμό δράσης των αντιεπιληπτικών στη σχιζοφρένεια. Φαίνεται ότι ο GABA και το γλουταμινικό οξύ εμπλέκονται στη βελτίωση των συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας μετά την προσθήκη αντιεπιληπτικών στη βασική θεραπεία με νευροληπτικά. Η προσθήκη βαλπροϊκού διαπιστώθηκε ότι συμβάλλει στην ελάττωση της επιθετικότητας, της διέγερσης και του άγχους, μειώνοντας παράλληλα τις ημέρες νοσηλείας. Η καρβαμαζεπίνη έχει φανεί χρήσιμη στην αντιμετώπιση ασθενών με ψυχοκινητική διέγερση. Ωστόσο, παραμένει αμφιλεγόμενη η δραστηριότητα των ανωτέρω αντιεπιληπτικών στη θετική και αρνητική συμπτωματολογία της σχιζοφρένειας. Η οξκαρβαζεπίνη παρουσιάζει ασφαλές φαρμακευτικό προφίλ συνδυαζόμενη με τα νευροληπτικά, αλλά δεν έχει ερευνηθεί επαρκώς σε ασθενείς με σχιζοφρένεια. Η ενίσχυση της θεραπείας με λαμοτριγίνη κρίνεται αποτελεσματική, στις περιπτώσεις όπου η κλοζαπίνη αποτελεί την κύρια αντιψυχωσική αγωγή, σε ανθεκτικές μορφές σχιζοφρένειας. Σημειώνεται ότι τόσο η λαμοτριγίνη όσο και η κλοζαπίνη διαθέτουν αντιγλουταμινεργική δράση. Η χρησιμότητα της τοπιραμάτης στη σχιζοφρένεια υποστηρίζεται από μικρό αριθμό βιβλιογραφικών αναφορών. Φαίνεται λοιπόν ότι η αξιοποίηση των αντιεπιληπτικών φαρμάκων συμβάλλει στην αντιμετώπιση ορισμένων συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας.

**Λέξεις ευρετηρίου:** Σχιζοφρένεια, αντιεπιληπτικά φάρμακα, βαλπροϊκό, καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη, λαμοτριγίνη, τοπιραμάτη.

## Εισαγωγή

Η θεραπεία της σχιζοφρένειας εξακολουθεί μέχρι σήμερα να αποτελεί πρόκληση για την ψυχιατρική κοινότητα τόσο σε εργαστηριακό όσο και σε κλινικό επίπεδο. Παρά τη μεγάλη πρόοδο που παρατηρείται τα τελευταία χρόνια στον τομέα της ψυχοφαρμακολογίας, φαίνεται ότι περίπου 10–20% των ασθενών που πάσχουν από σχιζοφρένεια δεν ανταποκρίνεται επαρκώς.<sup>1</sup> Τα υπάρχοντα αντιψυχωσικά φάρμακα ως μονοθεραπεία δεν είναι το ίδιο δραστικά σε όλους τους ασθενείς και σε όλο το φάσμα ψυχοπαθολογίας της σχιζοφρένειας. Ακόμα και αν εξασφαλιστεί η συμμόρφωση του ασθενούς στη θεραπεία, παραμένει το ενδεχόμενο νέας υποτροπής. Νέες λοιπόν θεραπευτικές στρατηγικές αναπτύσσονται προκειμένου να αντιμετωπιστούν τα συμπτώματα και να σταθεροποιηθεί το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Ο συνδυασμός των αντιψυχωσικών με τα αντιεπιληπτικά φάρμακα παρουσιάζεται ιδιαίτερα δημοφιλής στην κλινική πράξη. Σε μεγάλο αριθμό ψυχιατρικών κέντρων των ΗΠΑ για το έτος 2001, το ποσοστό συγχωρήγησης κάποιου σταθεροποιητή της διάθεσης σε ασθενείς με σχιζοφρένεια ανήλθε σε 47,1%.<sup>2</sup> Βέβαια, κάποιοι από τους συνδυασμούς αυτούς είναι αποτελεσματικοί και συνεπώς ενδεικνυόμενοι, ενώ άλλοι στερούνται σαφών επιστημονικών δεδομένων και θα πρέπει να αποφεύγονται.<sup>3</sup>

Στο παρόν άρθρο θα προσπαθήσουμε να συμπεριλάβουμε τα βιβλιογραφικά δεδομένα που αφορούν στη χρήση των αντιεπιληπτικών φαρμάκων στη σχιζοφρένεια. Σκοπός της μελέτης δεν είναι η περιγραφή των επιμέρους φαρμάκων και των φαρμακοκινητικών τους ιδιοτήτων αλλά η παρουσίαση των μελετών που έχουν σχέση με το μηχανισμό δράσης και την αποτελεσματικότητα σε σχέση με τη σχιζοφρένεια, καθώς και οι πιθανές αλληλεπιδράσεις με την αντιψυχωσική αγωγή.

## Βιβλιογραφική αναζήτηση

Αναζητήσαμε στην τράπεζα δεδομένων του MEDLINE και του Cochrane Database τις λέξεις κλειδιά "schizophrenia and antiepileptics", "schizophrenia and mood stabilizers", "schizophrenia and anticonvulsants", "valproate", "carbamazepine", "oxcarbazepine", "lamotrigine", "topiramate". Από το

υλικό που συλλέχθηκε, θα συμπεριλήφθηκαν 66 μελέτες.

## Βαλπροϊκό

Το πιο διαδεδομένο και ευρέως συνταγογραφούμενο φάρμακο της κατηγορίας των αντιεπιληπτικών σε ψυχιατρικούς ασθενείς είναι το βαλπροϊκό οξύ και το άλας του (βαλπροϊκό νάτριο).<sup>2</sup> Με αφετηρία το έτος 1995, οπότε έλαβε επίσημη έγκριση από τον FDA για τη θεραπεία επεισοδίων μανίας σε διπολικούς ασθενείς, επεκτάθηκε σταδιακά σε πλήθος ψυχιατρικών παθήσεων. Τέτοιες παθήσεις είναι η μείζων καταθλιπτική διαταραχή, οι αγχώδεις διαταραχές, τα στερητικά και εξαρτητικά από ουσίες σύνδρομα, η όψιμη δυσκινησία, η σχιζοφρένεια και οι σχιζοσυναισθηματικές διαταραχές, οι διαταραχές της διάθεσης, οι διαταραχές συμπεριφοράς, η διέγερση που σχετίζεται με άνοια, η νοητική υστέρηση με διαταραχές διάθεσης και συμπεριφοράς, καθώς και οι διαταραχές προσωπικότητας. Τα επιστημονικά δεδομένα σχετικά με όλες τις παραπάνω διαταραχές ποικίλλουν ποιοτικά και ποσοτικά.<sup>4</sup>

Η ανθεκτικότητα της μονοθεραπείας με αντιψυχωσικά σε σημαντικό ποσοστό ασθενών με σχιζοφρένεια αποτελεί έναν από τους βασικότερους λόγους για τη χρήση του βαλπροϊκού στους ασθενείς αυτούς. Μάλιστα, έχει προταθεί και επισήμως (Expert Consensus Guidelines for the Treatment of Schizophrenia) η χρήση του βαλπροϊκού ως ενισχυτική αγωγή, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις όπου παρατηρείται επιθετικότητα/βία και ανησυχία/διέγερση (με ιστορικό χρήσης ουσιών).<sup>5</sup>

Οι Wassef et al παρατήρησαν ότι η σχιζοφρένεια σχετίζεται μεταξύ άλλων και με διαταραχή του κυκλώματος του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA). Ο GABA είναι ένας ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής, που σχετίζεται στενά με το μηχανισμό δράσης του βαλπροϊκού. Είναι ο πιο κοινός νευροδιαβιβαστής στον εγκέφαλο μετά το γλουταμινικό οξύ και έχει βρεθεί ότι δρα ρυθμιστικά στη μεσομεταιχμιακή ντοπαμινεργική δραστηριότητα. Υπάρχουν δύο ειδών υποδοχείς GABA, που διακρίνονται σε τύπο A και B και έχουν αντίθετες δράσεις. Διέγερση των GABA-A υποδοχέων σχετίζεται με μειωμένη νευρωνική διεγερσιμότητα, διάνοιξη των καναλιών χλωρίου και υπερπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης των νευρικών κυττάρων. Οι GABA-B υποδοχείς δεν σχε-

τίζονται με τα κανάλια ιόντων χλωρίου, αλλά τροποποιούν την αγωγιμότητα της κυτταρικής μεμβράνης σε ασβέστιο και κάλιο. Το τελευταίο, σε συνδυασμό με τη δυνατότητα σύνθεσης κυκλικού AMP μέσω ντοπαμίνης και νορεπινεφρίνης, οδηγεί σε αυξημένη διεγερσιμότητα των νευρώνων σε περίπτωση διέγερσης των GABA-B υποδοχέων.<sup>6</sup>

Οι νευρώνες που διαθέτουν υποδοχείς GABA τροποποιούν την ντοπαμινοεργική λειτουργία εμποδίζοντας την απελευθέρωση ντοπαμίνης από τον προ-συναπτικό νευρώνα. Η αναστολή της εισόδου GABA στους ντοπαμινοεργικούς νευρώνες θα μπορούσε να προκαλέσει μια υπερντοπαμινοεργική κατάσταση στα μεσομεταιχμιακά ντοπαμινοεργικά μονοπάτια.<sup>7</sup> Άλλωστε, στην αιτιοπαθογένεια της σχιζοφρένειας ενοχοποιείται κάποια ντοπαμινοεργική ανισορροπία, που συνίσταται σε αύξηση της ντοπαμίνης στις μεσομεταιχμιακές και μελαινοραβδωτές οδούς και μειωμένη ντοπαμινοεργική δραστηριότητα στο μετωπιαίο φλοιό. Ο GABA φέρεται να επιδρά στις οδούς αυτές και να βελτιώνει την ισορροπία.<sup>8</sup>

Νεότερα στοιχεία δείχνουν ότι υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ GABA και ντοπαμίνης και από τις δύο κατευθύνσεις σε τουλάχιστον τρία επίπεδα: (α) σε συναπτικό επίπεδο (D5 υποδοχείς ντοπαμίνης και GABA-A υποδοχείς), (β) στο επίπεδο του νευρωνικού μικροκυκλώματος (διέγερση των D2 υποδοχέων έχει ως αποτέλεσμα ταχεία και βραχυπρόθεσμη αναστολή στην απελευθέρωση του GABA) και (γ) στο επίπεδο του νευρωνικού μακροκυκλώματος (διέγερση των D1 υποδοχέων έχει ως αποτέλεσμα καθυστερημένη και παρατεταμένη αύξηση της διεγερσιμότητας των νευρώνων). Η επίδραση όμως του GABA στην ντοπαμίνη εξαρτάται από την περιοχή του εγκεφάλου, τη διάρκεια της διέγερσης, αλλά και από το ενδεχόμενο συγχορήγησης ανταγωνιστών ντοπαμίνης.<sup>9</sup>

Το βαλπροϊκό συγκεκριμένα δρα διαμέσου σύνδεσης με βενζοδιαζεπινικούς υποδοχείς, οι οποίοι δομικά και λειτουργικά συνδέονται με τους GABA-A υποδοχείς, και, επιπλέον, οδώνει την κεντρική GABAεργική νευροδιαβίβαση μέσω αναστολής της GABA-τρανσαμινάσης. Το βαλπροϊκό, όταν χορηγείται μεμονωμένα, δεν μπορεί να προκαλέσει αύξηση της απελευθέρωσης ντοπαμίνης στον προμετωπιαίο φλοιό, ενώ σε συνδυασμό με τα κλασικά ή τα άτυπα αντιψυχωσικά ενισχύει κατά πολύ τη δράση

αυτή<sup>10</sup> και ιδιαίτερα όταν χορηγείται σε υπερθεραπευτικές δόσεις.<sup>11</sup> Το πιο ενδιαφέρον μάλιστα, όπως φάνηκε σε πειραματόζωα, είναι ότι η αύξηση της απελευθέρωσης της ντοπαμίνης γίνεται μέσω ενός μηχανισμού εξαρτώμενου από την ενεργοποίηση των σεροτονινεργικών υποδοχέων 5-HT<sub>1A</sub>.<sup>12</sup> Η έρευνα στα πεδία αυτά βρίσκεται σε εξέλιξη, παρέχοντας ελπίδες για την καλύτερη κατανόηση της αιτιοπαθογένειας της σχιζοφρένειας και για αποτελεσματικότερους μελλοντικούς θεραπευτικούς σχεδιασμούς.

Ωστόσο, ο έλεγχος της δραστηριότητας του βαλπροϊκού στη θεραπεία της σχιζοφρένειας απαιτεί μεγάλη επαγρύπνηση για πιθανή διαγνωστική σύγχυση, όπως π.χ. σε ασθενείς με διπολική διαταραχή και συνυπάρχοντα ψυχωσικά συμπτώματα (όπου το βαλπροϊκό έχει επίσημη ένδειξη) και στους οποίους μπορεί εσφαλμένα να τεθεί ως διάγνωση η σχιζοφρένεια. Πρέπει επίσης να διαχωριστεί σαφώς η επίδραση του βαλπροϊκού στην παρορμητική συμπεριφορά από την επίδραση στα πυρηνικά ψυχωσικά συμπτώματα, όπως οι παραισθήσεις και οι ψευδαισθήσεις. Ακόμη, η χρήση ως κατασταλτικό δεν θα πρέπει να συγχέεται με οποιαδήποτε ανάλογη ενδογενή ιδιότητα των αντιψυχωσικών φαρμάκων. Τέλος, αναγκαία κρίνεται και η παρακολούθηση στο πλάσμα των επιπέδων του βαλπροϊκού και του συγχορηγούμενου αντιψυχωσικού παράγοντα, προκειμένου να αποκλειστούν φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις.<sup>13</sup> Όλες βέβαια οι παραπάνω επιφυλάξεις ισχύουν και για τα υπόλοιπα αντιεπιληπτικά που εξετάζονται στην παρούσα εργασία.

Οι πρώτες ενδείξεις για την ενισχυτική δράση του βαλπροϊκού στη σχιζοφρένεια προέκυψαν από δημοσιεύσεις μεμονωμένων περιστατικών και ανοιχτές μελέτες. Μια ανοιχτή μελέτη σε 30 ασθενείς έδειξε ότι η συγχορήγηση βαλπροϊκού σε θεραπεία με αλοπεριδόλη είχε ως αποτέλεσμα βελτίωση στον παρανοϊκό ιδεασμό, τις ψευδαισθήσεις, την παράδοξη σκέψη και τη συναισθηματική απόσυρση και τελικά ελάττωση των ημερών νοσηλείας.<sup>14</sup> Άλλες μη ελεγχόμενες μελέτες έδειξαν επίσης βελτίωση της συναισθηματικής απόσυρσης και της θετικής συμπτωματολογίας, εξάλειψη της ψυχοπαθολογίας που μετρήθηκε με την κλίμακα BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) και βραχύτερο χρόνο νοσηλείας.

Τα παραπάνω ευρήματα όμως χρειάστηκε να υποστηριχθούν από διπλές-τυφλές τυχαιοποιημένες και ελεγχόμενες μελέτες προκειμένου να αποκτήσουν επιστημονική βαρύτητα. Στην κατεύθυνση αυτή, οι Ko et al ανέφεραν ότι δεν παρατήρησαν κανένα ευεργετικό αποτέλεσμα, χρησιμοποιώντας όμως πολύ περιορισμένο αριθμό χρόνιων ασθενών.<sup>15</sup> Αρνητικά ήταν τα αποτελέσματα και από άλλους ερευνητές.<sup>16-18</sup> Οι Dose et al, συγκρίνοντας μονοθεραπεία με αλοπεριδόλη και θεραπεία με αλοπεριδόλη και βαλπροϊκό κατέληξαν μόνο σε μια ελαφρά διαφοροποίηση υπέρ της δεύτερης ομάδας στην κατηγορία της «εχθρικής προδιάθεσης».<sup>19</sup> Οι Wassef et al, σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη με αλοπεριδόλη και βαλπροϊκό, παρατήρησαν σημαντική βελτίωση στην κλίμακα CGI (Clinical Global Impression) καθώς και στην κλίμακα εκτίμησης των αρνητικών συμπτωμάτων (SANS), αλλά όχι στην BPRS.<sup>20</sup>

Οι Casey et al δημοσίευσαν μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή κλινική μελέτη θεραπευτικής ενίσχυσης με βαλπροϊκό σε νοσοκομειακούς ασθενείς σε φάση υποτροπής συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας. Συμμετείχαν 249 ασθενείς από 29 διαφορετικά κέντρα στις ΗΠΑ. Αποκλείστηκαν από τη μελέτη οι σχιζοσυναισθηματικοί καθώς και οι ασθενείς που προηγουμένως είχαν φανεί ανθεκτικοί στη θεραπεία. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 4 ομάδες και τους χορηγήθηκαν για διάστημα 4 εβδομάδων τα εξής φάρμακα: (α) ολανζαπίνη και βαλπροϊκό, (β) ολανζαπίνη και εικονικό φάρμακο, (γ) ρισπεριδόνη και βαλπροϊκό και (δ) ρισπεριδόνη και εικονικό φάρμακο (δοσολογία ρισπεριδόνης: 6 mg/ημέρα, ολανζαπίνης: 15 mg/ημέρα, μέση δόση βαλπροϊκού: 2300 mg/ημέρα με μέσα επίπεδα πλάσματος 100 mg/mL). Για την εκτίμηση των ασθενών χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα των θετικών και αρνητικών συμπτωμάτων (PANSS). Η μελέτη αυτή υποστηρίζει το συμπέρασμα ότι το βαλπροϊκό ενισχύει σημαντικά το αντιψυχωσικό αποτέλεσμα στους ασθενείς με σχιζοφρένεια. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η ταχύτερη βελτίωση της ψυχοπαθολογίας, συμπεριλαμβανομένης της θετικής συμπτωματολογίας στις ομάδες που έλαβαν βαλπροϊκό, με ιδιαίτερη έμφαση στην καχυποψία, τις ψευδαισθήσεις, το ασυνήθιστο περιεχόμενο σκέψης και τη συναισθηματική απόσυρση. Το 50% των ατόμων που έλαβαν συνδυαστική θεραπεία παρουσίασαν ελάττωση κατά 20%

στη συνολική PANSS από την 7η ημέρα ενώ οι ομάδες της μονοθεραπείας χρειάστηκαν 14 ημέρες για να φθάσουν στο ίδιο σημείο.<sup>11</sup>

Συνήθως στην κλινική πράξη στα σταθεροποιητικά της διάθεσης χορηγούνται ως ενισχυτική θεραπεία προκειμένου να ελεγχθεί η επιθετική και βίαιη συμπεριφορά. Σε πρόσφατη ανασκόπηση της χρήσης του βαλπροϊκού σε επιθετικούς και βίαιους ασθενείς παρουσιάστηκε ποσοστό ανταπόκρισης 77,1%, χρησιμοποιώντας όμως μικρό αριθμό σχιζοφρενών επί του συνόλου των ασθενών. Οι περισσότεροι από αυτούς έπασχαν από άνοια, μεθιορική διαταραχή προσωπικότητας, εκρηκτικό χαρακτήρα και συναισθηματική αστάθεια (παιδιά και έφηβοι), διπολική διαταραχή, νοητική υστέρηση, οργανικό ψυχοσύνδρομο και σχιζοσυναισθηματική διαταραχή.<sup>21</sup> Οι Afaq et al, με μια αναδρομική μη ελεγχόμενη μελέτη 147 ασθενών με σχιζοφρένεια και συνοδό διέγερση που έλαβαν ενισχυτικά βαλπροϊκό, παρατήρησαν πιο ήρεμη και λιγότερο επικίνδυνη νοσοκομειακή πορεία και συνεπώς βελτίωση της συνολικής κατάστασης νοσηλείας τους.<sup>22</sup> Νεότερα δεδομένα προέρχονται από την ανοιχτή προοπτική μελέτη των Littrel et al, οι οποίοι χορήγησαν βαλπροϊκό ως ενισχυτική θεραπεία σε ολανζαπίνη σε 10 ασθενείς με παρανοϊκή σχιζοφρένεια και ανέφεραν στατιστικά σημαντική βελτίωση στην εχθρικότητα (μέση δόση ολανζαπίνης 19 mg/ημέρα, μέση δόση βαλπροϊκού 1425 mg/ημέρα με μέσα επίπεδα πλάσματος 76,8 mg/mL).<sup>23</sup>

Σποραδικές είναι και οι αναφορές στη βιβλιογραφία όσον αφορά στην κατατονική σχιζοφρένεια. Σχετικά πρόσφατα δημοσιεύτηκε μια κλινική περίπτωση που αφορά σε δύο ετεροθαλή αδέρφια με κατατονική σχιζοφρένεια. Η προσθήκη βαλπροϊκού στο προηγούμενο σχήμα θεραπείας με αλοπεριδόλη οδήγησε γρήγορη αποδρομή της συμπτωματολογίας και σταθεροποίηση του αποτελέσματος για χρόνια. Παρόλο που η αιτιολογία της κατατονίας δεν είναι γνωστή, ορισμένα συμπτώματα είναι πιθανό να σχετίζονται με ανεπάρκεια του GABA. Ίσως τα GABAεργικά φάρμακα, όπως το βαλπροϊκό, θα μπορούσαν να φανούν χρήσιμα και στον τύπο αυτό σχιζοφρένειας, χωρίς όμως να είναι ξεκαθαρισμένος ο ακριβής τρόπος δράσης. Άξιο απορίας επίσης είναι το γεγονός ότι στο παραπάνω περιστατικό το θεραπευτικό αποτέλεσμα επιτεύχθηκε με δόση βαλπροϊ-



κού 600 mg/ημέρα, ενώ έχει φανεί ότι η αύξηση του GABA στον εγκέφαλο πραγματοποιείται μόνο σε υπερθεραπευτικές δόσεις. Η παρατήρηση αυτή για την κατατονική σχιζοφρένεια χρήζει εκτενέστερης έρευνας.<sup>24</sup>

Το 2006, οι Kelly et al παρουσίασαν μια αναδρομική μελέτη που αφορά σε ασθενείς με ανθεκτική σχιζοφρένεια. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες ανάλογα με το θεραπευτικό σχήμα που χορηγήθηκε: (α) κλοζαπίνη και βαλπροϊκό, (β) κλοζαπίνη και λίθιο και (γ) μονοθεραπεία με κλοζαπίνη. Για την εκτίμηση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα BPRS καθώς και εργαστηριακές μετρήσεις (γλυκόζη, τριγλυκερίδια, ολική χοληστερόλη) και μέτρηση του βάρους των ασθενών. Οι πιο σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν τον πρώτο μήνα προσθήκης ενισχυτικού παράγοντα στην κλοζαπίνη. Η συγχορήγηση βαλπροϊκού οδήγησε σε μείωση της συνολικής βαθμολογίας της BPRS κατά 9 βαθμούς, σε αντίθεση με μείωση κατά 4,4 στην ομάδα της μονοθεραπείας. Το βαλπροϊκό φάνηκε ότι ήταν αποτελεσματικό στη βελτίωση των συμπτωμάτων της εχθρικότητας, του άγχους και της καταθλιπτικής διάθεσης για τον πρώτο μόνο μήνα, ενώ τους υπόλοιπους μήνες δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στις τρεις ομάδες. Οι αλλαγές στην ολική χοληστερόλη ήταν ελάχιστες στην ομάδα που έλαβε βαλπροϊκό σε σχέση με τις άλλες ομάδες. Το φαινόμενο αυτό ίσως εξηγείται από την παρατήρηση ότι το βαλπροϊκό διαθέτει την ικανότητα τροποποίησης του μεταβολισμού της χοληστερόλης επάγοντας την ηπατική β-οξειδωση και μειώνοντας τη σύνθεση στερολών από τη λακτόζη και το 3-υδροξυ-βουτυρικό οξύ. Στην ομάδα του βαλπροϊκού, επίσης, παρατηρήθηκε η μικρότερη μέση αύξηση βάρους, ενώ μια μικρή τάση για αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα βρέθηκε στην ομάδα του λιθίου.<sup>25</sup>

Τέλος, αξίζει να αναφερθούν δυο σημαντικές μεταanalύσεις από τους Basan & Leucht, οι οποίοι εξέτασαν όλες τις τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες ενίσχυσης της αντιψυχωσικής θεραπείας με βαλπροϊκό. Φάνηκε λοιπόν ότι ενώ στο τέλος των θεραπευτικών δοκιμών δεν παρατηρήθηκε κάποια σημαντική διαφορά που θα καθιστούσε τη συγχορήγηση βαλπροϊκού σημαντικότερη της μονοθεραπείας με αντιψυχωσικό, εντούτοις οι ομάδες που έλαβαν βαλπροϊκό είχαν ταχύτερη έναρξη του θεραπευτι-

κού αποτελέσματος, γρηγορότερη ανταπόκριση με βελτίωση της κλίμακας PANSS, πιθανώς καλύτερη ανταπόκριση στα συμπτώματα της επιθετικότητας και λιγότερες ημέρες νοσηλείας.<sup>26,27</sup> Σίγουρα όμως απαιτούνται καλύτερα σχεδιασμένες μελέτες που θα περιλαμβάνουν μεγάλο αριθμό ασθενών, προκειμένου να καταλήξουμε σε πιο ασφαλή συμπεράσματα.

Λόγω της ευρείας χρήσης του βαλπροϊκού στην ψυχιατρική κοινότητα είναι αναγκαίο να αναφερθούν κάποια στοιχεία που αφορούν στο γυναικείο πληθυσμό (αναπαραγωγική ικανότητα και προβλήματα που προκύπτουν σε ενδεχόμενη κύηση υπό θεραπεία με βαλπροϊκό). Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών ανήκει στις βασικές ενδοκρινικές ανεπιθύμητες ενέργειες μακροχρόνιας λήψης βαλπροϊκού. Σε μελέτη με γυναίκες που ελάμβαναν αντιεπιληπτικά, φάνηκε ότι το βαλπροϊκό ευθύνεται για σημαντική αύξηση των ανδρογόνων στο πλάσμα και ωοθηκική δυσλειτουργία.<sup>28</sup> Απαιτείται μεγάλη επαγρύπνηση από τους κλινικούς γιατρούς κατά τη χορήγηση βαλπροϊκού σε νέες γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, καθώς υπάρχει μεγάλη πιθανότητα απρόσμενων κυήσεων. Η λήψη βαλπροϊκού κατά την κύηση σχετίζεται με εμφάνιση δυσπλασίας του νευρικού σωλήνα σε συχνότητα 6/10.000 κυήσεις (οι περισσότερες κυήσεις δεν επιβεβαιώνονται πριν την 28η ημέρα, οπότε κλείνει ο νευρικός σωλήνας). Ο κίνδυνος αυτός μειώνεται σημαντικά όταν τα επίπεδα βαλπροϊκού στο πλάσμα διατηρούνται σε τιμές μικρότερες των 70 mg/mL και η δόση δεν υπερβαίνει τα 1000 mg ημερησίως.<sup>29,30</sup> Παρατηρούνται επίσης τερατογενέσεις (κρanioπροσωπικές και καρδιαγγειακές ανωμαλίες, καθώς και δυσπλασίες των ακρων) και περιγεννητικές επιπλοκές.<sup>31</sup> Σε συγκριτική μελέτη παιδιών που εκτέθηκαν κατά την ενδομήτρια ζωή σε διάφορα αντιεπιληπτικά, διαπιστώθηκε ότι εκείνα που εκτέθηκαν σε βαλπροϊκό είχαν τρεις φορές περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν νευροαναπτυξιακές διαταραχές και ανάγκη για ειδική αγωγή κατά τη μετέπειτα ζωή τους, σε σχέση με τα παιδιά που εκτέθηκαν σε άλλα αντιεπιληπτικά.<sup>32</sup>

Είναι σκόπιμο η ασθενής να ενημερώνεται για τις πιθανότητες αυτές πριν ακόμη προγραμματιστεί η κύηση, να ενισχύονται τα αντιεπιληπτικά μέτρα κατά τη θεραπεία με βαλπροϊκό, να αποφεύγεται η χορήγησή του εκεί όπου δεν είναι απολύτως απα-

ραίτητο και επί υποψίας κήσης (πριν ακόμη αυτή πιστοποιηθεί επίσημα) να συγχωρηγείται προστατευτικά φυλλικό οξύ (5 mg ημερησίως).<sup>29</sup>

### Καρβαμαζεπίνη

Η καρβαμαζεπίνη παραδοσιακά χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της επιληψίας, καθώς και στη θεραπεία της διπολικής διαταραχής ως σταθεροποιητής της διάθεσης ακόμη και σε ασθενείς στους οποίους απέτυχε η θεραπεία με λίθιο.<sup>33</sup> Παρόλο που η χρήση της στην Ψυχιατρική έχει εκτοπιστεί σε σχέση με το βαλπροϊκό και τα αντιεπιληπτικά νεότερης γενιάς, φαίνεται ότι η καρβαμαζεπίνη είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική σε προχωρημένες περιπτώσεις διαταραχών της διάθεσης που χαρακτηρίζονται από σοβαρή μανία, δυσφορία και ταχείες εναλλαγές μανίας-κατάθλιψης.<sup>34</sup> Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η χρήση της στη σχιζοφρένεια και στις σχιζοσυναισθηματικές διαταραχές.

Η δράση της καρβαμαζεπίνης ασκείται διαμέσου σύνδεσής της με υποδοχέα που βρίσκεται κοντά ή πάνω σε κανάλια ιόντων νατρίου των νευρώνων, με αποτέλεσμα αποκλεισμό των καναλιών αυτών.<sup>35</sup> Επιπλέον, αναστέλλει το σύστημα Ca-καλμοδουλίνης μέσω ανασταλτικής δράσης στις πρωτεϊνικές κινάσες που συνδέονται με τα ιόντα ασβεστίου.<sup>36</sup> Παρόμοια δράση ασκούν οι διφαινυλβουτυλπιπεριδίνες, όπως η πιμοζίδη. Η καρβαμαζεπίνη επίσης μειώνει τα υψίσυχνα επαναλαμβανόμενα δυναμικά ενέργειας στους εγκεφαλικούς νευρώνες. Διαθέτει την ικανότητα να δρα ως αγωνιστής βαζοπρεσίνης,<sup>37</sup> η οποία έχει βρεθεί ότι βελτιώνει την αρνητική συμπτωματολογία στη σχιζοφρένεια.<sup>38</sup> Ακόμη, μειώνει το ρυθμό σύνθεσης/αποσύνθεσης (turnover) της νορεπινεφρίνης και της ντοπαμίνης, αναστέλλει την κεντρική ντοπαμινεργική διαβίβαση και διεγείρει τους υποδοχείς GABA.

Τα παραπάνω, σε συνδυασμό με αρκετές βιβλιογραφικές αναφορές για τη χρησιμότητα της καρβαμαζεπίνης σε βίαιους και επιθετικούς ασθενείς, οδήγησαν σε σειρά ερευνών που εξετάζουν την επίδρασή της σε ένα μεγάλο φάσμα εκδηλώσεων της σχιζοφρένειας.

Οι Herrera et al μελέτησαν την επίδραση της καρβαμαζεπίνης σε χρόνιους ασθενείς που παρουσίαζαν ανθεκτικότητα σε προηγούμενη θεραπεία με

νευροληπτικά. Διαπίστωσαν στατιστικά σημαντική βελτίωση στις υποκλίμακες της BPRS που αφορούσαν στη συναισθηματική απόσυρση και την κατάθλιψη. Καθώς οι ασθενείς που εξέτασαν δεν ήταν καταθλιπτικοί, το αποτέλεσμα αποδόθηκε σε ευεργετική επίδραση της καρβαμαζεπίνης στην αρνητική συμπτωματολογία.<sup>39</sup>

Με αφετηρία τα παραπάνω, οι Nachsoni et al σχεδίασαν μια διπλή τυφλή μελέτη για την επίδραση της καρβαμαζεπίνης στην αρνητική συμπτωματολογία της σχιζοφρένειας εξετάζοντας χρόνιους ιδρυματοποιημένους ασθενείς. Τα αποτελέσματα όσον αφορά τη δραστηριότητα της καρβαμαζεπίνης στη βελτίωση των αρνητικών συμπτωμάτων ήταν απογοητευτικά. Δεν παρατηρήθηκε καμία αξιολογη διαφορά στις ομάδες που μελετήθηκαν πριν και μετά τη χορήγηση της ουσίας. Τα ίδια αποτελέσματα διαπιστώθηκαν και στη θετική συμπτωματολογία.<sup>40</sup> Παρόμοια συμπεράσματα αναφέρονται και από τους Lee Min-Soo et al, οι οποίοι επίσης μελέτησαν ασθενείς με αρνητική συμπτωματολογία.<sup>41</sup>

Η πολυκεντρική διπλή-τυφλή μελέτη των Okuma et al έδειξε ότι δεν υπήρξε θεραπευτικό αποτέλεσμα στα προεξάρχοντα ψυχωσικά συμπτώματα, όπως οι ψευδαισθήσεις και οι παραισθήσεις, μετά από 4 εβδομάδες συγχωρήγησης καρβαμαζεπίνης σε δεδομένη θεραπεία με νευροληπτικά, σε σχιζοφρενείς (N=127) και σχιζοσυναισθηματικούς (N=35) ασθενείς.<sup>42</sup>

Ενδιαφέρον παρουσιάζει μια διπλή-τυφλή, τυχαίοποιημένη και placebo ελεγχόμενη μελέτη, που συμπεριέλαβε χρόνιους ανθεκτικούς ψυχωσικούς ασθενείς. Διαπιστώθηκε βελτίωση στην κλίμακα BPRS στην υποκλίμακα «ανησυχία-κατάθλιψη» με τη συγχωρήγηση καρβαμαζεπίνης και νευροληπτικών. Στην κλίμακα SANS παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στις υποκατηγορίες «συναισθηματική απόσυρση», «αναστολή του λόγου» και «προσοχή».<sup>43</sup>

Εκτός από τη θετική και αρνητική συμπτωματολογία, αντικείμενο έρευνας για την καρβαμαζεπίνη αποτέλεσε και η επίδρασή της στους θεραπευτικούς χειρισμούς της ψυχοκινητικής διέγερσης. Έγινε λοιπόν σύγκριση ανάμεσα σε δύο ομάδες διεγερτικών ψυχωσικών ασθενών που έλαβαν είτε αλοπεριδόλη σε συνδυασμό με προμαζίνη ή λεβοπρομαζίνη είτε αλοπεριδόλη σε συνδυασμό με καρβαμαζεπίνη.

Αποδείχθηκε ότι η δεύτερη ομάδα εμφάνισε βελτίωση σε λιγότερες ημέρες θεραπείας και με σημαντικά λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες του θεραπευτικού σχήματος.<sup>44</sup>

Η συγχορήγηση καρβαμαζεπίνης φάνηκε αρχικά ότι έχει ως αποτέλεσμα λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες κινητικού τύπου σε σύγκριση με μονοθεραπεία αλοπεριδόλης. Η δράση όμως αυτή έχει να κάνει περισσότερο με μείωση της αλοπεριδόλης στο πλάσμα μέσω επαγωγής ενζύμων του ήπατος (P450 3A4) που σχετίζονται με την καρβαμαζεπίνη. Συγκεκριμένα, βρέθηκε ότι προκαλείται δραματική πτώση των επιπέδων της αλοπεριδόλης στο πλάσμα, ενώ το ίδιο πιθανώς ισχύει και για άλλα αντιψυχωσικά που μεταβολίζονται από τα ίδια ένζυμα.<sup>45</sup> Τίθεται λοιπόν το ερώτημα περί ψευδών θετικών επιδράσεων επί της αρνητικής συμπτωματολογίας σε όσες μελέτες κατέληξαν σε τέτοια συμπεράσματα.

Η μετα-ανάλυση των Leucht et al το 2002 έρχεται να συνοψίσει το ρόλο της καρβαμαζεπίνης ως ενισχυτικής θεραπείας στη σχιζοφρένεια και τις σχιζοσυναισθηματικές διαταραχές. Φαίνεται λοιπόν, σύμφωνα με τα συμπεράσματα των συγγραφέων ότι η ενίσχυση της θεραπείας νευροληπτικών με καρβαμαζεπίνη είναι ωφέλιμη στη γενικότερη βελτίωση της εικόνας του ασθενούς (όμως οι μελέτες που παρουσιάζουν τέτοια δεδομένα συμπεριέλαβαν πολύ μικρό αριθμό ασθενών). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στους ανθεκτικούς στη θεραπεία σχιζοφρενείς ή σε ασθενείς με αρνητική συμπτωματολογία, ενώ σε ασθενείς με ανωμαλίες στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα η καρβαμαζεπίνη φάνηκε ανώτερη του placebo. Σε τελική ανάλυση η καρβαμαζεπίνη δεν είναι δυνατόν να συστηθεί για την ενίσχυση της αντιψυχωσικής αγωγής στην κλινική πράξη. Η χρήση της θα πρέπει να περιορίζεται σε ομάδες ασθενών με ψυχοκινητική διέγερση. Η δόση του συγχορηγούμενου αντιψυχωσικού παράγοντα θα πρέπει να βρίσκεται υπό επιτήρηση λόγω πιθανών φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων.<sup>46</sup>

### **Οξκαρβαζεπίνη**

Η οξκαρβαζεπίνη είναι κετο-ανάλογο της καρβαμαζεπίνης και αποτελεί ένα σχετικά νέο αντιεπιληπτικό φάρμακο με ιδιότητες σταθεροποιητή της διάθεσης. Παρόλο που δομικά σχετίζεται με την καρβαμαζεπίνη, η οξκαρβαζεπίνη έχει διαφορετι-

κό μεταβολικό προφίλ. Ο βιομετασχηματισμός της δεν οδηγεί στο σχηματισμό καρβαμαζεπίνης-10, 11-εποξειδίου και συνεπώς διαθέτει πλεονεκτήματα όσον αφορά την ανεκτικότητα. Η οξκαρβαζεπίνη υφίσταται ταχεία και εκτεταμένη μεταβολή σε ένα 10-μονοϋδροξυ-ανάλογο από μια ρεδοκτάση του κυτοχρώματος. Το τελευταίο αποτελεί τη δραστική μορφή του φαρμάκου στον οργανισμό, ενώ στο περιφερικό αίμα ανιχνεύονται ελάχιστες μόνο ποσότητες της αρχικής μορφής.<sup>47</sup> Σε αντίθεση με την καρβαμαζεπίνη, η οποία επάγει διάφορα ένζυμα του κυτοχρώματος P450, η οξκαρβαζεπίνη φαίνεται να έχει ελάχιστη ανάλογη δράση, που περιορίζεται στις περιπτώσεις υψηλών δόσεων χορήγησης ή σε περιπτώσεις ισομερών του P450 που εμπλέκονται στο μεταβολισμό των αντιεπιληπτικών δισκίων και της φελοδιπίνης (ανταγωνιστής ιόντων ασβεστίου).<sup>48</sup>

Οι μελέτες στη βιβλιογραφία που αναφέρονται στα αποτελέσματα της χρήσης οξκαρβαζεπίνης σε ψυχωσικούς ασθενείς καθώς και αλληλεπιδράσεις σε συνδυασμό με αντιψυχωσικά φάρμακα είναι αρκετά περιορισμένες.

Σε μια μικρή ανοιχτή μελέτη, οι Leweke & Gerth εξέτασαν έξι άρρηνες εσωτερικούς ασθενείς που είχαν πολύ μικρή ή καμία ανταπόκριση σε προηγούμενη αγωγή με αντιψυχωσικά και για διάφορους λόγους δεν μπορούσαν να λάβουν κλοζαπίνη. Οι ασθενείς έλαβαν ολανζαπίνη, αμισουλπρίδη και κουετιαπίνη στις ανώτερες θεραπευτικές δόσεις για έξι εβδομάδες. Στην αγωγή αυτή προστέθηκε οξκαρβαζεπίνη με έναρξη 300 mg/ημέρα και τελική δόση 900–2100 mg/ημέρα με μόνη ανεπιθύμητη ενέργεια παροδική κεφαλαλγία σε έναν ασθενή. Παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στην κλίμακα BPRS μετά από 42 ημέρες συγχορήγησης. Η καλή ανεκτικότητα στους παραπάνω ασθενείς και η επακόλουθη βελτίωση της κλινικής εικόνας με τη συγχορήγηση της οξκαρβαζεπίνης δίνουν ελπίδες για σημαντικά οφέλη από τη χρήση της σε ανθεκτικούς στη θεραπεία αλλά και σε οξέως πάσχοντες ψυχωσικούς με αργή ανταπόκριση.<sup>49</sup>

Η φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση της οξκαρβαζεπίνης με τα νεότερα αντιψυχωσικά και συγκεκριμένα την ολανζαπίνη και τη ρισπεριδόνη μελετήθηκε σε 25 εξωτερικούς ασθενείς με διπολική και σχιζοσυναισθηματική διαταραχή, στους οποίους συγ-

χορηγήθηκε οξκαρβαζεπίνη για πέντε εβδομάδες. Φάνηκε ότι οι μεταβολές στις σταθερές συγκεντρώσεις πλάσματος της ρισπεριδόνης και του ενεργού μεταβολίτη της (9-OH-ρಿಸπεριδόνη) καθώς και της ολανζαπίνης ήταν σχεδόν ασήμαντες. Η απουσία σημαντικών φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ της οξκαρβαζεπίνης και της ρισπεριδόνης και ολανζαπίνης αποδεικνύει ότι δεν επηρεάζεται η δραστηριότητα των ενζύμων που σχετίζονται με το μεταβολισμό των συγκεκριμένων αντιψυχωσικών. Αντίθετα, η καρβαμαζεπίνη, που επηρεάζει τα ένζυμα αυτά, έχει σχετιστεί με μείωση των συγκεντρώσεων του πλάσματος τόσο της ολανζαπίνης όσο και της ρισπεριδόνης. Συνεπώς, η οξκαρβαζεπίνη μπορεί να συγχρηγηθεί με ασφάλεια και πολύ καλά ποσοστά ανεκτικότητας.<sup>50</sup>

### Λαμοτριγίνη

Η σύνθεση της λαμοτριγίνης (2,3-διχλωροφαινυλ-1,2,4-τριαζίνη-3,5-διαμίνη) έγινε το 1970. Η λαμοτριγίνη σταθεροποιεί τις μεμβράνες των νευρώνων και μειώνει την υπερβολική απελευθέρωση γλουταμινικού οξέος στο φλοιό μέσω αποκλεισμού των προσυναπτικών διαύλων Na<sup>+</sup> και Ca<sup>++</sup> καθώς και μέσω επίδρασης στους διαύλους K<sup>+</sup>. Δεν έχει καμία επίδραση στη φυσιολογική νευρωνική δραστηριότητα.<sup>10</sup>

Το γλουταμινικό οξύ είναι ένας από τους κυριότερους διεγερτικούς νευρομεταβιβαστές. Είναι γνωστό ότι οι υποδοχείς του γλουταμινικού οξέος διακρίνονται σε τέσσερις κατηγορίες: τους AMPA υποδοχείς, τους NMDA υποδοχείς, τους καϊνικούς υποδοχείς και τους υποδοχείς του γλουταμινικού που συνδέονται με τις πρωτεΐνες G. Οι NMDA υποδοχείς του γλουταμινικού θεωρείται ότι διαμεσολαβούν στη φυσιολογική διεγερτική νευρομεταβίβαση, αλλά και σε μια παθολογική διαδικασία που ονομάζεται νευροεκφυλιστική τοξικότητα λόγω διέγερσης (excitotoxicity). Η διαδικασία αυτή αποτελεί τη βάση για μία σημαντική σύγχρονη υπόθεση για την ερμηνεία του νευροπαθολογικού μηχανισμού που αποσαφηνίζει την κοινή νευροεκφυλιστική πορεία πολλών νευρολογικών και ψυχιατρικών διαταραχών. Η βασική ιδέα είναι ότι η φυσιολογική διαδικασία της διεγερτικής νευρομεταβίβασης υφίσταται πλήρη αποδιοργάνωση ("αμόκ") και αντί της φυσιολογικής πορείας, χάνεται ο έλεγχος και ο

νευρώνας κυριολεκτικά διεγείρεται έως θανάτου. Ο μηχανισμός αυτός θεωρείται ότι αρχίζει με μία παθολογική διαδικασία, την οποία προκαλεί η υπερβολική γλουταμινική δραστηριότητα, με αποτέλεσμα την εκτεταμένη διάνοιξη των διαύλων ασβεστίου, γεγονός που προκαλεί την έναρξη της διαδικασίας δηλητηρίασης του κυττάρου, επιτρέποντας την είσοδο υπερβολικά μεγάλων ποσοτήτων ασβεστίου. Ως συνέπεια ενεργοποιούνται ενδοκυττάρια ένζυμα, τα οποία σχηματίζουν τις δυνητικά επικίνδυνες ελεύθερες ρίζες. Η υπερπληθώρα ελεύθερων ριζών μπορεί τελικά να αποδειχθεί μοιραία για το κύτταρο, καθώς έχουν τοξική δράση στις κυτταρικές μεμβράνες και τα κυτταρικά οργανίδια.<sup>51</sup>

Οι παρατηρήσεις αυτές, σε συνδυασμό με ευρήματα από εγκεφάλους ασθενών με σχιζοφρένεια που φανερώνουν ανωμαλίες στην ποσότητα του γλουταμινικού οξέος και των υποδοχέων του, οδήγησαν σε σειρά μελετών για την επίδραση της λαμοτριγίνης στους ψυχωσικούς.

Οι Anand et al έδειξαν ότι η λαμοτριγίνη μειώνει σημαντικά τις διαταραχές στην αντίληψη, τα θετικά ή αρνητικά σχιζοφρενικόμορφα συμπτώματα, καθώς και τις διαταραχές στη μνήμη και τη μάθηση (που προκαλούνταν πειραματικά από την κεταμίνη σε υγιείς εθελοντές). Στη δοκιμασία αυτή υποβλήθηκαν 16 ασθενείς επί 4 ημέρες.<sup>52</sup>

Οι Dursun & McIntosh μελέτησαν έξι εξωτερικούς ασθενείς πάσχοντες από σχιζοφρένεια, οι οποίοι ανταποκρίθηκαν μόνο μερικώς στη μακροχρόνια θεραπεία με κλοζαπίνη. Μετά τη συμπληρωματική χορήγηση λαμοτριγίνης, παρατηρήθηκε σε όλους τους ασθενείς σημαντική μείωση της βαθμολογίας της BPRS. Αναφέρθηκαν επίσης ανεπιθύμητες ενέργειες όπως κεφαλαλγία, καταστολή, ζάλη και ήπιος τρόμος άκρων χειρών. Τόσο η κλοζαπίνη όσο και η λαμοτριγίνη έχουν αντιγλουταμινεργική δράση και η συνέργειά τους είναι φαρμακοδυναμική. Η κλοζαπίνη δρα ως γλουταμινικός ανταγωνιστής και η λαμοτριγίνη αναστέλλει την υπερβολική έκλυση γλουταμινικού οξέος. Και τα δύο φάρμακα αναστέλλουν τις ψυχωσικομιμητικές δράσεις της φενυλκυκλιδίνης (PCP). Η κλοζαπίνη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ και συγκεκριμένα στο σύστημα κυτοχρώματος CYP450 (ισοένζυμο 1A2), ενώ η λαμοτριγίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ με γλυκουρονιδίαση. Ως εκ τούτου, κάθε συνέργεια μεταξύ των δύο είναι κατά



πάσα πιθανότητα φαρμακοδυναμική και όχι εξαιτίας φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης. Η κλοζαπίνη μαζί με τη λαμοτριγίνη μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμη συμπληρωματική αντιμετώπιση της σχιζοφρένειας που είναι ανθεκτική στη θεραπεία.<sup>53</sup>

Οι Heck et al ανέφεραν ότι δεν διαπίστωσαν κάποια αξιολόγηση βελτίωση της συμπτωματολογίας 6 εσωτερικών ασθενών με σχιζοφρένεια ανθεκτική στη θεραπεία, όταν προστέθηκαν λαμοτριγίνη ως ενίσχυση στην υπάρχουσα αγωγή με κλοζαπίνη. Χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα PANSS, η διάρκεια της ανοικτής μελέτης ήταν 24 εβδομάδες, ενώ μόνο τρεις ασθενείς παρέμειναν μέχρι τέλους. Ως ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν καταστολή και ανησυχία.<sup>54</sup>

Οι Kossen et al κατέγραψαν ένα περιστατικό αύξησης (στο τριπλάσιο) των επιπέδων κλοζαπίνης στο πλάσμα κατά την ενίσχυση της αγωγής της με λαμοτριγίνη (σε δόση 125–200 mg ημερησίως), επιστώντας την προσοχή των κλινικών για το ενδεχόμενο αυτό.<sup>55</sup>

Οι Biebetreu & Kronmuller ανέφεραν ένα περιστατικό κοπέλας 26 ετών με χρόνια ανθεκτική στη θεραπεία σχιζοφρένεια, η οποία βρισκόταν σε αγωγή με κλοζαπίνη (550 mg/d) επί 5 χρόνια και ρισπεριδόνη (8 mg/d) επί τέσσερις εβδομάδες, με μερική μόνο ανταπόκριση. Στην αγωγή αυτή προστέθηκε λαμοτριγίνη και διαπιστώθηκε άνοδος των επιπέδων ρισπεριδόνης στο πλάσμα με συνοδό ζάλη και καταβολή. Οι συγγραφείς επέστησαν την προσοχή των κλινικών στην ανεπιθύμητη αυτή ενέργεια.<sup>56</sup>

Οι Saba et al προσέθεσαν λαμοτριγίνη σε μονοθεραπεία με κλοζαπίνη σε 3 ασθενείς που είχαν πτωχή ανταπόκριση μετά από 6 μήνες θεραπείας με κλοζαπίνη. Για την αξιολόγηση των συμπτωμάτων χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα BPRS: κατά την έναρξη, στις 4 εβδομάδες και στις 12 εβδομάδες. Ενώ δεν κατέγραψαν οποιαδήποτε αξιολόγηση ανεπιθύμητη ενέργεια της ουσίας, σημειώθηκε βελτίωση της ψυχοπαθολογικής σημειολογίας (μείωση της BPRS κατά 47%, 22% και 28% για τους τρεις ασθενείς) με συγκεντρώσεις λαμοτριγίνης στο πλάσμα μικρότερες από 1 µg/mL.<sup>57</sup>

Η σημαντικότερη μελέτη έχει γίνει από τους Tiihonen et al. Πρόκειται για τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο crossover μελέτη (N=34), όπου στην υπάρχουσα αγωγή ασθενών με

χρόνια σχιζοφρένεια ανθεκτική στη θεραπεία με κλοζαπίνη προστέθηκαν 200 mg λαμοτριγίνης ημερησίως επί 12 εβδομάδες. Οι ασθενείς εκτιμήθηκαν με τις κλίμακες BPRS και PANSS κατά την έναρξη και το πέρας της μελέτης. Επρόκειτο για ασθενείς με μέσο χρόνο νοσηλείας επτά έτη, με ψευδαισθήσεις και παραληρητικές ιδέες, που είχαν σοβαρό αντίκτυπο στη συμπεριφορά τους. Παρατηρήθηκε σημαντική υπεροχή της λαμοτριγίνης έναντι του εικονικού φαρμάκου στη βαθμολογία της BPRS, σημαντικότερη σε βαρύτερα νοσούντες ασθενείς (με αρχική εκτίμηση της BPRS>45). Όσον αφορά στην κλίμακα PANSS, η θεραπεία με λαμοτριγίνη ήταν σημαντικά αποτελεσματικότερη στη μείωση της υποκλίμακας των θετικών συμπτωμάτων και της γενικής ψυχοπαθολογίας, ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στην κλίμακα της αρνητικής συμπτωματολογίας. Είναι ενδιαφέρον μάλιστα ότι η ευεργετική δράση του φαρμάκου σημειώθηκε σε ασθενείς που είχαν μικρότερη διάρκεια νόσου και ήταν περισσότερο ανθεκτικοί στη θεραπεία με κλοζαπίνη (μεγάλη βαθμολογία στην υποκλίμακα θετικής συμπτωματολογίας της PANSS). Στην ανάλυση για την πρόθεση θεραπείας (intention to treat analysis), η λαμοτριγίνη ήταν ανώτερη του εικονικού φαρμάκου σε όλο το φάσμα των τελικών βαθμολογιών. Η ευεργετική επίδραση της λαμοτριγίνης στη δράση της κλοζαπίνης δεν εξηγήθηκε από μεταβολή των επιπέδων της κλοζαπίνης στο πλάσμα.<sup>58</sup>

Οι Kremer et al διεξήγαγαν μια μελέτη προσθήκης λαμοτριγίνης σε 38 ασθενείς με χρόνια σχιζοφρένεια ανθεκτική στη θεραπεία με κλασικά ή άτυπα αντιψυχωσικά. Η μελέτη ήταν διάρκειας 10 εβδομάδων, διπλή τυφλή και έγινε σύγκριση της λαμοτριγίνης (έως 400 mg/ημέρα) με το εικονικό φάρμακο. Η αξιολόγηση των ασθενών έγινε με βάση την κλίμακα PANSS. Τα αποτελέσματα υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η θεραπεία ενίσχυσης της αντιψυχωσικής αγωγής (τόσο των κλασικών όσο και των άτυπων αντιψυχωσικών) με λαμοτριγίνη μπορεί να βελτιώσει τη θετική συμπτωματολογία των ασθενών, αλλά και τη γενική ψυχοπαθολογία τους.<sup>59</sup>

Οι Dursun & Deakin, σε μια ανοικτή, μη τυχαιοποιημένη μελέτη, χορήγησαν είτε λαμοτριγίνη (n=17) είτε τοπιραμάτη (n=9) επί 24 εβδομάδες σε χρόνιους ψυχωσικούς ασθενείς ως ενισχυτική θεραπεία στην υπάρχουσα αγωγή με άτυπα και κλασικά αντι-

ψυχωσικά. Η αξιολόγηση των ασθενών έγινε με την κλίμακα BPRS. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν, δεν παρατηρήθηκε κάποια αξιολογή βελτίωση από τη χορήγηση λαμοτριγίνης ως ενισχυτικής θεραπείας στη ρισπεριδόνη, την αλοπεριδόλη, την ολανζαπίνη ή τη φλουπενθιζόλη. Εντούτοις, επαληθεύθηκαν προηγούμενες μελέτες, που υποστήριζαν ότι η προσθήκη λαμοτριγίνης ως ενισχυτικού παράγοντα στην αντιψυχωσική θεραπεία με κλοζαπίνη ήταν αποτελεσματική.<sup>60</sup>

### Τοπιραμάτη

Η τοπιραμάτη αρχικά χρησιμοποιήθηκε ως από του στόματος αντιδιαβητική ουσία και μετέπειτα ως αντιεπιληπτικό φάρμακο. Ωστόσο, εκτός των ανωτέρω, σήμερα χρησιμοποιείται σε διάφορες ψυχικές διαταραχές, ενώ έχει συσχετιστεί με απώλεια βάρους και αναστροφή του μεταβολικού συνδρόμου, που οφείλεται στη χρήση ψυχοτρόπων φαρμάκων.

Η τοπιραμάτη προέρχεται από θειική υποκατάσταση στο μονοσακχαρίτη D-φρουκτόζη. Το φαρμακευτικό της προφίλ έχει γραμμική συσχέτιση με τη δόση. Δεν επηρεάζει τα ηπατικά ένζυμα, αποβάλλεται στα ούρα και έχει υψηλό θεραπευτικό δείκτη. Ο χρόνος ημιζωής της τοπιραμάτης (18–23 h) αυξάνεται από την καρβαμαζεπίνη.

Η χορήγηση της έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσης GABA στο φλοιό. Αυτό πραγματοποιείται με την ευόδωση της αναστολής της GABAεργικής μεταβίβασης μέσω πρόσδεσης σε αλλοστερικούς GABA-A υποδοχείς, πιθανώς με ένα μη-βενζοδιαζεπινικό μηχανισμό και μέσω του συστήματος δεύτερου αγγελιοφόρου. Επίσης, η τοπιραμάτη μπορεί να αναστείλει την απελευθέρωση γλουταμινικού οξέος στον εγκέφαλο, καθώς ανταγωνίζεται τον α-αμινο-3-υδροξυ-5-μεθυλ-4-ισοξαζολαπροπιονικό (AMPA) καινικό τύπο των υποδοχέων του γλουταμινικού και μπορεί να αναστέλλει τη νευρωνική δραστηριότητα των διαύλων Na<sup>+</sup> και Ca<sup>++</sup>. Επίσης, από πολλούς επιστήμονες υποστηρίζεται ότι η τοπιραμάτη είναι αναστολέας ειδικών ισοενζύμων της καρβονικής ανυδράσης.<sup>61</sup>

Τα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της τοπιραμάτης στη σχιζοφρένεια είναι περιορισμένα.

Οι Millson et al (2002) παρουσίασαν κλινικές περιπτώσεις 5 ασθενών (3 άνδρες και 2 γυναίκες) με χρόνια σχιζοφρένεια, όπου προστέθηκε τοπιραμάτη στην υπάρχουσα αντιψυχωσική φαρμακευτική αγωγή. Σε όλους αυτούς τους ασθενείς παρατηρήθηκε μείωση τόσο στην υποκλίμακα των θετικών, όσο και στην υποκλίμακα των αρνητικών συμπτωμάτων στην κλίμακα PANSS.<sup>62</sup>

Οι Drapalski et al (2001) ανέφεραν βελτίωση των αρνητικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με σχιζοφρένεια, όταν συγχρηγήθηκε τοπιραμάτη στην υπάρχουσα σταθερή αντιψυχωσική αγωγή. Πρόκειται για μία ανοικτή, on-off σχεδιασμού μελέτη, στην οποία χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα PANSS. Διαπιστώθηκε σημαντική βελτίωση (μείωση 7 βαθμών κατά μέσον όρο με αρχική βαθμολογία 24), ενώ μετά τη διακοπή της ουσίας η βαθμολογία επιδεινώθηκε εκ νέου κατά το ίδιο μέγεθος.<sup>63</sup>

Οι Deutch et al (2003) διεξήγαγαν ανοικτού τύπου μελέτη σε 12 ασθενείς με σχιζοφρένεια ή σχιζοσυναισθηματική διαταραχή, με προεξάρχουσα αρνητική συμπτωματολογία, όπου χρησιμοποιήθηκε ως εργαλείο αξιολόγησης η κλίμακα PANSS καθώς και κλίμακες αξιολόγησης της λεκτικής ροής-ευφράδειας. Διαπιστώθηκε μείωση της βαθμολογίας τόσο στην PANSS όσο και στις λοιπές κλίμακες. Οι συγγραφείς εστίασαν στο ρόλο των υποδοχέων N-μεθυλ-D-ασπαρτικού (NMDA) και της κύριας συνέπειάς του, της τοξικότητας λόγω υπερδιέγερσης (excitotoxicity), με αποτέλεσμα την ψυχοκοινωνική επιβάρυνση και τη διεύρυνση των κοιλιών.<sup>64</sup>

Οι ίδιοι ερευνητές (2002) χορήγησαν τοπιραμάτη σε ζωικά μοντέλα σχιζοφρένειας. Η χορήγηση τοπιραμάτης μείωσε τις συνέπειες της χορήγησης διζοκλοπίνης (υψηλής συγγένειας ανάλογο της φαινυλκυκλιδίνης) σε ποντίκια. Επιλέχθηκε η τοπιραμάτη λόγω της διπλής δράσης της. Αφενός λόγω της ενίσχυσης της GABAεργικής νευρομεταβίβασης και αφετέρου λόγω του ανταγωνισμού που ασκεί στις τοξικές δράσεις της υπερδιεγερσιμότητας (excitotoxicity), που προκαλεί το γλουταμινικό οξύ στους AMPA/καινικούς διαύλους τάξης KA. Τα ευρήματα έδειξαν ακανόνιστη συμπεριφορά με περίπλοκο δόσοεξαρτώμενο μηχανισμό.<sup>65</sup>

Οι Tiihonen et al (2005) χορήγησαν τοπιραμάτη σε συνδυασμό με νεότερα αντιψυχωσικά, σε 26 ασθενείς με χρόνια σχιζοφρένεια κατά DSM-IV, αν-

θεκτική στην αντιψυχωσική θεραπεία. Διαπίστωσαν στην ανάλυση με στόχο τη θεραπεία (intention to treat analysis), ότι η χορήγηση τοπιραμάτης ήταν περισσότερο αποτελεσματική από το εικονικό φάρμακο στην υποκλίμακα γενικής ψυχοπαθολογίας της PANSS, όχι όμως στις αντίστοιχες υποκλίμακες για τα θετικά και αρνητικά συμπτώματα.<sup>66</sup>

Τέλος, αξίζει να αναφερθεί η ανοιχτή μελέτη των Dursun και Deakin όπου συγχωρηγήθηκε είτε λαμοτριγίνη είτε τοπιραμάτη επί 24 εβδομάδες σε χρόνιους ψυχωτικούς ασθενείς ως ενισχυτική θεραπεία στην υπάρχουσα αγωγή με άτυπα και κλασικά αντιψυχωσικά. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι δεν υπήρξε σημαντική βελτίωση με τη χορήγηση τοπιραμάτης σε ασθενείς που ελάμβαναν ως αντιψυχωσική αγωγή κλοζαπίνη, αλοπεριδόλη, ολανζαπίνη και φλουπενθιδόλη.<sup>60</sup>

### Συζήτηση

Το ζήτημα της ενίσχυσης της αντιψυχωσικής θεραπείας με φάρμακα της κατηγορίας των αντιεπιληπτικών έχει τροφοδοτήσει τη διεθνή βιβλιογραφία με πλήθος μελετών, οι οποίες όμως παρουσιάζουν μεγάλη ανομοιογένεια ως προς το σχεδιασμό.

Σίγουρα, το βαλπροϊκό παρουσιάζεται καλύτερα μελετημένο σε σχέση με τα υπόλοιπα αντιεπιληπτικά. Οι μετα-αναλύσεις που παρατίθενται παραπάνω αφορούν μόνο στο βαλπροϊκό και την καρβαμαζεπίνη. Η χρήση του βαλπροϊκού έχει θεραπευτική ισχύ στη βίαιη και εχθρική συμπεριφορά, στο άγχος και στην ανησυχία, ενώ επιτυγχάνει ταχύτερα αποτελέσματα μειώνοντας τις ημέρες νοσηλείας. Επίσης, το βαλπροϊκό είναι φαρμακοκινητικά ασφαλές και ιδιαίτερα σε υπερθεραπευτικές δόσεις, όπου παρατηρείται το καλύτερο αποτέλεσμα. Ωστόσο, είναι αμφιλεγόμενη η δράση του στη θετική και την αρνητική συμπτωματολογία. Το τελευταίο ισχύει και για την καρβαμαζεπίνη, της οποίας η ευεργετική δράση φαίνεται να περιορίζεται στις περιπτώσεις της σχιζοφρένειας με ψυχοκινητική διέγερση. Επίσης, πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπόψη ότι η χρήση της παρουσιάζει φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με αρκετά αντιψυχωσικά όπως στην αλοπεριδόλη, στη ολανζαπίνη και στη ρισπεριδόνη. Η οξκαρβαζεπίνη θεωρείται ασφαλέστερη, αλλά οι μελέτες που παρουσιάζουν τη χρήση της στη σχιζοφρένεια είναι ελάχιστες. Η χρήση της λαμοτριγίνης

μελετήθηκε κυρίως σε χρόνιους ασθενείς υπό αγωγή με κλοζαπίνη, όπου διαπιστώθηκε ότι ενισχύει το αντιψυχωσικό αποτέλεσμα, βελτιώνοντας τη θετική και αρνητική συμπτωματολογία ακόμα και σε ανθεκτικές περιπτώσεις. Εντούτοις, οι αναφορές περί αύξησης των επιπέδων στο πλάσμα τόσο της κλοζαπίνης όσο και της ρισπεριδόνης εγείρουν ερωτήματα ως προς την ασφάλεια της συγχωρηγής λαμοτριγίνης. Τέλος, θετικά παρουσιάζονται και τα αποτελέσματα της χρήσης τοπιραμάτης στην ψυχοπαθολογία της σχιζοφρένειας, χωρίς όμως να αναφέρονται σε μεγάλο αριθμό ασθενών και χωρίς να διευκρίνονται φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με τα αντιψυχωσικά.

Οι μελέτες που συλλέχθηκαν δεν έχουν όλες την ίδια επιστημονική αξιοπιστία και αρκετές στηρίζουν τα συμπεράσματά τους σε πολύ μικρό δείγμα ασθενών. Επίσης, αρκετά νεότερα αντιεπιληπτικά φάρμακα στερούνται βιβλιογραφικών αναφορών ως προς τη χρήση, το μηχανισμό δράσης και τον έλεγχο των συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας. Προκειμένου να αξιολογηθεί επαρκέστερα η δράση των παραπάνω φαρμάκων απαιτούνται διπλές-τυφλές, τυχαιοποιημένες και ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, που θα συμπεριλαμβάνουν ικανοποιητικό αριθμό ασθενών. Οι ερευνητές καλούνται επίσης να αξιοποιήσουν τα νεότερα δεδομένα για τη δράση των GABAεργικών και αντιγλυκοταμινεργικών φαρμάκων στη σχιζοφρένεια και να εκτιμήσουν την πιθανή ευεργετική δράση τους στα θετικά και αρνητικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας και στη συναισθηματική απόσυρση. Επίσης, προκύπτουν ερωτήματα για τις πιθανές νευροπροστατευτικές τους ιδιότητες και τα οφέλη σε επίπεδο γνωστικών λειτουργιών σε μακροχρόνιο επίπεδο σε ασθενείς με σχιζοφρένεια.

Από την παρούσα ανασκόπηση, αν και διαπιστώνεται ότι τα αντιεπιληπτικά φάρμακα είναι δυνατόν να συμβάλλουν στην αποτελεσματικότερη θεραπεία της σχιζοφρένειας, εντούτοις δεν προκύπτει ότι αυτά μπορούν να συστηθούν για καθολική χρήση στην καθημερινή κλινική πράξη. Ο θεραπευτής καλείται να συνεκτιμήσει τα διαθέσιμα βιβλιογραφικά δεδομένα με τις ιδιαίτερες ανάγκες του κάθε ασθενούς.

# Use of antiepileptic drugs in schizophrenia: A review of recent evidence

I. Theochari, C. Boulas, A. Chaidemenos

8ο Psychiatric Department, Psychiatric Hospital of Attica, Athens, Greece

Psychiatriki 2007, 18:259–272

The treatment of schizophrenia has always been a challenge for clinicians. Neuroleptic monotherapy is not sufficient in all subtypes and all symptoms of schizophrenia. New treatment strategies have been developed including the combination of neuroleptics and antiepileptics. We summarize papers published on the efficacy and the action mechanism of antiepileptic agents in schizophrenia. We have searched the computer database system MEDLINE and COCHRANE for relevant articles. GABA and glutamate are involved in the symptom improvement of schizophrenia when antiepileptics are added in the main neuroleptic treatment. Augmentation treatment with valproate leads to a decrease in hostility, violent behavior, agitation and anxiety and is related to fewer days of hospitalization. Carbamazepine has been used as a calmative and is effective in controlling patients with psychomotor agitation. Whether both antiepileptics can reduce positive and negative symptoms in schizophrenia, still remains controversial. Oxcarbazepine has a very safe pharmaceutical profile in combination with neuroleptics but only a single study indicates its efficacy. Adjunctive lamotrigine appears effective when added to clozapine even in cases of treatment resistant schizophrenia. Both lamotrigine and clozapine share anti-glutamatergic actions. There have been reported few studies which support the use of topiramate in schizophrenia. Future studies on a great number of patients will provide more reliable evidence. Finally the potential role of new antiepileptics has to be evaluated using new clinical testing.

**Key words:** Schizophrenia, antiepileptic drugs, valproate, carbamazepine, oxcarbazepine, lamotrigine, topiramate.

## Βιβλιογραφία

- Morinigo A, Martin J, Gonzalez S et al. Treatment of resistant schizophrenia with valproate and neuroleptic drugs. *Hill J Clin Psychiatr* 1989, 11:199–207
- Citrome L, Jaffe A, Levine J et al. Use of mood stabilizers among patients with schizophrenia 1994–2001. *Psychiatric services* 2002, 53:1212
- Stahl SM. Anticonvulsants as mood stabilizers and adjuncts to antipsychotics: valproate, lamotrigine, carbamazepine, and oxcarbazepine and actions at voltage-gated sodium channels. *J Clin Psychiatry* 2004, 65:738–739
- Davis LL, Ryan W, Adinoff B et al. Comprehensive review of the psychiatric uses of valproate. *J Clin Psychopharmacol* 2000, 20(Suppl 1):1S–17S
- McEvoy JP, Scheffler PL, Frances A. The Expert Consensus Guideline Series, Treatment of Schizophrenia. *J Clinical Psychiatry* 1999, 60(Suppl 11):43
- Wassef AA, Dott SG, Harris A et al. Critical review of GABA-ergic drugs in the treatment of schizophrenia. *Clin Psychopharmacol* 1999, 19:222–232
- Meltzer HY, Goode DJ, Fang VS et al. Dopamine and schizophrenia. *Lancet* 1976, 2(7995):1142
- Davis KL, Kahn RS, Ko G et al. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatr* 1991, 148:1474–1486
- Winterer G, Schmitt U, Schmidt LG. Valproate treatment in schizophrenia: Interaction of GABA with dopamine? *Neuropsychopharmacology* 2004, 29:1218–1220
- Hosak L, Libiger J. Antiepileptic drugs in schizophrenia: a review. *Eur Psychiatry* 2002, 17:371–378
- Casey DE, Daniel DG, Wassef AA et al. Effect of divalproex combined with olanzapine or risperidone in patients with an acute exacerbation of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2003, 28:182–192
- Ichikawa J, Chung YC, Dai J et al. Valproic acid potentiates both typical and atypical antipsychotic-induced prefrontal cortical dopamine release. *Brain Research* 2005, 1052:56–62
- Citrome L. Schizophrenia and valproate. *Psychopharmacology Bull* 2003, 37(Suppl 2):74–88



14. Wassef AA, Hafiz NG, Hampton D et al. Divalproex sodium augmentation of haloperidol in hospitalized patients with schizophrenia: clinical and economic implications. *J Clin Psychopharmacol* 2001, 21:21–26
15. Ko GN, Korpi ER, Freed WJ et al. Effect of valproic acid on behavior and plasma amino acid concentrations in chronic schizophrenia patients. *Biol Psychiatry* 1985, 20:209, 215
16. Lautin A, Angrist B, Stanley M, Gershon S, Heckl K, Karobath M. Sodium valproate in schizophrenia: some biochemical correlates. *Br J Psychiatry* 1980, 137:240–4
17. McElroy SL, Pope HK, Keck PE et al. Treatment of psychiatric disorders with valproate: a series of 73 cases. *Psychiatr Psychobiol* 1988, 3:81–85
18. Fisk GG, York SM. The effect of sodium valproate on tardive dyskinesia revisited. *Br J Psychiatry* 1987, 150:542–546
19. Dose M, Hellweg R, Yassouridis A et al. Combined treatment of schizophrenic psychoses with haloperidol and valproate. *Pharmacopsychiatry* 1998, 31:122–125
20. Wassef AA, Dott SG, Harris A et al. Randomized, placebo-controlled pilot study of divalproex sodium in the treatment of acute exacerbations of chronic schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2000, 20:357–361
21. Lindenmayer JP, Kotsaftis A. Use of sodium valproate in violent and aggressive behaviors: a critical review. *J Clin Psychiatry* 2000, 61:123–128
22. Afaq I, Riaz J, Sedky K et al. Divalproex as a calmative adjunct for aggressive schizophrenic patients. *J Ky Med Assoc* 2002, 100:17–22
23. Littrell KH, Petty RG, Hilligoss NM et al. Valproate for hostility in schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry*, 2003
24. Yoshida I, Monji A, Hashioka S et al. Prophylactic effect of valproate in the treatment for siblings with catatonia. *J Clin Psychopharmacol* 2005, 25(Suppl 5):504–505
25. Kelly DL, Conley RR, Feldman S et al. Adjunct divalproex or lithium to clozapine in treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatric Q* 2006, 77(Suppl 1):81–95
26. Basan A, Kissling W, Leucht S. Valproate as an adjunct to antipsychotics for schizophrenia: a systematic review of randomized trials. *Schizophrenia Research* 2004, 70:33–37
27. Basan A, Leucht S. Valproate for schizophrenia. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 3. Art No.: CD004028.pub2.DOI:10.1002/14651858.CD004028.pub2
28. Isojarvi JL et al. *Am J Med* 2001, 111:290–296
29. NICE clinical guideline 45, www.nice.org.uk/CG045
30. Kaneto S et al. *Epilepsy Res* 1999, 33:145–158
31. Mc Mahon CL, Braddock SR. *Teratology* 2001, 64:83–86
32. Adab N et al. *J Neural Neurosurg Psychiatry* 2001, 70:15–21
33. Ballenger JC, Post RM. Carbamazepine in manic-depressive illness—a new treatment. *AM J Psychiatry* 1980, 137:782–790
34. Post RM, Uhde TW, Roy-Byrne PP et al. Correlates of antimanic response to carbamazepine. *Psychiatry Res* 1987, 21:71–83
35. Macdonald RL, Kelly KM. Antiepileptic drug mechanisms of action. *Epilepsia* 1995, 36(Suppl 2):S2–S12
36. DeLorenzo RJ. Calcium-calmodulin systems in psychopharmacology and synaptic modulation. *Psychopharmacol Bull* 1983, 19:393–397
37. Gold PW, Robertson GL, Ballenger JC et al. Carbamazepine diminishes the sensitivity of the plasma arginine vasopressin response to osmotic stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1983, 5:952–957
38. Brambilla F, Bondiolotti GP, Maggioni M et al. Vasopressin therapy in chronic schizophrenia: Effectson negative symptoms and memory. *Neuropsychobiology* 1988, 20:113–119
39. Herrera JM, Sranek JJ, Costa JF. Efficacy of adjunctive carbamazepine in the treatment of chronic schizophrenia. *Drug Intell Clin Pharm* 1987, 21:355–358
40. Nachshoni T, Levin Y, Levy A. A double-blind trial of carbamazepine in negative symptom schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1994, 35:22–26
41. Lee Min-Soo, Choi Byung-Hoon, Kim Seung-Hyun: Combined use of carbamazepine and valproic acid in negative symptom schizophrenia
42. Okuma T, Yamashita I, Takahashi R et al. A double-blind study of adjunctive carbamazepine versus placebo on excited states of schizophrenic and schizoaffective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1989, 80:250–9
43. Meszaros K, Simhandl Ch, Denk E et al. A carbamazepine augmentation trial in chronic nonresponsive schizophrenia
44. Makaric G, Folnegovic-Smalc V, Folnegovic Z et al. Agitation in acute episode of schizophrenia, carbamazepine treatment in combination with haloperidol vs combined neuroleptics.....
45. Hesslinger B, Klose P, Normann C et al. Zur adjuvanten Behandlung schizophrener Störungen mit Carbamazepin. *Fortschr Neurol Psychiat* 1998, 66:145–50
46. Leucht S, McGrath J, White P et al. Carbamazepine for schizophrenia and schizoaffective psychoses. The Cochrane database of systematic reviews 2002, Issue 3. Art. No.: CD001258. DOI: 10.1002/14651858.CD001258
47. Bialer M. Oxcarbazepine: chemistry, biotransformation and pharmacokinetics. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, et al (eds) *Antiepileptic drugs*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002:459–65
48. Wurden CJ, Levy RH, Carbamazepine: interactions with other drugs. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS et al (eds) *Antiepileptic drugs*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002:247–261
49. Leweke FM, Gerth CW, Koethe D et al. Oxcarbazepine as an adjunct for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004, 161(Suppl 6):1130–1131
50. Muscatello MR, Pacetti M, Cacciola M et al. Plasma concentrations of risperidone and olanzapine during coadministration with oxcarbazepine. *Epilepsia* 2005, 46(Suppl 5):771–774
51. Stahl MS. *Essential Psychopharmacology*. 2h ed. University Studio Press, 122–130
52. Anand A, Charney DS, Oren DA et al. Attenuation of the neuropsychiatric effects of ketamine with lamotrigine. *Arch Gen Psychiatr* 2000, 57:270–276
53. Dursun SM, McIntosh D. Clozapine plus lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia. *Arch Gen Psychiatr* 1999, 56:950
54. Heck AW, de Groot I, Van Harten P. Addition of Lamotrigine to Clozapine in Inpatients With Chronic Psychosis. *J Clin Psych* 2005, 66:10
55. Kossen M, Seltén JP, Kahn R. Elevated Clozapine Plasma Level With Lamotrigine. *Am J Psych* 2000, 158:1930
56. Bienentreu SD, Kronmüller KT. Increase in Risperidone Plasma Level With Lamotrigine. *Am J Psych* 2005, 162:811–812
57. Saba G, Dumortier G, Kalalou K et al. Lamotrigine-clozapine combination in refractory schizophrenia: three cases (letter). *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002, 14:86
58. Tiitonen J, Hallikainen T, Ryyanen O-P et al. Lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia: A randomized placebo controlled crossover trial. *Biol Psychiatry* 2003, 54:1–6

59. Kremer I, Vass A, Gorelik I et al. Placebo-controlled trial of lamotrigine added to conventional and atypical antipsychotics in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004, 56:441–446
60. Dursun SM, Deakin JFW. Augmenting antipsychotic treatment with lamotrigine or topiramate in patients with treatment-resistant schizophrenia: a naturalistic case-series outcome study. *J Psychopharmacol* 2001, 15:297–30. Bienentreu SD, Kronmuller KT. Increase in Risperidone Plasma Level With Lamotrigine. *Am J Psych* 2005, 162:811–812
61. Danilo A. Review of the use of topiramate for treatment of psychiatric disorders. *Annals of General Psychiatry* 2005, 4:5
62. Millson RC, Owen JA, Lorberg G et al. Topiramate for refractory schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002, 159:675
63. Drapalski A, Rosse BR, Peebles RR et al. Topiramate improves deficit symptoms in a patient with schizophrenia when added to a stable regimen of antipsychotic medication. *Clin Neuropharmacology* 2001, 24:290–294
64. Deutch S, Schwartz B, Rosse R et al. Adjuvant Topiramate administration: A pharmacologic strategy for addressing NMDA receptor hypofunction in schizophrenia. *Clinical Neurophysiology* 2003, 26:199–206
65. Deutch S, Rosse BR, Billingslea EN et al. Topiramate antagonizes MK-801 in an animal model of schizophrenia. *Eur J Pharmacology* 2002, 449:121–125
66. Tiihonen J, Halonen P, Wahlbeck K et al. Topiramate add-on in treatment-resistant schizophrenia: A randomized, double blind, placebo controlled, crossover trial. *J Clin Psychiatry* 2005, 66:8

---

Αλληλογραφία: Α. Χαϊδεμένος, 8ο ΨΤΕ, Ψυχιατρικό Νοσοκομείο Αττικής, Λ. Αθηνών, Χαϊδάρι