

ΨΥΧΟΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ-II

Παναγιώτης Φερεντίνος
Καθηγητής Ψυχιατρικής

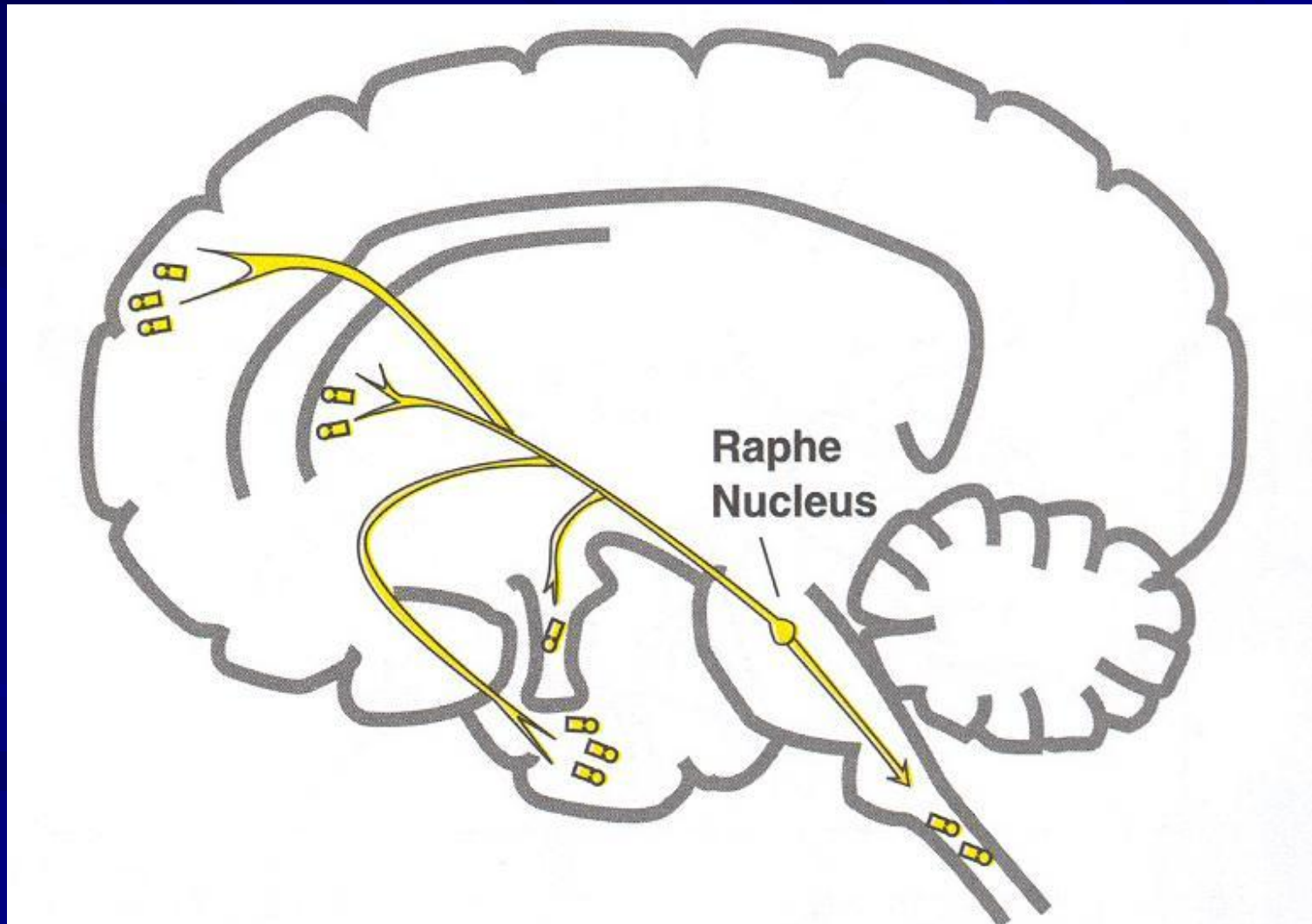
2^η Ψυχιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών,
ΠΓΝ Αττικών

ΙΣΤΟΡΙΑ

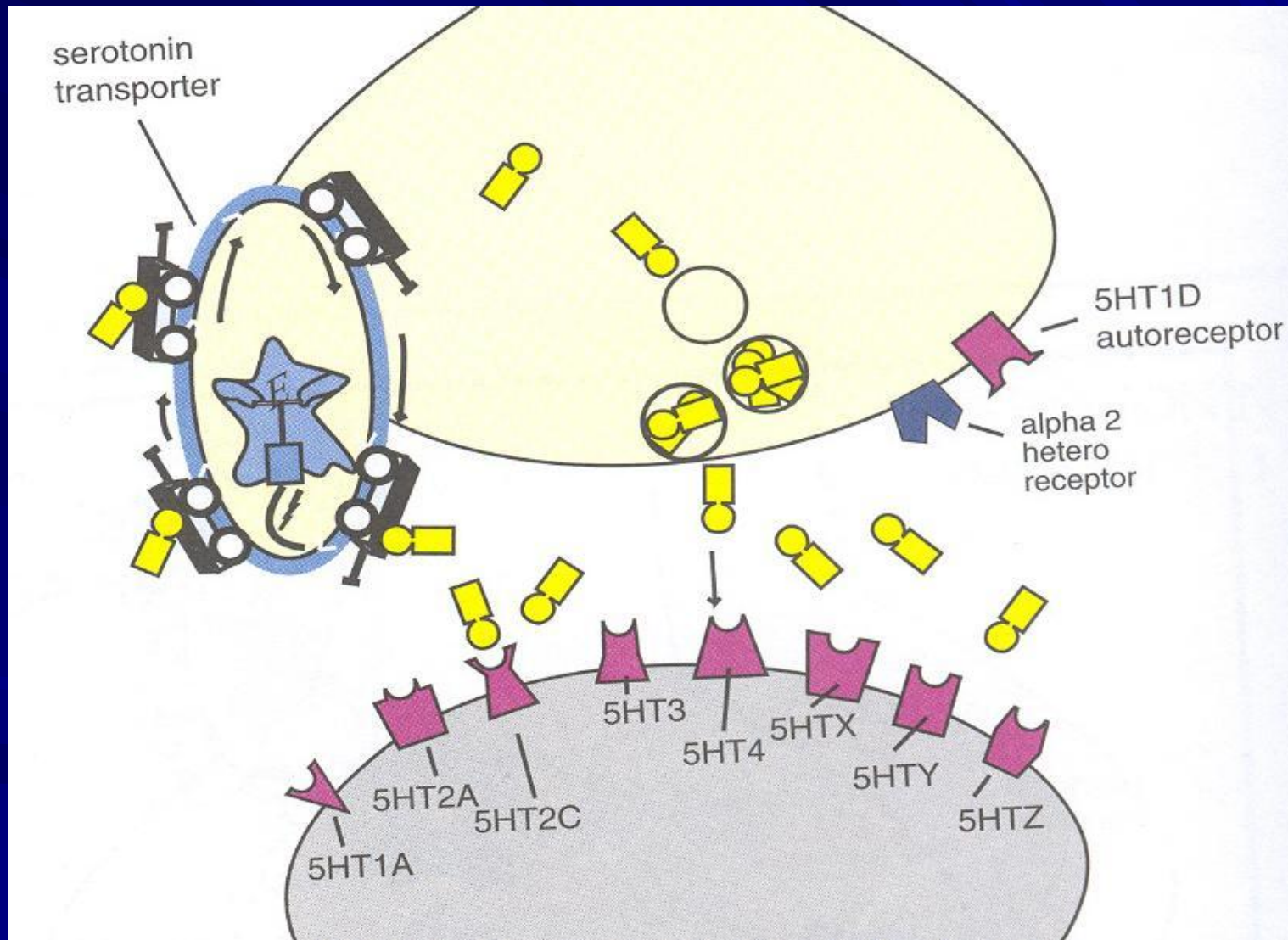
- Ένυδρη χλωράλη 1869
- Παραλδεΰδη 1882
- Μετωπιαία λοβοτομή 1936
- Σπασμοθεραπεία 1927- ΗΣΘ 1938
- **Λίθιο 1949**
- Χλωροπρομαζίνη 1952
- Ρεζερπίνη 1953
- **Ιμιπραμίνη 1957**
- **Ιπρονιαζίδη (ΜΑΟ-Ι) 1957**
- Αλοπεριδόλη 1958
- Χλωροδιαζεποξείδη 1960
- Κλοζαπίνη α΄ 1970- β΄ 1990

ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ

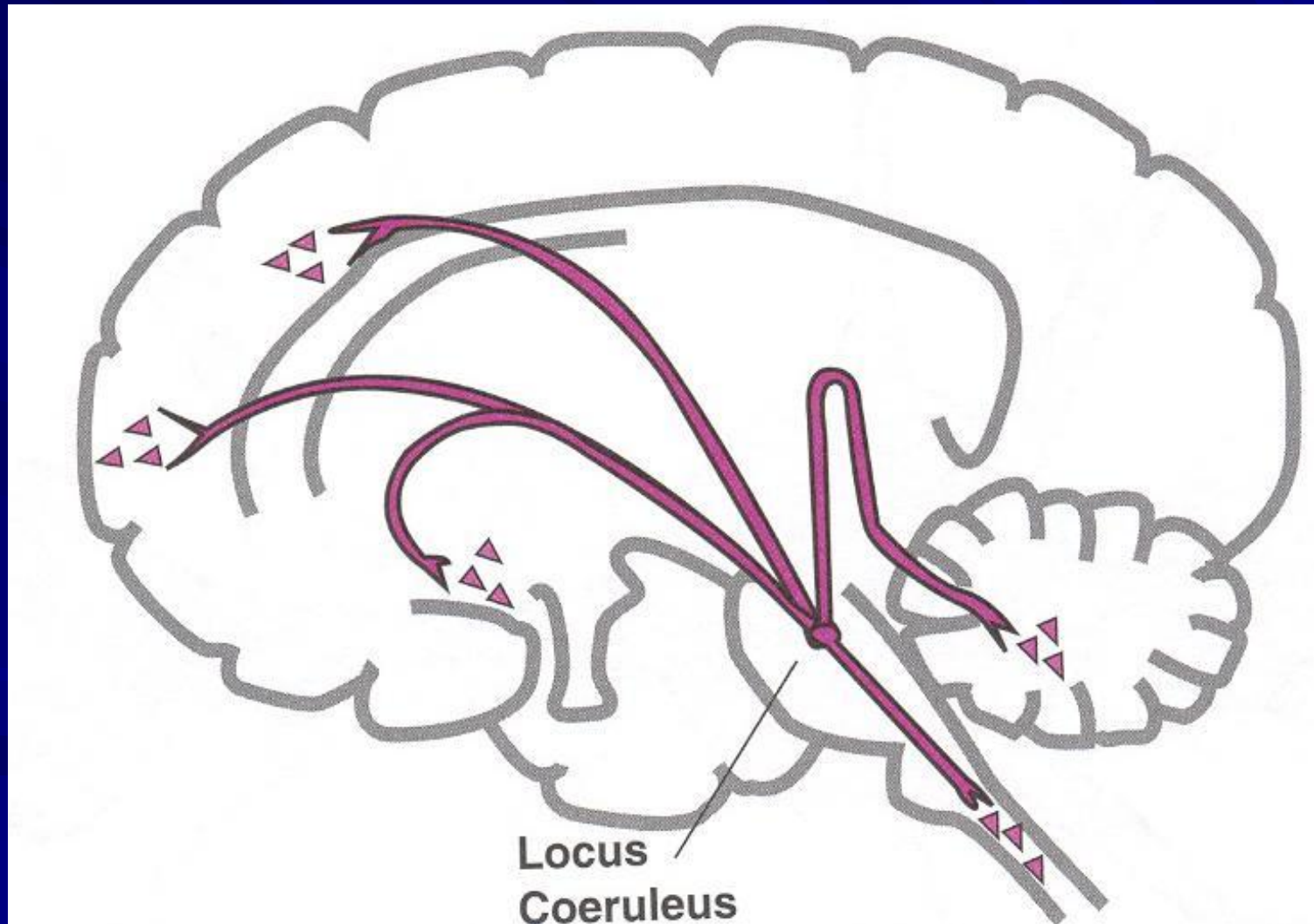
ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΗΣ 5-HT



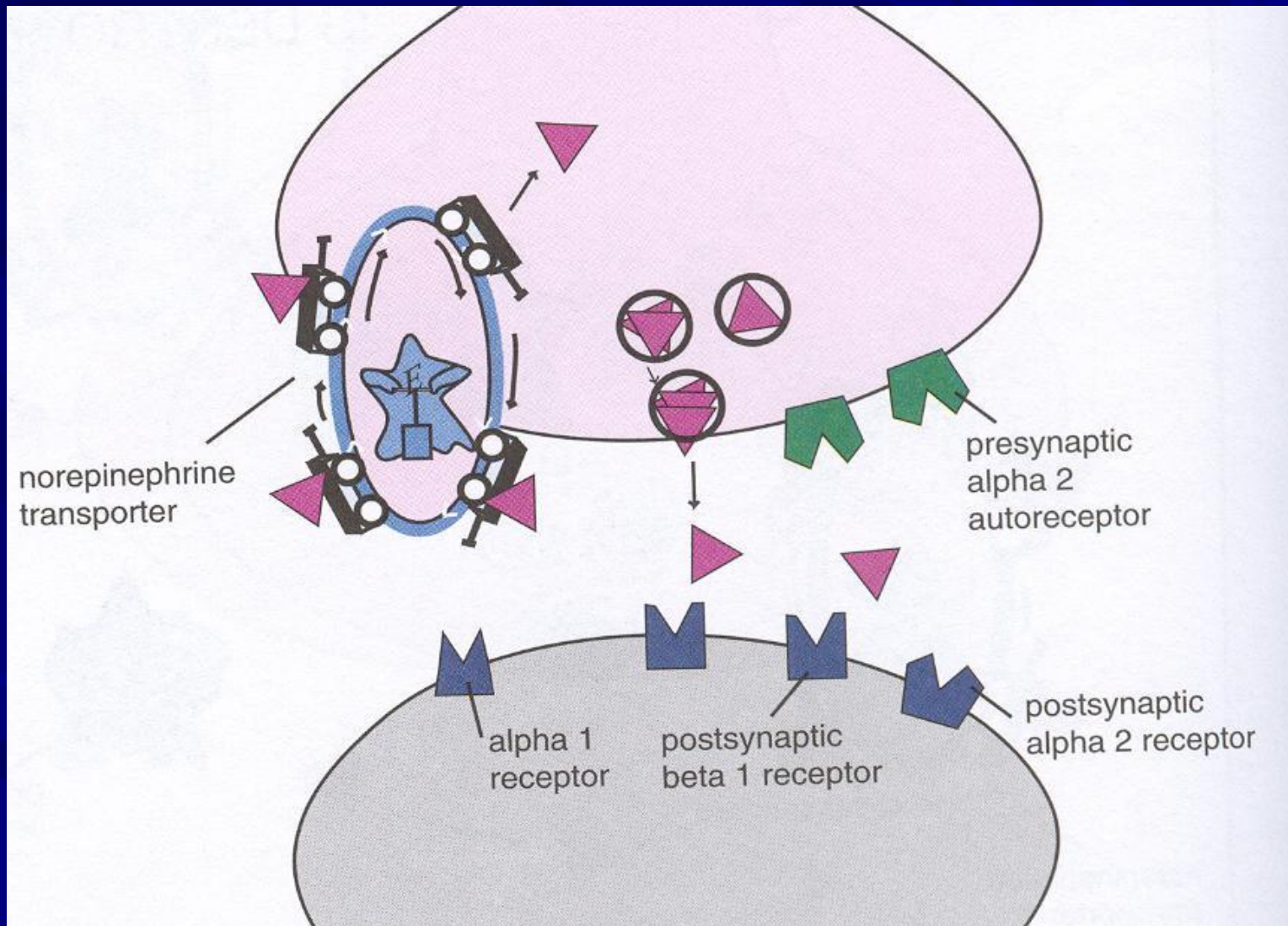
ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΤΗΣ 5-HT



ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΗΣ ΝΕ



ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΤΗΣ ΝΕ



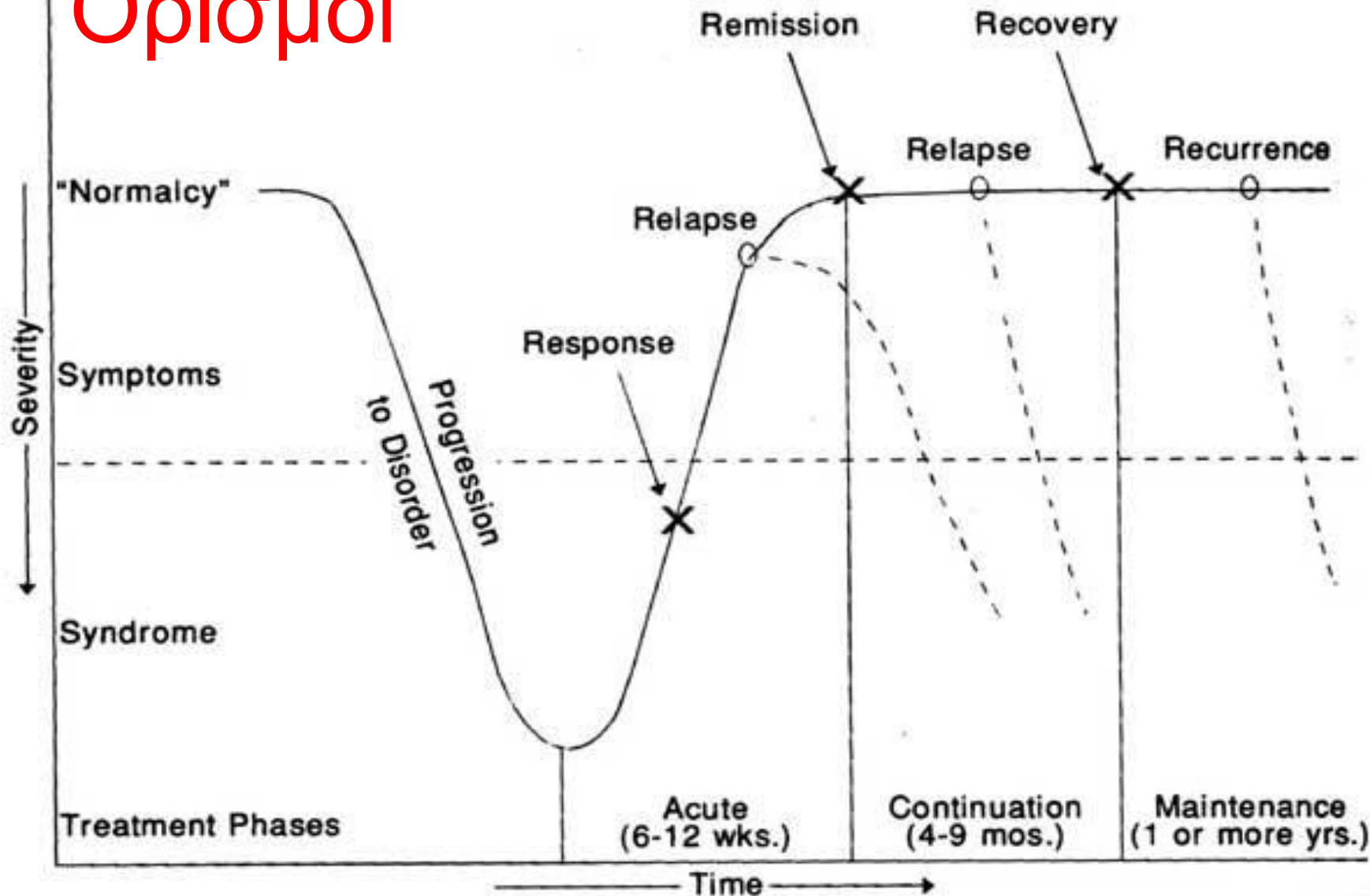
ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:

- Συναισθηματικές διαταραχές
- Αγχώδεις διαταραχές+ΙΨΔ
- Χρόνιος πόνος
- Ψυχογενής ανορεξία-βουλιμία
- Ψυχοσωματικά νοσήματα
- Διαταραχές ύπνου (ναρκοληψία, υπνοβασία, νυχτερινοί τρόμοι)
- Πρώιμη εκσπερμάτιση
- Νυκτερινή ενούρηση

Ορισμοί

Figure 4. Phases of treatment



Πορεία του καταθλιπτικού επεισοδίου

- *απάντηση* (response) στη θεραπεία (εξαιρετική, μέτρια/ικανοποιητική, ελάχιστη), >50% μείωση στην HAM-D
- *υποχώρηση* (remission) της συμπτωματολογίας (πλήρης, μερική απουσία συμπτωμάτων), HAM-D < 8
- *υποτροπή* (relapse)
- *ανάρρωση/αποκατάσταση* (recovery)
- *επανεμφάνιση* (recurrence)

Αντικαταθλιπτικά φάρμακα

τρικυκλικά (δευτεροταγείς αμίνες: δεσιπραμίνη, νορτριπτυλίνη, προτριπτυλίνη, τριτοταγείς αμίνες: ιμιπραμίνη, αμιτριπτυλίνη, τριμιπραμίνη, δοξεπίνη, χλωριμιπραμίνη)

τετρακυκλικά (μαπροτιλίνη, αμοξαπίνη, μιανσερίνη),

εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs), φλουοξετίνη, παροξετίνη, σεφτραλίνη, σιταλοπράμη, εσιταλοπράμη και φλουβοξαμίνη

SNRIs: βενλαφαξίνη, δουλοξετίνη,

NaSSAs: μιρταζαπίνη,

NRIs: ρεμποξετίνη,

NDRIs: βουπροπιόνη,

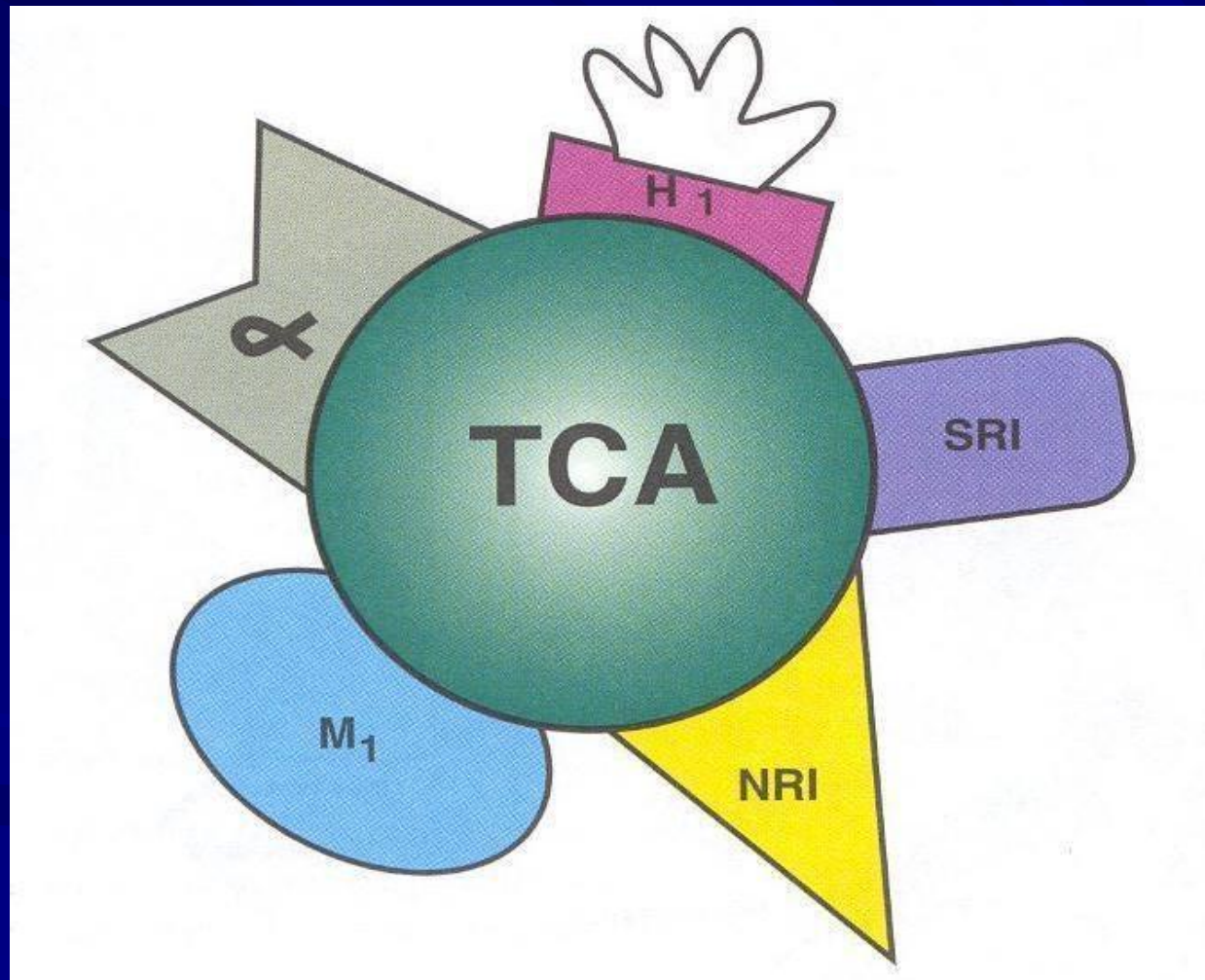
SARIs: τραζοδόνη, νεφαζοδόνη

Αγομελατίνη

Βορτιοξετίνη

αναστολείς MAO (MAOIs: κλασσικοί: φαινελζίνη, τρανυλκυπρομίνη, ισοκαρβοξαζίδη, RIMAs- αναστρέψιμοι εκλεκτικοί: μοκλοβεμίδη).

ΤΡΙΚΥΚΛΙΚΑ-ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΚΑ



ΤΡΙΚΥΚΛΙΚΑ

- 2ο αμίνες: δεσιπραμίνη, νοτριπτυλίνη, προτριπτυλίνη
- 3ο αμίνες: ιμιπραμίνη, αμιτριπτυλίνη, τριμιπραμίνη, δοξεπίνη, χλωριμιπραμίνη

ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΚΑ

μαπροτιλίνη, αμοξαπίνη, μιανσερίνη

ΤΡΙΚΥΚΛΙΚΑ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ

Ειδικές προφυλάξεις

Ανάγκη αιματολογικών εξετάσεων:

- σε μικρά χρονικά διαστήματα κατά την αρχή της θεραπείας
- τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας
- εάν υπάρχει υποψία τοξικότητας

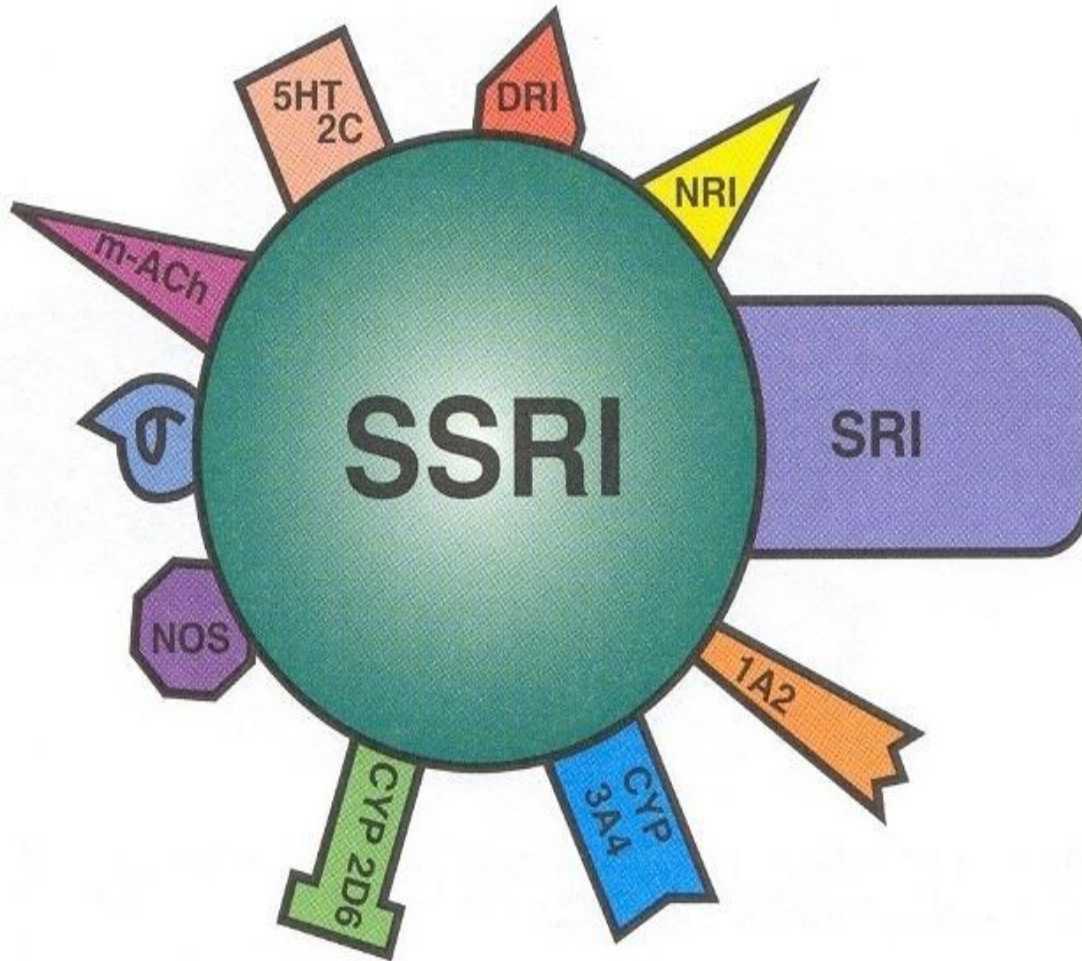
Επιπλοκές

Τοξίκωση και καρδιοτοξικότητα (κινιδινική δράση, QT↑)

Ανεπιθύμητες ενέργειες

- | | |
|---------------------|--------------------------|
| ✓ Ξηροστομία | ✓ Υπνηλία |
| ✓ Θάμβος οράσεως | ✓ Αύξηση βάρους |
| ✓ Δυσκοιλιότητα | ✓ Σεξουαλικές διαταραχές |
| ✓ Κατακράτηση ούρων | ✓ Υπόταση |
| ✓ Ζάλη | |

SSRIs



ΦΛΟΥΟΞΕΤΙΝΗ
ΠΑΡΟΞΕΤΙΝΗ
ΣΕΡΤΡΑΛΙΝΗ
ΣΙΤΑΛΟΠΡΑΜΗ
ΕΣΙΤΑΛΟΠΡΑΜΗ
ΦΛΟΥΒΟΞΑΜΙΝΗ

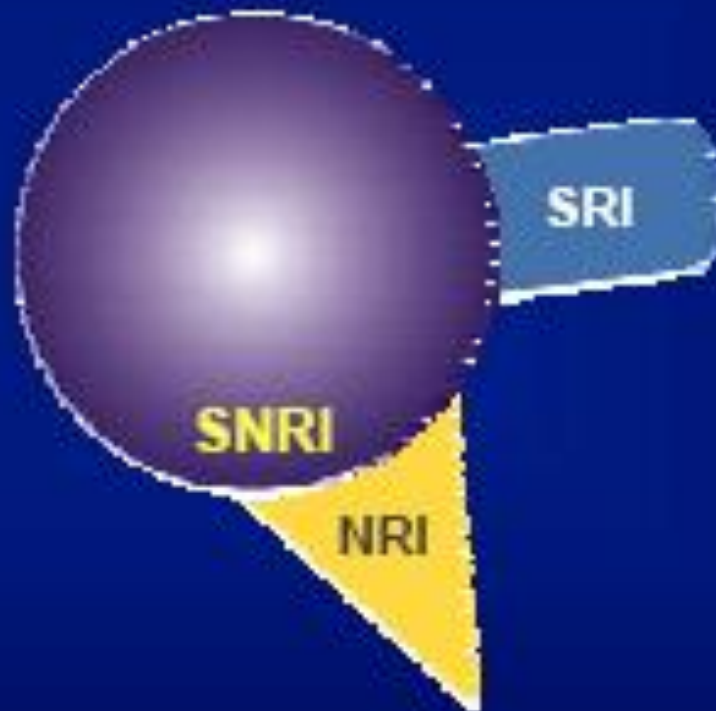
The Fourth Generation Antidepressant SNRI (5-HT and NE Reuptake Inhibitor)

ΒΕΝΛΑΦΑΞΙΝΗ

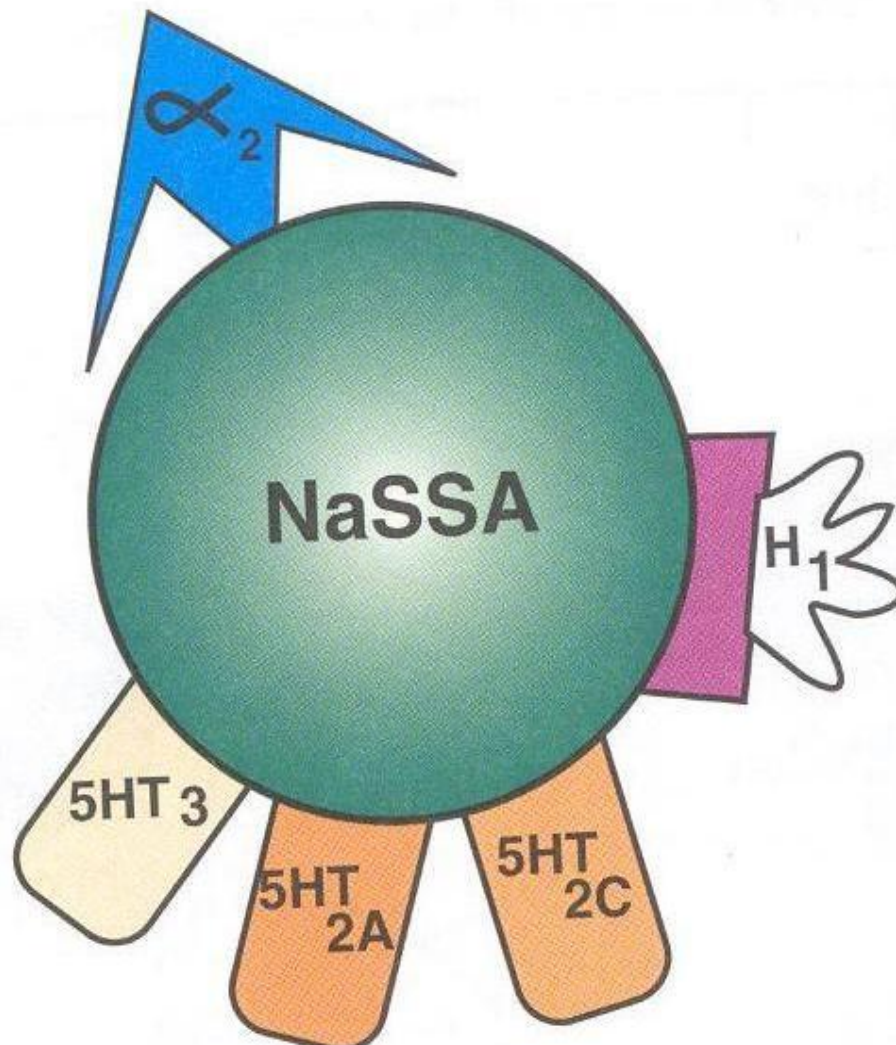
75- 450 mg/d

ΔΟΥΛΟΞΕΤΙΝΗ

60-120 mg/d



NaSSAs



ΜΙΡΤΑΖΑΠΙΝΗ

30-90 mg/d

SARIs

ΝΕΦΑΖΟΔΟΝΗ 100-600 mg/d

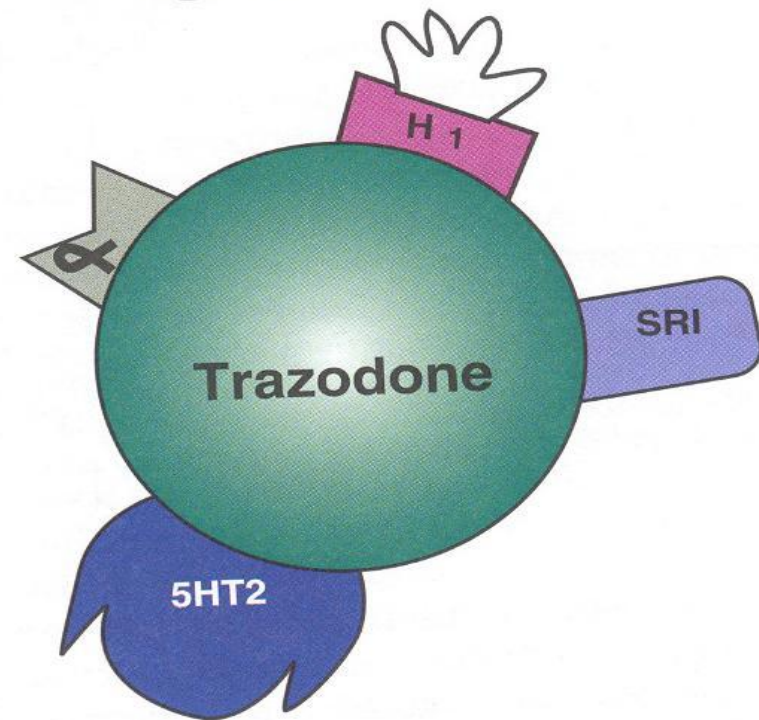
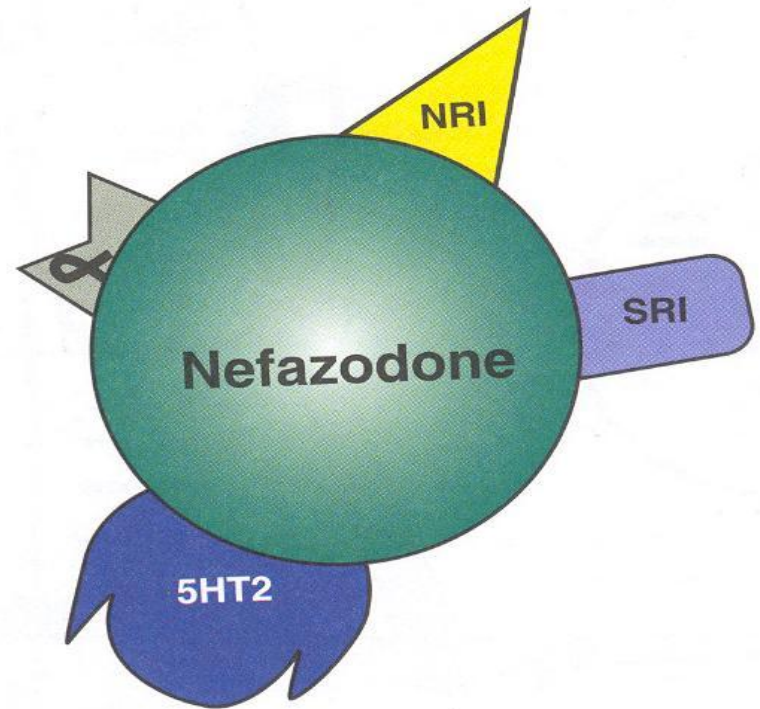
ΤΡΑΖΟΔΟΝΗ 50-600 mg/d

NRIs

ΡΕΜΠΟΞΕΤΙΝΗ 8 mg/d

NDRI's

ΒΟΥΠΡΟΠΙΟΝΗ 150-450 mg/d



ΝΕΟΤΕΡΑ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ

Ανεπιθύμητες ενέργειες

- ✓ Ναυτία, Έμετοι
- ✓ Άγχος, Νευρική κατάσταση
- ✓ Αϋπνία, έντονα όνειρα
- ✓ Σεξουαλικές διαταραχές
- ✓ Κεφαλαλγία
- ✓ Εφίδρωση
- ✓ Αιμορραγική διάθεση

- ✓ Αύξηση βάρους
- ✓ Καταστολή
- ✓ Υπονατριαιμία
- ✓ Υπόταση, υπέρταση
- ✓ Αντιχολινεργικές ΑΕ (παροξετίνη)
- ✓ Σεροτονινεργικό σύνδρομο
- ✓ Συναισθηματική άμβλυνση

Σύνδρομο απόσυρσης

Seroxat, Efexor

Ερμηνεία μηχανισμού δράσης αντικαταθλιπτικών φαρμάκων

1. Υπόθεση μονοαμινικής ανεπάρκειας

- Αυξάνουν τη συγκέντρωση στη σύναψη των μονοαμινών που όμως δεν συμπίπτει χρονικά με το αντικ/κό αποτέλεσμα

2. Υπόθεση ρύθμισης των υποδοχέων

- Η προς τα πάνω ή προς τα κάτω ρύθμιση των μετασυναπτικών υποδοχέων των μονοαμινών είναι πιο κοντά χρονικά στο αποτέλεσμα

3. Υπόθεση της νευροπλαστικότητας

- Η προς τα κάτω ρύθμιση των β -αδρ και 5HT₂ υποδοχέων σχετίζεται με διέγερση αντιγραφής/μεταγραφής του DNA και νευρογένεση που συμπίπτει χρονικά με το αντικ/κό αποτέλεσμα

Πώς προκαλούνται οι ανεπιθύμητες ενέργειες των αντικαταθλιπτικών;



Προβλήματα από τη χρήση των διαθέσιμων αντικ/κών

▶ Αποτελεσματικότητα

- ▶ Καθυστέρηση στην έναρξη δράσης
- ▶ 1/3 των ασθενών δεν απαντούν
- ▶ 2/3 των ασθενών δεν επιτυγχάνουν ύφεση
- ▶ Η μέση αποτελεσματικότητα όλων των θεραπειών δεν παρουσιάζει διαφοροποίηση

Προβλήματα από τη χρήση των διαθέσιμων αντικ/κών

▶ Προφίλ ανοχής και ασφάλειας

- ▶ Επιδείνωση άγχους- δ/χών ύπνου και γαστρ/κές ΑΕ στην έναρξη της φ.α. και σε μερικούς ασθενείς και αργότερα
- ▶ Σεξουαλική δυσλειτουργία, αύξηση βάρους, καταστολή, αντιχολινεργικές ΑΕ, υπόταση, αιμορραγική διάθεση, υπονατριαιμία, συναισθηματική άμβλυνση
- ▶ Συμπτώματα απόσυρσης κατά τη διακοπή της φ.α.

▶ Συμμόρφωση

- ▶ 40% διακόπτουν τον 1^ο μήνα και 70% στο πρώτο 3μηνο
- ▶ 45% δεν παίρνουν τη φ.α. όπως έχει συσταθεί

Αγομελατίνη: προφίλ υποδοχέων

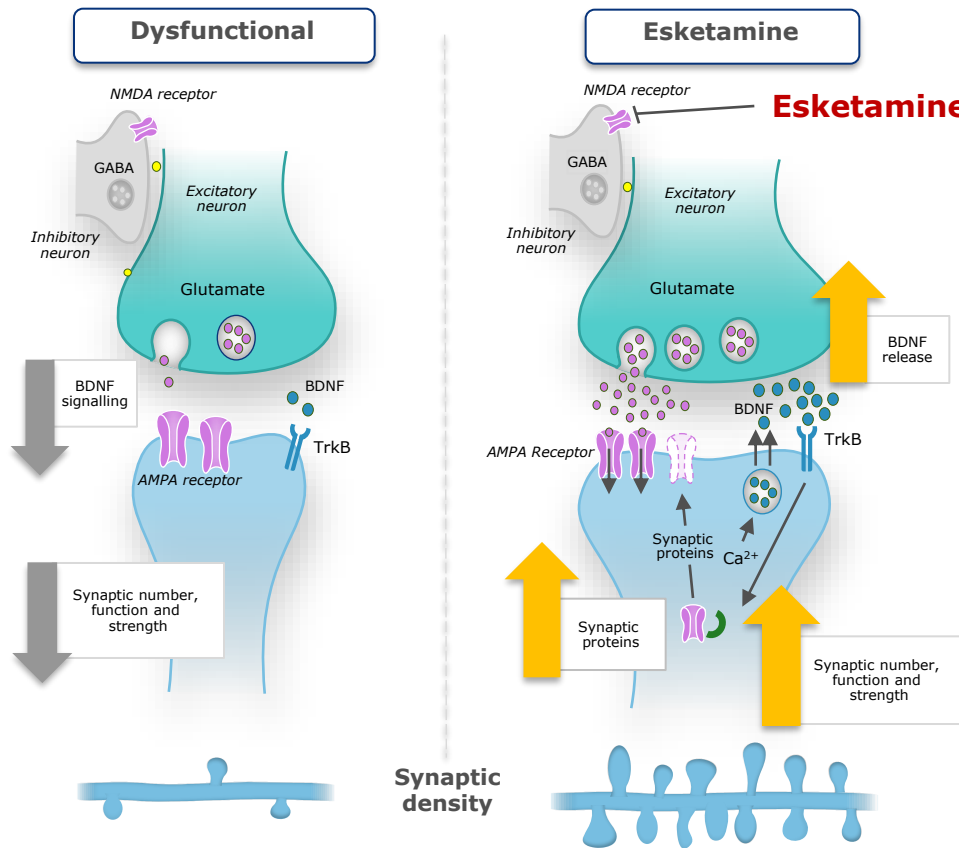
Ανταγωνιστής	Αγωνιστής
Υποδοχείς 5-HT _{2C}	Μελατονινεργικοί υποδοχείς
	MT ₁
	IC ₅₀ 1.3 X 10 ⁻¹⁰
	MT ₂
	IC ₅₀ 4.7 X 10 ⁻¹⁰
5-HT _{2C}	
IC ₅₀ 2.7 X 10 ⁻⁷	

Προσαρμογή από Millan et al 2003

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΜΑΟ

- **ΚΛΑΣΣΙΚΟΙ:** φαινελζίνη, τρανυλκυπρομίνη, ισοκαρβοξαζίδα
 - ❖ *αντίδραση τυραμίνης*
- **RIMAs- ΑΝΑΣΤΡΕΨΙΜΟΙ ΕΚΛΕΚΤΙΚΟΙ (MAO-A):** μοκλοβεμίδα 150-600 mg/d
- Δράση σε άτυπη κατάθλιψη, δυσθυμία

Esketamine may help to restore synaptic function¹⁻⁵



Evidence suggests that through NMDA receptor blockade, esketamine produces a surge in glutamate release



This surge in glutamate transmission leads to increased AMPA receptor stimulation



AMPA receptor stimulation leads to a release of BDNF, activating downstream neurotrophic signalling to increase synaptic protein synthesis synaptogenesis



Restoring synaptic function

Figure adapted from Duman RS, et al. 2016.

AMPA, α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid; BDNF, brain-derived neurotrophic factor; GABA, gamma-aminobutyric acid; NMDA, N-methyl-D-aspartate; TrkB, tropomyosin receptor kinase B.

1. Murrugh JW, et al. *Nat Rev Drug Discov* 2017; 16: 472-486; 2. Sanacora G, et al. *Neuropharmacology* 2012; 62: 63-77; 3. Duman RS. *Dialogues Clin Neurosci* 2014; 16: 11-27; 4. Duman RS, et al. *Nat Med* 2016; 22: 238-249; 5. Dale E. *Biochem Pharmacol* 2015; 95: 81-97.

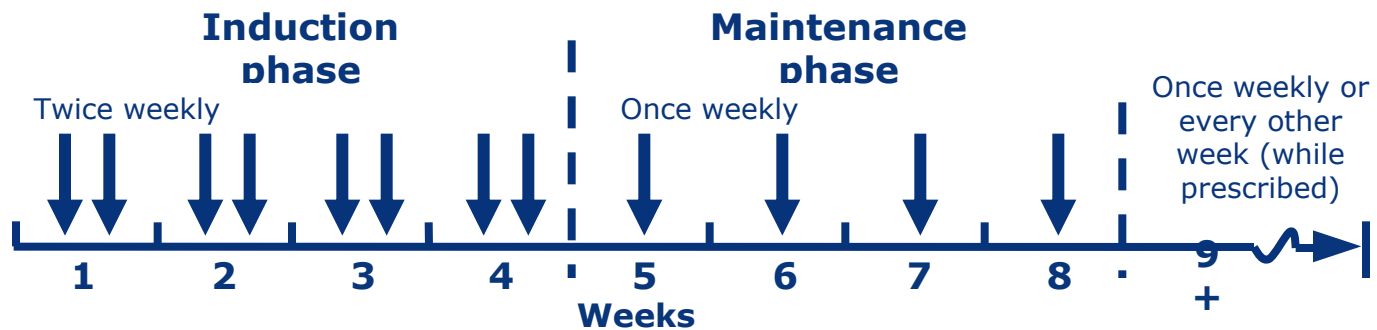
Dosing and treatment regimen of nasal esketamine: TRD

Treatment regimen (<65 years)

- Starting Day 1 dose: 56 mg
- Subsequent doses: 56 mg or 84 mg

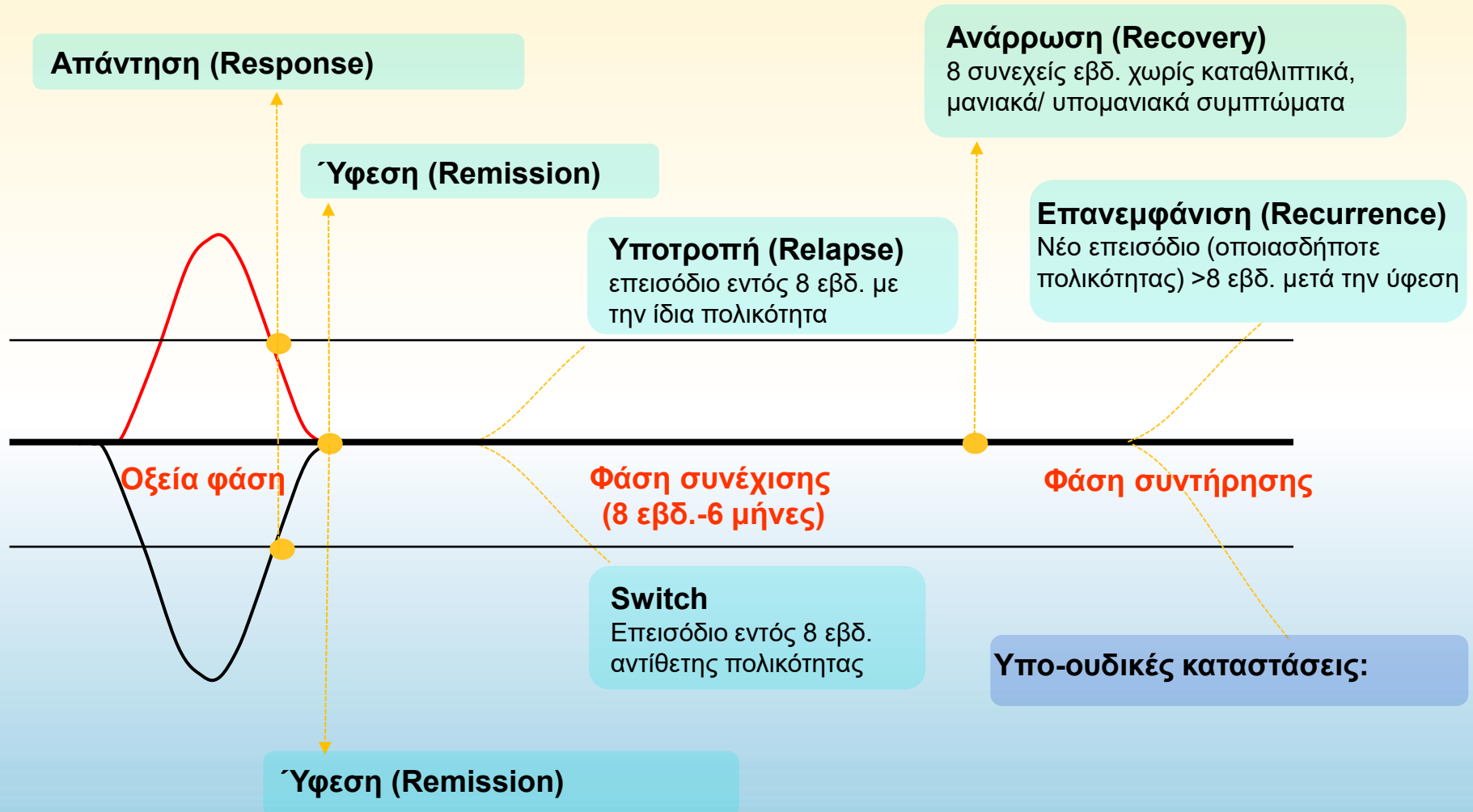
Treatment regimen (≥65 years)

- Starting Day 1 dose: 28 mg
- Subsequent doses: 28 mg, 56 mg or 84 mg. All dose changes should be in 28 mg increments



ΣΤΑΘΕΡΟΠΟΙΗΤΙΚΑ ΤΗΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ

Χρήσιμοι ορισμοί



Σταθεροποιητικά της διάθεσης φάρμακα: Ορισμοί

A. Φάρμακα που είναι αποτελεσματικά τόσο για την οξεία μανία, όσο και για την οξεία κατάθλιψη, καθώς και για την πρόληψη των υποτροπών της μανίας ή της κατάθλιψης ή και των δύο φάσεων ταυτόχρονα (Goodwin and Jamison 1990). Το μόνο φάρμακο που πληρεί τις προϋποθέσεις αυτές είναι το λίθιο.

B. Φάρμακα που αποτελούν θεραπεία τουλάχιστον για την οξεία μανία ή την κατάθλιψη, χωρίς να προκαλούν αλλαγή (switch) στην αντίθετη πολικότητα ή μακροπρόθεσμη επιδείνωση της μανίας ή της κατάθλιψης (Sachs 1994).

Σύμφωνα με τον ορισμό B, δύο νέες κατηγορίες φαρμάκων έχουν ιδιότητες σταθεροποιητικών της διάθεσης:

- τα άτυπα αντιψυχωσικά (κλοζαπίνη, ολανζαπίνη, ρισπεριδόνη, κουετιαπίνη)
- τα αντισπασμικά (βαλπροϊκό, καρβαμαζεπίνη, λαμοτριγίνη).
- από τις βενζοδιαζεπίνες, για την κλοναζεπάμη υπάρχουν ορισμένες ενδείξεις οξείας και προφυλακτικής αποτελεσματικότητας.

ΛΙΘΙΟ

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:

- Μανία
- Κατάθλιψη
- Προφύλαξη Δ.Δ.
- Κυκλοθυμία
- Σχιζοσυναισθηματική δ/χή
- Προεμμηνορυσιακή δυσφορική δ/χή
- Επιθετική και παρορμητική συμπεριφορά (π.χ. τριχοτιλλομανία, δ/χές προσωπικότητας)
- Θεραπεία ενίσχυσης (στη ΜΚΔ, ΙΨΔ, κ.α)
- Αθροιστική κεφαλαλγία

Προγνωστικοί δείκτες ευνοϊκής ανταπόκρισης στο λίθιο

- ✓ **Ευφορική μανία**
- ✓ **Απουσία μικτών στοιχείων**
- ✓ **Κύκλοι μανίας, κατάθλιψης, νορμοθυμίας**
- ✓ **Έναρξη με μανία**
- ✓ **Οικογενειακό ιστορικό ΔΔ**
- ✓ **Πρώιμη έναρξη νόσου**
- ✓ **Απουσία ταχείας εναλλαγής φάσεων**
- ✓ **Απουσία ψυχωσικών στοιχείων**
- ✓ **Απουσία δ/χής προσωπικότητας**
- ✓ **Προηγούμενη καλή ανταπόκριση στο λίθιο**
- ✓ **Περιορισμένος αριθμός προηγούμενων επεισοδίων**

ΛΙΘΙΟ

- Νεφρική αποβολή, $t_{1/2}=20\text{hr}$
- Διαπερνά αργά το BBB
- Εκκρίνεται στο γάλα
- 0.4-1.2 mmol/l (συντήρηση 0.6-0.8, μανία 0.9-1.4)
- Δόση 600-1200 (-1800) mg/d
- Σταδιακή έναρξη (με 300-600 mg/d) κι απόσυρση (κίνδυνος rebound)
- Καθυστέρηση έναρξης δράσης (αντιμανιακής και σταθεροποιητικής)
- Η δράση μπορεί να μειωθεί με το χρόνο

ΛΙΘΙΟ

- Μικρό θεραπευτικό εύρος- Τοξικότητα
- Η απέκκρισή του $\uparrow$ στην κύηση, $\downarrow$ στον τοκετό και στη λοχεία
- Αποφυγή πολλών αεριούχων αναψυκτικών
- Υψηλό Na στην τροφή μειώνει τα επίπεδα
- Χαμηλό Na αυξάνει τα επίπεδα
- Αφυδάτωση: αύξηση επιπέδων

Αλληλεπιδράσεις λιθίου

- Αντιψυχωσικά: ΕΠΣ, υπνηλία
- Διουρητικά (θειαζιδικά): $\uparrow$ Li
- Διουρητικά (ωσμωτικά, ξανθίνες, CAI): $\downarrow$ Li
- Αναστολείς ACE: $\uparrow$ Li
- ΜΣΑΦ (όχι ασπιρίνη): $\uparrow$ Li
- Ca blockers: αντένδειξη, νευροτοξικότητα
- ΗΣΘ: απαιτείται διακοπή Li 2 μέρες πριν

Εξετάσεις αίματος

- Πριν την έναρξη της θεραπείας:

Έλεγχος γεν. αίματος, λειτουργίας νεφρών, ηλεκτρολυτών, θυρεοειδούς, ΗΚΓ, τεστ κύησης

- Κατά την έναρξη της θεραπείας:

Μέτρηση του λιθίου ανά 5-7 ημ. (12 h μετά την τελευταία λήψη) μέχρις ότου επιτευχθούν θεραπευτικά επίπεδα.

- Όταν σταθεροποιηθούν τα επίπεδα:

Μέτρηση λιθίου κάθε 2-6 μήνες

Έλεγχος της λειτουργίας των νεφρών και του θυρεοειδούς κάθε 6-12 μήνες.

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΛΙΘΙΟΥ:

- Πολυδιψία, πολουρία, νεφρογενής άποιος διαβήτης-ανταγωνισμός ADH (→καλύτερα 1 δόση βράδυ)
- Τρόμος (→προπρανολόλη, διαίρεση δόσεων), ήπια ΕΠΣ, μυική αδυναμία, κόπωση, μείωση ουδού κρίσεων Ε
- Αύξηση βάρους, οιδήματα
- Ήπια προβλήματα γνωστικών λειτουργιών
- Υποθυρεοειδισμός (→προσθήκη T4)
- Ήπια λευκοκυττάρωση
- ΗΚΓ: δ/χές επαναπόλωσης (T), φλεβοκομβική δυσλειτουργία (αντένδειξη σε SSS)
- Νεφρική ανεπάρκεια-διάμεση ίνωση (σπάνια)
- Εξανθήματα, ακμή, επιδείνωση ψωρίασης
- Γαστρεντερικές ενοχλήσεις (ναυτία, όρεξη↓, διάρροια)
- Κύηση: ανωμαλία Ebstein (1:1000, x20)

Τοξίκωση (1.5-2 mEq/l: ήπια-μέτρια, 2-2.5 mEq/l: σοβαρή

Επικίνδυνες καταστάσεις είναι αυτές που μπορούν να προκαλέσουν μείωση της ικανότητας των νεφρών να αποβάλουν το λίθιο, ή αυτές που αυξάνουν την αποβολή του νατρίου. Τότε το λίθιο συσσωρεύεται στον οργανισμό, εξ ου και ο κίνδυνος τοξίκωσης

Καταστάσεις κινδύνου

- ✓ Σωματική νόσος με πυρετό
- ✓ Υπερδοσολόγηση
- ✓ Νεφρική ανεπάρκεια
- ✓ Αφυδάτωση (διάρροια, έμετοι)
- ✓ Δίαιτα φτωχή σε αλάτι
- ✓ Σημαντική απώλεια βάρους
- ✓ Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Σημεία τοξίκωσης

- ✓ Ναυτία, διάρροια, έμετος
- ✓ Υπνηλία, σύγχυση, κώμα
- ✓ Δυσκολία συγκέντρωσης
- ✓ Θόλωση όρασης
- ✓ Τρόμος, δυσαρθρία, αταξία
- ✓ Μυϊκή αδυναμία
- ✓ Δεσμιδώσεις, μυόκλωνος
- ✓ Κρίσεις E

ΒΑΛΠΡΟΪΚΟ

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:

- Μανία
- Προφύλαξη Δ.Δ.
- Σχιζοσυναισθηματική δ/χή
- Επιθετική και παρορμητική συμπεριφορά (π.χ. διαλείπουσα εκρηκτική δ/χή, δ/χές προσωπικότητας, άνοιες)
- Θεραπεία ενίσχυσης (σχιζοφρένεια, ΜΚΔ, ΙΨΔ, αγχώδεις δ/χές, στέρηση ουσιών, κ.α)

Προγνωστικοί δείκτες ευνοϊκής ανταπόκρισης στο βαλπροϊκό

- ✓ Μικτή κατάσταση
- ✓ Κατάθλιψη ακολουθούμενη από μανία
- ✓ Μη σημαντικό οικογενειακό ιστορικό
- ✓ Ταχεία εναλλαγή φάσεων
- ✓ Βαριά μανία με ψυχωσικά συμπτώματα
- ✓ Συννοσηρότητα με κατάχρηση ουσιών και αγχώδη διαταραχή
- ✓ Συνοδός δ/χή προσωπικότητας
- ✓ Συμπτώματα μανίας μετά από νευρολογική νόσο ή εγκεφαλική βλάβη

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΒΑΛΠΡΟΪΚΟΥ

- διαταραχές από το γαστρεντερικό
- αναστρέψιμη τριχόπτωση
- καταστολή-υπνηλία
- τρόμος ($\rightarrow$ β -blockers), ζάλη, αταξία, δυσαρθρία
- αύξηση τρανσαμινασών
- διαταραχές εμμήνου ρύσεως, πολυκυστικές ωοθήκες
- αύξηση βάρους

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

- τερατογένεση (κύηση: αντένδειξη)
- αιματολογικές διαταραχές (θρομβοπενία) (υψηλές δόσεις)
- βαριά ηπατοτοξικότητα (<3 ετών), παγκρεατίτις (σπάνια)
- υπονατριαιμία (SIADH)(υψηλές δόσεις)
- σύγχυση, λήθαργος, κώμα

Αποβολή

✓ Ηπατική, $t_{1/2}$ =8-17 hr

Θεραπευτικά επίπεδα

✓ Μεταξύ 50 και 100 $\mu\text{g} / \text{ml}$ (1000-2000 mg/d, τιτλοποίηση)

Αιματολογικές εξετάσεις

- **Κατά την έναρξη της θεραπείας:**
 - μέτρηση των επιπέδων μια φορά κάθε εβδομάδα μέχρις ότου επιτευχθούν θεραπευτικά επίπεδα,
 - παρακολούθηση γενικής αίματος, ηπατικών και παγκρεατικών ενζύμων.
- **Κατόπιν:** συνεχίστε με αυτές τις εξετάσεις κάθε 3 - 6 μήνες.

ΚΑΡΒΑΜΑΖΕΠΙΝΗ

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:

- Μανία
- Προφύλαξη Δ.Δ.
- Σχιζοφρένεια -Σχιζοσυναισθηματική δ/χή (θετικά συμπτώματα, επιθετικότητα)
- Μείζων κατάθλιψη (οξεία φάση, προφύλαξη)
- Επιθετική και παρορμητική συμπεριφορά (π.χ. διαλείπουσα εκρηκτική δ/χή, δ/χές προσωπικότητας)
- Θεραπεία ενίσχυσης (αγχώδεις δ/χές, στέρηση ουσιών, κ.α)

Προγνωστικοί δείκτες ευνοϊκής ανταπόκρισης στην καρβαμαζεπίνη

- ✓ Μικτή κατάσταση
- ✓ Κατάθλιψη ακολουθούμενη από μανία
- ✓ Μη σημαντικό οικογενειακό ιστορικό
- ✓ Ταχεία εναλλαγή φάσεων
- ✓ Βαριά μανία με ψυχωσικά συμπτώματα
- ✓ Συννοσηρότητα με κατάχρηση ουσιών και αγχώδη διαταραχή
- ✓ Συνοδός δ/χή προσωπικότητας
- ✓ Συμπτώματα μανίας μετά από νευρολογική νόσο ή εγκεφαλική βλάβη

Αποβολή

✓ Ηπατική

Θεραπευτικά επίπεδα

✓ Μεταξύ 4 και 12 $\mu\text{g} / \text{ml}$ (600-1200 mg/d)

Αιματολογικές εξετάσεις

Κατά την έναρξη της θεραπείας:

- μέτρηση των επιπέδων μια φορά κάθε εβδομάδα μέχρις ότου επιτευχθούν θεραπευτικά επίπεδα,
- παρακολούθηση γενικής αίματος, ηπατικών ενζύμων, ηλεκτρολυτών, ΗΚΓ.

Κατόπιν: συνεχίστε με αυτές τις εξετάσεις κάθε 3 με 6 μήνες.

ΚΑΡΒΑΜΑΖΕΠΙΝΗ

Σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις:

- **Ισχυρός ενζυμικός επαγωγέας**
 - ✓ αλοπεριδόλη, βαλπροϊκό, βαρφαρίνη, κλοζαπίνη, λαμοτριγίνη, αντισυλληπτικά, βουπροπιόνη ↓
 - ✓ αυτο-επαγωγή
- Τα επίπεδα καρβαμαζεπίνης αυξάνονται από:
φλουοξετίνη, φλουβοξαμίνη, λαμοτριγίνη, βαλπροϊκό

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΚΑΡΒΑΜΑΖΕΠΙΝΗΣ

- διαταραχές από το γαστρεντερικό
- αταξία, διπλωπία, θάμβος όρασης, παραισθησίες, κεφαλαλγία
- ΗΚΓ: επιβράδυνση κολποκοιλιακής αγωγιμότητας (αντένδειξη σε block)
- αλλεργικές δερματικές αντιδράσεις, εξανθήματα
- αύξηση βάρους

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

- αιματολογικές διαταραχές
 - απλαστική αναιμία, λευκοπενία, ηωσινοφιλία, θρομβοκυτοπενία,
 - ακοκκιοκυτταραιμία
- σ. Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας
- υπονατριαιμία (δράση τύπου ADH, εξ' ου και χρήση στη θεραπεία άποιου διαβήτη)
- βαριά ηπατοτοξικότητα, παγκρεατίτις
- τερατογένεση (κύηση: αντένδειξη)

ΛΑΜΟΤΡΙΓΙΝΗ

Προγνωστικοί παράγοντες ευνοϊκής ανταπόκρισης

✓ πρόληψη των καταθλιπτικών υποτροπών διπολικής δ/χής

Αποβολή

✓ Ηπατική

Τελική δόση: 200-400 mg/d, **τιτλοποίηση**
(με βαλπροϊκό: 100-200 mg/d,
Με καρβαμαζεπίνη: 300-600 mg/d)

Ανεπιθύμητες ενέργειες

✓ Διαταραχές του συντονισμού
των κινήσεων
✓ Ζάλη

✓ Κεφαλαλγία
✓ Διαταραχές όρασης

Επιπλοκές

✓ Δερματικό εξάνθημα, σ. Stevens-Johnson

Mechanisms of Action of Anticonvulsants Used for BD, Schizophrenia, or Both

