

Normotymiczne działanie karbamazepiny

Klinika Psychiatrii Dorosłych AM w Poznaniu

1. Odkrycie normotymicznych własności karbamazepiny

Karbamazepina została zsyntetyzowana w laboratoriach szwajcarskiej firmy Geigy w roku 1957 i wprowadzona do lecznictwa w 1963 roku jako lek przeciwpadaczkowy pod nazwą Tegretol (18). Karbamazepina jest amidem kwasu 5-dwubenzo-(b, f)azepino-5-karboksykowego, a jej rdzeń trójpierścieniowy (iminodwubenzyl) jest podobny do rdzenia imipraminy, standardowego leku przeciwdepresyjnego. Karbamazepina do dziś uważana jest jako jeden z podstawowych środków terapeutycznych stosowanych w leczeniu padaczki i uznawana jako lek z wyboru w leczeniu napadów psychosensorycznych i psychomotorycznych pochodzących z płata skroniowego i układu limbicznego.

Już wkrótce okazało się, że spektrum farmakologiczne karbamazepiny wykracza poza jej działanie przeciwpadaczkowe. Po kilku latach od jej wprowadzenia zwrócono uwagę na możliwości działania leczniczego karbamazepiny w stanach bólowych o charakterze neuralgii (12). Do chwili obecnej karbamazepina stanowi podstawowy lek w terapii neuralgii nerwu trójdzielnego i neuralgii innych nerwów czaszkowych oraz znajduje zastosowanie w leczeniu różnorodnych atypowych zespołów bólowych, m.in. stanów bólowych wywołanych wiadem rdzenia kręgowego.

Od lat 70-tych zwraca się coraz większą uwagę na psychotropowe własności karbamazepiny. Polegają one m.in. na działaniu łagodzącym objawy abstynencyjne związane z odstawieniem substancji psychoaktywnych. W połowie lat 70-tych zaczęto stosować karbamazepinę dla leczenia objawów abstynencyjnych uzależnienia alkoholowego (5). W latach 80-tych zgromadzono zachęcające doświadczenia w odniesieniu do korzystnego działania karbamazepiny w zespole abstynencyjnym po odstawieniu leków benzodiazepinowych (15).

Na początku lat 70-tych miały również miejsce w Japonii pierwsze próby terapeutycznego stosowania karbamazepiny w chorobach afektywnych. Opisano korzystne działanie karbamazepiny w stanach maniakałnych oraz wysunięto sugestię co do możliwości jej działania profilaktycznego w chorobie afektywnej dwubiegunowej. Kontrolowane badania potwierdzające takie działanie karbamazepiny wykonano jednak dopiero w następnej dekadzie. Wtedy stwierdzono również działanie przeciwdepresyjne tego leku. Od tej pory naj-

większe znaczenie dla psychiatrów mają prace dokumentujące specyfikę „normotymicznego” działania karbamazepiny, co oznacza jej wpływ leczniczy i profilaktyczny w zaburzeniach nastroju, zwłaszcza w chorobach afektywnych – jedno- i dwubiegunowej. Karbamazepina została uznana jako drugi, po jonie litu, lek o profilu normotymicznym. W ostatnich latach do grupy leków o potwierdzonym działaniu normotymicznym dołączyły m.in. pochodne kwasu walproinowego, podobnie jak karbamazepina uprzednio wprowadzone do lecznictwa jako leki przeciwpadaczkowe.

2. Karbamazepina w leczeniu manii i depresji

Analogicznie, jak w przypadku litu, pierwsze próby zastosowania karbamazepiny w chorobach afektywnych dotyczyły stanów maniakalnych. Działanie przeciwmaniakalne leku po raz pierwszy opisali psychiatrzy japońscy, Takezaki i Hanaoka (46), podając lek na zasadzie otwartej próby, a następnie Okuma i wsp. (24) w badaniu porównującym skuteczność karbamazepiny i chloropromazyny w stanach maniakalnych wykazali równorzędność terapeutyczną obu tych środków. Autorzy ci kilka lat później przeprowadzili podobne badanie porównawcze, tym razem przy zastosowaniu metody podwójnie ślepej próby, stwierdzając nawet nieco lepsze przeciwmaniakalne działanie karbamazepiny, niż chloropromazyny (25). Pierwsze kontrolowane badanie z zastosowaniem placebo, w którym potwierdzono przeciwmaniakalne działanie karbamazepiny wykonali natomiast na początku lat 80-tych Ballenger i Post (2).

Przeprowadzone w połowie lat 80-tych podsumowanie badań nad zastosowaniem karbamazepiny w leczeniu stanów manii wskazało na jej skuteczność leczniczą u 2/3 chorych: jest to efektywność podobna, jak przy zastosowaniu soli litu, czy leków neuroleptycznych (42).

Na uwagę zasługuje niedawne badanie porównawcze skuteczności leczniczej karbamazepiny i litu w stanach maniakalnych wykonane metodą podwójnie ślepej próby na dużej liczbie chorych (105 osób), z których 80% otrzymywało jednocześnie leki neuroleptyczne. W badaniu tym nie stwierdzono istotnych różnic efektywności klinicznej między grupami chorych otrzymujących karbamazepinę lub lit (27).

W chwili obecnej karbamazepina jest uznanym środkiem stosowanym w leczeniu stanów maniakalnych, zarówno w postaci monoterapii, jak również w skojarzeniu z litem lub lekami neuroleptycznymi. Uważa się, że podobnie jak lit, karbamazepina wpływa głównie na afektywny komponent zaburzenia, natomiast podobnie jak neuroleptyki wykazuje ona szybkie działanie terapeutyczne oraz może być również z powodzeniem stosowana w okresach zaostrzeń maniakalnych psychozy schizofrenicznej.

Pierwsze kontrolowane badanie skuteczności terapeutycznej karbamazepiny w depresji w przebiegu chorób afektywnych przeprowadzili Post i wsp. (30) uzyskując poprawę u 15 z 24 chorych na depresję (63%) w przebiegu choroby

afektywnej dwubiegunowej i u 5 z 11 (45%) – w przebiegu choroby dwubiegunowej. Przeprowadzony w roku 1989 przez Raptisa i wsp. (34) przegląd prac obejmujących stosowanie karbamazepiny u niemal dwustu chorych na depresję potwierdza ponad wszelką wątpliwość działanie przeciwdepresyjne leku. Z przeglądu tego wynikało również, że korzystne rezultaty po podaniu karbamazepiny stwierdzano częściej w zespołach depresyjnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, natomiast działanie terapeutyczne karbamazepiny w depresji następowało wolniej, niż jej działanie przeciwmaniakalne. W niektórych pracach obserwowano spektakularny korzystny efekt podawania karbamazepiny w depresjach o znacznym nasileniu – z towarzyszącymi objawami psychotycznymi (39) lub z cechami przewlekłości (32).

W roku 1992 opublikowaliśmy wyniki własnych badań nad stosowaniem karbamazepiny u 54 chorych z zespołami depresyjnymi, z których u 19 podawano karbamazepinę jako jedyny lek psychotropowy, a u pozostałych 35 – lek dodawano do wcześniejszej nieskutecznej kuracji przeciwdepresyjnej, prowadzonej najczęściej za pomocą trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Po 4 tygodniach stosowania karbamazepiny, poprawę kliniczną stwierdzono u 15 chorych otrzymujących karbamazepinę jako monoterapię (u 8 doszło do całkowitej remisji) oraz u 28 osób, gdzie karbamazepina była dodawana do leków przeciwdepresyjnych (u 16 nastąpiła pełna remisja). W badanej grupie chorych istotnie lepsze działanie karbamazepiny obserwowano u osób z dwubiegunowym przebiegiem choroby, a u chorych z depresją jednobiegunową – w wypadku towarzyszących cech organicznego uszkodzenia OUN. Czynnikiem korzystnej reakcji na karbamazepinę była również obecność zmian w zapisie EEG (22).

Wyniki te wskazują zarówno na przeciwdepresyjny potencjał karbamazepiny, jak również na możliwość jej stosowania, podobnie jak soli litu, dla potencjalizacji działania leków przeciwdepresyjnych. Potwierdza to niedawna praca autorów francuskich (23). W ostatnim doniesieniu własnym, w którym porównywano skuteczność litu i karbamazepiny stosowanych dla potencjalizacji działania leków przeciwdepresyjnych, nie stwierdzono istotnej różnicy między grupami otrzymującymi oba te leki (44).

Zarówno wyniki badań własnych, jak również doświadczenia innych autorów zdają się też wskazywać na korzystne terapeutyczne, a następnie również profilaktyczne działanie karbamazepiny w zaburzeniach nastroju z towarzyszącymi cechami organicznego uszkodzenia OUN w przebiegu różnych procesów patologicznych. Najczęściej chodzi tutaj o zmiany okolicy płata skroniowego. Blumer i wsp. (6) wyróżniają tzw. zespół płata skroniowego stanowiący według nich poronną postać padaczki płata skroniowego i układu limbicznego, w przebiegu którego okresowo mogą pojawiać się zespoły depresyjne, maniakalne, schizofektywne lub lękowe. W standardowym badaniu EEG często, choć nie zawsze, stwierdza się cechy patologii okolic skroniowych. Kessler i wsp. (13) za wskazanie do kuracji karbamazepiną uważają występowanie w obrazie choroby takich cech, jak epizodyczne objawy afektywne i psycho-

tyczne z dużą labilnością nastroju i krótkotrwałymi zaburzeniami procesów poznawczych, objawy „aury”, tendencja do nadużywania alkoholu i środków psychostymulujących, nieprawidłowy zapis EEG, „miękkie” objawy neurologiczne, czy przebyty uraz OUN. Stosowanie karbamazepiny można więc również rozważyć przy podejrzeniu współistniejącego tła organicznego o innej lokalizacji niż skroniowa. Autor pracy obserwował bardzo dobre wyniki stosowania leczniczego, a później zapobiegawczego karbamazepiny u chorej z depresją w przebiegu niedorozwoju ciała modzelowatego (37).

3. Karbamazepina w profilaktyce chorób afektywnych

Pierwsze obserwacje co do możliwości działania profilaktycznego karbamazepiny w chorobie afektywnej dwubiegunowej pochodzą z pracy Okuma i wsp. (24). Natomiast pierwsze badania kontrolowane (porównanie z placebo metodą podwójnie ślepej próby), potwierdzające takie działanie, wykonano na początku lat 80-tych (26, 29).

Skuteczność profilaktyczną karbamazepiny w chorobach afektywnych próbowano porównywać ze skutecznością standardowego do tej pory środka normotymicznego, jakim był jon litu. Dotychczas przeprowadzono cztery kontrolowane badania w tym zakresie stosujące metodę randomizacji i podwójnie ślepej próby. W pracy Placidi i wsp. (28) porównywano 3-letnie działanie profilaktyczne litu i karbamazepiny w grupie 83 pacjentów z chorobami afektywnymi i schizoafektywnymi. W całej populacji wskaźniki skuteczności profilaktycznej były podobne w grupach otrzymujących lit lub karbamazepinę. Natomiast istotnie większa liczba osób z klinicznym obrazem psychoz schizoafektywnych kontynuowała zażywanie karbamazepiny. Watkins i wsp. (47) stwierdzili lepsze działanie profilaktyczne litu niż karbamazepiny, jeżeli za kryterium skuteczności przyjęto przedłużanie okresu remisji. W badaniu Lusznata i wsp. (19) przeprowadzono długotrwałą obserwację chorych, którym rozpoczęto podawanie litu lub karbamazepiny w stanie maniakałnym, a następnie kontynuowano stosowanie tych leków w celach profilaktycznych. Karbamazepina była nieco mniej skuteczna niż lit w leczeniu manii, natomiast nieco bardziej skuteczna dla celów profilaktycznych: różnice te jednak nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. Najnowsze badanie, które przeprowadzili Coxhead i wsp. (9) obejmowało roczną obserwację 31 chorych z chorobą afektywną dwubiegunową, uprzednio ustabilizowanych na kuracji profilaktycznej litem, z których u 15 lit zamieniono na karbamazepinę. Częstość nawrotów była podobna w obu grupach. Spośród chorych, którym podawano karbamazepinę, nawroty wystąpiły głównie w początkowym okresie kuracji, co autorzy wiążą z efektem „odstawienia” litu. U 2 chorych włączenie karbamazepiny spowodowało zmiany skórne wymagające odstawienia leku. Osoby otrzymujące lit wykazywały przyrost wagi w trakcie kuracji, podczas gdy u osób otrzymujących karbamazepinę nastąpił istotny spadek masy ciała.

Szczegółowa meta-analiza tych czterech prac przeprowadzona przez autorów francuskich (10) wskazuje jednak, że nie ma jeszcze dostatecznych podstaw, aby sądzić, że w „przeciętnej” populacji osób z chorobami afektywnymi skuteczność profilaktyczna karbamazepiny dorównuje skuteczności soli litu.

Badania nad zastosowaniem karbamazepiny w profilaktyce choroby afektywnej jednobiegunowej są nieliczne i obejmują niewielkie grupy chorych. Z ważniejszych doniesień na ten temat należy wymienić pracę autorów japońskich dotyczącą pojedynczego przypadku 10-letniego stosowania karbamazepiny (16) oraz 5-letnią obserwację Stuppaeka i wsp. (43) obejmującą 15 chorych. Badania te wskazują na możliwość skutecznego zastosowania karbamazepiny również w tej grupie chorych jako alternatywy wobec innych leków normotymicznych, czy leków przeciwdepresyjnych.

Wiele przesłanek przemawia za tym, że dla profilaktyki psychozy schizofektywnej karbamazepina może być bardziej skuteczna, niż sole litu. Karbamazepina, w przeciwieństwie do litu, wykazuje działanie terapeutyczne w ostrych zaburzeniach schizofektywnych (14, 17). Także w nielicznych badaniach nad skutecznością profilaktyczną, w których wyodrębniano tę grupę chorych, stwierdzono lepsze działanie karbamazepiny, niż soli litu (28).

Karbamazepinę należy rekomendować jako pierwszy alternatywny środek w stosunku do litu dla profilaktyki choroby afektywnej dwubiegunowej. Tak więc jednym z głównych wskazań do stosowania karbamazepiny są przypadki chorych, u których w trakcie profilaktycznego stosowania litu nie uzyskano zadowalających wyników lub u których podawanie litu powodowało nasilone somatyczne objawy uboczne lub powikłania. Może to m.in. dotyczyć takich objawów ubocznych związanych z litem, jak nasilona diureza, przyrost wagi, czy osłabienie funkcji poznawczych. Objawy takie nie występują w trakcie podawania karbamazepiny i po jej zastosowaniu należy oczekiwać ich ustąpienia (1, 8, 9). W każdym przypadku substytucji soli litu przez karbamazepinę należy to jednak czynić w sposób stopniowy, zmniejszając dawkę litu i zwiększając karbamazepinę.

Istnieje jednak niewątpliwie podgrupa osób z chorobami afektywnymi, u których karbamazepina mogłaby być dla profilaktyki lekiem pierwszego rzutu. Ponieważ największa skuteczność profilaktyczna soli litu dotyczy „klasycznych” postaci chorób afektywnych, dlatego wszelkie postaci choroby wykazujące znaczną atypowość mogłyby stanowić domenę zastosowania karbamazepiny. Dotyczy to m.in. zaburzeń afektywnych o przebiegu zarówno dwu- jak i jednobiegunowym z elementami „organicznymi”, zwłaszcza wskazanymi na patologię płata skroniowego, jak również zaburzeń afektywnych z elementami „psychotycznymi”, takimi jak psychoza schizofektywna. Karbamazepina może być też używana jako lek profilaktyczny u chorych, u których wykazała korzystne działanie w trakcie potencjalizacji działania leków przeciwdepresyjnych. Karbamazepina jako lek profilaktyczny mogłaby być również wskazana u osób ze współistniejącymi zaburzeniami osobowości oraz tendencją do nadużywania alkoholu.

4. Podawanie łączne karbamazepiny i litu

Coraz szerzej stosowaną opcją dla farmakologicznej profilaktyki chorób afektywnych jest stosowanie łączne karbamazepiny i litu. Pozwala to istotnie rozszerzyć spektrum chorych, u których można uzyskać optymalny efekt profilaktyczny. Najczęściej mamy do czynienia z dołączeniem karbamazepiny do kuracji litem w przypadku słabej skuteczności takiej kuracji. Svestka i wsp. (45) stwierdzili, że dodanie karbamazepiny do kuracji litem u 20 osób z chorobą afektywną jednobiegunową, dwubiegunową i psychozą schizoafektywną spowodowało istotną redukcję zarówno liczby faz chorobowych, jak i hospitalizacji, w porównaniu z okresem podawania samego litu. Shukla i wsp. (41) stwierdzili, że kombinacja litu i karbamazepiny wykazywała większą skuteczność profilaktyczną od uprzedniego łącznego stosowania litu i leków neuroleptycznych. Z analizy przeprowadzonej przez Beręsewicz (3) wynika natomiast, że łączne podawanie karbamazepiny i litu było bardziej skuteczne od samej karbamazepiny.

Stosowanie łącznie karbamazepiny i litu może w początkowym okresie leczenia potęgować objawy neurotoksyczne, takie jak senność, zawroty głowy, niezdolność do ruchów, czemu można zapobiec przez powolne zwiększanie dawki obu leków. Oba leki, zwłaszcza lit, działają hamująco na czynność gruczołu tarczowego. Leczenie skojarzone może natomiast doprowadzić do zmniejszenia niektórych innych objawów somatycznych, co wynika z przeciwstawnego działania obu leków na układ krwiotwórczy i wydalniczy. Opisano korzystny wynik dodania karbamazepiny do kuracji litem w celu leczenia litopochodnej moczówki prostej (8) oraz dodania litu do kuracji karbamazepiną w przypadku leukopenii (7).

Badając problem ewentualnej interakcji farmakokinetycznej przy łącznym stosowaniu litu i karbamazepiny, wykazaliśmy po dodaniu litu do karbamazepiny niewielkie (10%) obniżenie jej stężenia, natomiast dodanie karbamazepiny do kuracji litem wiązało się z niewielkim (10%) wzrostem stężenia litu (36). Może to sugerować celowość rozważenia redukcji stosowanej dawki litu po dodaniu karbamazepiny i częstszej kontroli stężenia litu w surowicy.

Stosowanie łącznie dwóch leków normotymicznych (np. karbamazepiny i litu) uważane jest obecnie za najbardziej skuteczną metodę leczenia i profilaktyki choroby afektywnej dwubiegunowej z częstą zmianą faz. Wskazują na to zarówno wyniki badań własnych, jak również doświadczenia innych autorów (11). W grupie 11 chorych Poradni Przyklinicznej Katedry Psychiatrii AM w Poznaniu, u których dwubiegunowa postać choroby przebiegała z szybką zmianą faz, dodanie karbamazepiny do nieskutecznej kuracji litem spowodowało poprawę u 8 chorych, jak również zmniejszenie niektórych objawów ubocznych, takich jak wzmózone łaknienie, wzmózone pragnienie, wielomocz, przyrost wagi i drżenie rąk (48). Beręsewicz (3) porównała 8 chorych z szybką zmianą faz leczonych samą karbamazepiną, z 8 chorymi leczonymi kuracją skojarzoną, stwierdzając w pierwszej grupie poprawę u dwóch chorych, a u siedmiu w grupie drugiej.

5. Mechanizmy normotymicznego działania karbamazepiny

Karbamazepina wykazuje wielokierunkowy wpływ na szereg procesów biochemicznych i neurofizjologicznych w mózgu. Taki bogaty profil działań farmakologicznych, nazywany też „nieczystym” (dirty), czyli pozbawionym specyfiki w stosunku do określonego receptora, utrudnia przypisanie któremuś z nich istotnej roli w mechanizmie jej działania normotymicznego. Istnieje możliwość, że na ten mechanizm składa się kombinacja kilku czynników.

Karbamazepina (w odróżnieniu od litu) wywiera silnie hamujący wpływ na zjawisko rozniecania (kindling) w układzie limbicznym. Zjawisko to polega na powstaniu „wyładowań” (m.in. pod postacią zespołów psychopatologicznych), początkowo pod wpływem powtarzalnych czynników o mocy podprogowej, a następnie pojawianie się ich spontanicznie.

Mechanizm kindlingu u części chorych odgrywa rolę w powstawaniu ciężkich i atypowych postaci choroby afektywnej, co może tłumaczyć lepsze działanie profilaktyczne karbamazepiny w takich stanach (31).

Mechanizmy neuroprzekaźnikowe, mogące prawdopodobnie odgrywać rolę w działaniu normotymicznym karbamazepiny, to m.in. modulacja przewodnictwa serotonergicznego (33), działanie na przewodnictwo GABA-ergiczne (4) oraz na receptory adenylozynowe (21). Karbamazepina wywiera różnorodne działania na neuropeptydy mózgowe, z których być może istotnym jest stymulacja sekrecji tyreoliberyny (20). Trudna jest natomiast interpretacja pobudzającego wpływu karbamazepiny na niektóre elementy osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (35). Być może, pewne znaczenie w mechanizmie normotymicznym karbamazepiny mają również jej działania na błony komórkowe, takie jak własność blokady kanału wapniowego (40), czy stymulacja ATP-azy sodowo-potasowej (38), mogące zresztą wywierać pośredni wpływ zarówno na neuroprzekaźniki, jak i na neuropeptydy.

Wyjaśnienie mechanizmów normotymicznego działania karbamazepiny stanowić będzie niewątpliwie ważne osiągnięcie psychochemii. Niezależnie od dalszego postępu w tym zakresie, karbamazepina, głównie ze względu na to właśnie działanie psychotropowe, zajmuje już trwale miejsce w terapii psychiatrycznej jako jeden z podstawowych środków używanych dla leczenia i profilaktyki zaburzeń i chorób afektywnych.

Piśmiennictwo

1. Andrewes D.G., Schweitzer I., Marshall N.: The comparative cognitive side-effects of lithium, carbamazepine and combined lithium-carbamazepine in patients treated for affective disorders. *Human Psychopharmacol.* 1990, 5, 41–45.
2. Ballenger J.C., Post R.M.: Carbamazepine in manic-depressive illness: a new treatment. *Am. J. Psychiatry*, 1980, 137, 782–790.
3. Beręsewicz M.: Zastosowanie karbamazepiny w chorobach afektywnych. *Psychiatr. Pol.* 1994, 28, 455–466.

4. **Bernasconi R.**: The GABA hypothesis of affective illness: influence of clinically active antimanic drugs on GABA turnover. W: *Basic Mechanisms in the Actions of Lithium*. Red. H.M. Emrich, J.B. Aldenhof, H.D. Lux. Excerpta Medica, Amsterdam, 1982, 183–191.
5. **Björkvist S.E., Isobanni M., Mäkelä R., Malinen L.**: Ambulant treatment of alcohol withdrawal symptoms with carbamazepine: a formal multicentre double-blind comparison with placebo. *Acta Psychiat. Scand.* 1976, 53, 333–342.
6. **Blumer D., Heilbronn M., Himmelhoch J.**: Indications for carbamazepine in mental illness: atypical psychiatric disorder or temporal lobe syndrome. *Compreh. Psychiatry*, 1988, 29, 108–122.
7. **Brewerton T.D.**: Lithium counteracts carbamazepine-induced leukopenia while increasing its therapeutic effect. *Biol. Psychiatry*, 1986, 21, 677–685.
8. **Brooks S.C., Lessin B.E.**: Treatment of resistant lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus and schizoaffective psychosis with carbamazepine. *Am. J. Psychiatry*, 140, 1077–1078.
9. **Coxhead N., Silverstone T., Cookson J.**: Carbamazepine versus lithium in the prophylaxis of bipolar affective disorder. *Acta Psychiat. Scand.* 1992, 85, 114–118.
10. **Dardennes R., Even C., Bange F., Heim A.**: Comparison of carbamazepine and lithium in the prophylaxis of bipolar disorders. A meta-analysis. *Br. J. Psychiatry*, 1995, 166, 378–381.
11. **Di Costanzo R., Schifano F.**: Lithium alone or in combination with carbamazepine for the treatment of rapid-cycling bipolar affective disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* 1991, 83, 456–459.
12. **Honda H., Allen M.B.**: The effect of an iminostilbene derivative (G 32883) on peripheral nerves. *J. Med. Assoc. Ga.* 1973, 62, 38–42.
13. **Kessler A.J., Barklage N.E., Jefferson J.W.**: Mood disorders in the psychoneurologic borderland: three cases of responsiveness to carbamazepine. *Am. J. Psychiatry*, 1989, 146, 81–83.
14. **Klein E., Bental E., Lerer R., Belmaker R.H.**: Carbamazepine and haloperidol vs placebo and haloperidol in excited psychoses. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1984, 41, 165–170.
15. **Klein E., Uhde T.W., Post R.M.**: Preliminary evidence for the utility of carbamazepine in alprazolam withdrawal. *Am. J. Psychiatry*, 1986, 143, 235–236.
16. **Kobayashi T., Kishimoto A., Inagaki T.**: Treatment of periodic depression with carbamazepine. *Acta Psychiat. Scand.*, 1988, 77, 364–367.
17. **Lenzi A., Lazzarini F., Grossi E., Massimeti G., Placidi G.F.**: Use of carbamazepine in acute psychosis. A controlled study. *J. Int. Med. Res.* 1986, 14, 78–84.
18. **Lorgé M.**: Klinische Erfahrungen mit einem neuen Antiepileptikum, Tegretol (G 32883), mit besonderer Wirkung auf die epileptische Wesenveränderung. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 1963, 93, 1042–1047.
19. **Lusznat R.M., Murphy D.P., Nunn C.M.**: Carbamazepine vs lithium in the treatment and prophylaxis of mania. *Br. J. Psychiatry*, 1988, 153, 198–204.
20. **Marangell L.B., George M.S., Bisette G., Pazzaglia P., Huggins T., Post R.M.**: Carbamazepine increases cerebrospinal fluid thyrotropin-releasing hormone levels in affectively ill patients. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1994, 51, 625–628.
21. **Marangos P.J., Weiss S.R.B., Montgomery P., Patel J., Narang P.K., Cappabianca A.M., Post R.M.**: Chronic carbamazepine treatment increases brain adenosine receptors. *Epilepsia*, 26, 493–498.
22. **Matkowski K., Rybakowski J.**: Karbamazepina w leczeniu chorób depresyjnych. *Psychiatr. Pol.* 1992, 26, 251–258.
23. **Navarre C., Maurin C., Colonna L.**: Interet de la carbamazepine en association avec un antidépresseur insuffisamment efficace. *Encephale*, 1994, 20, 79–80.
24. **Okuma T., Kishimoto A., Inoue K.**: Anti-manic and prophylactic effects of carbamazepine (Tegretol) on manic depressive psychosis. A preliminary report. *Folia Psychiat. Neurol. Jap.* 1973, 27, 283–297.
25. **Okuma T., Inanaga K., Otsuki S., Sarai K., Hazama H., Mori A., Watanabe S.**: Comparison of the antimanic efficacy of carbamazepine and chlorpromazine: a double-blind controlled study. *Psychopharmacology*, 1979, 66, 211–217.

26. Okuma T., Inanaga K., Otsuki S., Sarai K., Takakasti R., Hazama H., Mori A., Watanabe S.: A preliminary double-blind study on the efficacy of carbamazepine in the prophylaxis of manic depressive illness. *Psychopharmacology* 1981, 73, 95–96.
27. Okuma T., Yamashita I., Takahashi R., Itoh H., Otsuki S., Watanabe S., Sarai K., Hazama H., Inanaga K.: Comparison of antimanic efficacy of carbamazepine and lithium carbonate by double-blind controlled study. *Pharmacopsychiatry*, 1990, 23, 143–150.
28. Placidi G.F., Lenzi A., Lazzerini F., Cassano G.B., Akiskal H.S.: The comparative efficacy and safety of carbamazepine vs lithium: a randomized, double-blind 3-year trial in 83 patients. *J. Clin. Psychiatry* 1986, 47, 490–494.
29. Post R.M., Uhde T.W., Ballenger J.C., Squillace K.M.: Prophylactic efficacy of carbamazepine in manic-depressive illness. *Am. J. Psychiatry*, 1983, 140, 1602–1604.
30. Post R.M., Uhde T.W., Roy-Byrne P.P., Joffe R.T.: Antidepressant effects of carbamazepine. *Am. J. Psychiatry*, 1986, 143, 29–34.
31. Post R.M.: Sensitization and kindling perspectives for the course of affective illness: toward a new treatment with the anticonvulsant carbamazepine. *Pharmacopsychiatry*, 1990, 23, 3–17.
32. Prasad A.J.: Efficacy of carbamazepine as an antidepressant in chronic resistant depression. *J. Indian Med. Assoc.* 1985, 83, 235–237.
33. Pratt J.A., Jenner P., Johnson A.L., Shorvon S.D., Reynolds E.H.: Anticonvulsant drugs alter plasma tryptophan concentrations in epileptic patients: implications for antiepileptic action and mental function. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1984, 47, 1131–1133.
34. Raptis C., Emrich H.M., Stoll K.D.: Antidepressive Wirkungen von Carbamazepin. W: Carbamazepin in der Psychiatrie. Red. B. Müller-Oerlinghausen, S. Haas, K.D. Stoll. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1989, 188–197.
35. Rubinow D.R., Post R.M., Gold P.W., Uhde T. W.: Effect of carbamazepine on mean urinary free cortisol excretion in patients with major affective illness. *Psychopharmacol.* 1986, 88, 115–118.
36. Rybakowski J., Lehmann W., Kanarkowski R., Matkowski K.: Possible pharmacokinetic interaction of lithium and carbamazepine. *Lithium*, 1991, 2, 183–184.
37. Rybakowski J.: The antidepressant effect of carbamazepine in callosal agenesis: a case report. *Pharmacopsychiatry*, 1992, 25, 154–156.
38. Rybakowski J., Lehmann W., Matkowski K.: The activity of erythrocyte sodium-potassium ATP-ase in affective patients treated with lithium or carbamazepine. *Lithium*, 1993, 4, 143–144.
39. Schaffer C.B., Mungas D., Rockwell E.: Successful treatment of psychotic depression with carbamazepine. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1985, 5, 233–235.
40. Schirmacher K., Mayer A., Walden J., Düsing R., Bingmann D.: Effect of carbamazepine on membrane properties of rat sensory spinal ganglion cells in vitro. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1995, 5, 501–507.
41. Shukla S., Cook B.L., Miller M.G.: Lithium-carbamazepine versus lithium-neuroleptic prophylaxis in bipolar illness. *J. Affect. Disord.* 1985, 9, 219–222.
42. Stromgren L.S., Boller S.: Carbamazepine in treatment and prophylaxis of manic-depressive disorder. *Psychiatr. Dev.* 1985, 4, 349–367.
43. Stuppaeck C.H., Barnas C., Schwitzer J., Fleischhacker W.W.: Carbamazepine in the prophylaxis of major depression: a 5-year follow-up. *J. Clin. Psychiatry*, 1994, 55, 146–150.
44. Suwalska A., Rybakowski J.: Potentiation of antidepressants with lithium or carbamazepine. Referat IX Kongresu ECNP, Amsterdam 21–25 września, 1996.
45. Svestka J., Nahunek K., Ceskova E.: Combined lithium and carbamazepine is more effective in the prophylaxis of affective psychoses than lithium alone. *Activ. Nerv. Sup.* 1987, 29, 184–185.
46. Takezaki H., Hanaoka M.: The use of carbamazepine in the control of manic-depressive psychosis and other states. *Clin. Psychiatry*, 1971, 13, 173–183.
47. Watkins S.E., Callender K., Thomas D.R., Tidmarsh S.F., Shaw D.M.: The effect of carbamazepine and lithium on remission from affective illness. *Br. J. Psychiatry*, 1987, 150, 180–182.
48. Żelechowska-Ruda E., Chłopocka-Woźniak M., Rybakowski J.: Efekt profilaktyczny skojarzonej terapii litem i karbamazepiną w chorobie afektywnej dwubiegunowej z szybką zmianą faz – doniesienie wstępne. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*, 1995, 2–3, 100–104.