

*Elżbieta Żelechowska-Ruda,
Maria Chłopocka-Woźniak, Janusz Rybakowski*

Efekt profilaktyczny skojarzonej terapii litem i karbamazepiną w chorobie afektywnej dwubiegunowej z szybką zmianą faz – doniesienie wstępne

Klinika Psychiatrii Dorosłych AM Poznań

Streszczenie

Autorzy artykułu przedstawiają wstępne wyniki badań dotyczących efektu profilaktycznego skojarzonej kuracji litem i karbamazepiną w chorobie afektywnej dwubiegunowej z szybką zmianą faz. W badanej grupie 11 pacjentów dodanie karbamazepiny do nieskutecznej terapii litem spowodowało poprawę efektu profilaktycznego u 8 chorych (73%). Lepszy efekt terapeutyczny rejestrowano u pacjentów o krótszym okresie choroby i krótszym czasie kuracji litem. W trakcie terapii skojarzonej zmniejszyła się liczba objawów ubocznych w porównaniu z poprzednio rejestrowanymi podczas terapii węglanem litu.

Summary

The authors present the preliminary results of studies on prophylactic effect of combined therapy with lithium and carbamazepine in patients with rapid cycling bipolar affective disorder. In 11 patients with earlier inefficacious prophylaxis with lithium, the addition of carbamazepine resulted in the significant improvement of therapeutic effect in 8 patients (73%). The better effect was observed in the patients with shorter duration of illness and shorter duration of lithium treatment. The number of side effects during combined treatment was reduced comparing with that observed during lithium.

Choroba afektywna dwubiegunowa z szybką zmianą faz została zdefiniowana przez Dunnera i Fieve w 1974 roku jako cztery lub więcej faz afektywnych pojawiających się w ciągu 12 miesięcy. Od tego okresu pojawiło się wiele prac, które dotyczyły patogenezy, obrazu klinicznego i leczenia tego typu zaburzenia (1, 2, 10, 12, 14). Zostało ono wyodrębnione jako podtyp choroby afektywnej dwubiegunowej i znalazło odzwierciedlenie w kolejnej amerykańskiej edycji Diagnostic and Statistical Manual (DSM-IV).

Sole litu, karbamazepina i kwas walproinowy są stosowane w leczeniu i profilaktyce chorób afektywnych od wielu lat. Monoterapie za pomocą tych leków normotymicznych zwykle nie dają dobrych efektów terapeutycznych u chorych z szybką zmianą faz. Już Dunner i Fieve (7) wskazywali na stosunkowo słabe wyniki leczenia i profilaktyki solami litu u chorych z szybką zmianą faz w porównaniu z grupą chorych o typowym przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Długotrwałe monoterapie karbamazepiną, czy

amidem kwasu walproinowego nie przynosiły również pozytywnego efektu profilaktycznego (3, 8, 11). Korzystne rezultaty, jak wielu autorów podkreśla (3, 4, 5, 6, 9, 13), uzyskuje się przy skojarzonym stosowaniu leków normotymicznych. Celem pracy jest wstępna ocena skuteczności profilaktycznej skojarzonej terapii węglanem litu i karbamazepiny (CBZ) w grupie pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową z szybką zmianą faz.

Material i metoda

Monitorowaną terapię węglanem litu prowadzi się od 25 lat w Poradni Przyklinicznej Katedry Psychiatrii AM w Poznaniu. Z grupy 120 pacjentów z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej wybrano 11 chorych z szybką zmianą faz (rapid cycling bipolar affective disorder wg kryteriów DSM-IV), u których długotrwałe podawanie litu nie miało działania profilaktycznego (7 osób) lub działanie to było niewielkie (4 osoby). U tych chorych do kuracji litem dołączono karbamazepinę. Poprzednio w okresach szybko zmieniających się faz dodawano u nich do litu tymoleptyki bądź neuroleptyki.

Tabela 1. Dane kliniczne badanych chorych

Dane chorych	Mężczyźni	Kobiety	Ogółem
Liczba chorych	6	5	11
Wiek (w latach)	53.8±6.7	55.6±13.8	54.6±10.6
Czas trwania kuracji litem (w latach)	12.0±5.7	11.0±5.2	11.6±5.5
Czas trwania kuracji lit+CBZ (w latach)	1.7±0.5	3.2±2.2	2.4±1.7
Dawka Li (mg/dobę)	1032.0±247.0	753.0±196.2	905.3±264.8
Stężenie Li w osoczu (mmol/l)	0.66±0.07	0.59±0.04	0.63±0.07
Dawka CBZ (mg/dobę)	366.7±137.4	393±116.9	379.0±129.2
Stężenie CBZ w osoczu (µg/ml)	5.12±1.42	6.15±1.08	5.65±1.39

Ocenę efektu profilaktycznego wykonano w tej samej grupie chorych dwukrotnie – przed włączeniem karbamazepiny i w grudniu 1994 roku. Przyjęto trzystopniowe kryteria poprawy: 0 – brak poprawy, 1 – częściowa poprawa, zmniejszenie liczby faz o co najmniej połowę lub wyraźne złagodzenie nasilenia faz, 2 – brak nawrotów, remisja.

Charakterystykę badanej grupy i prowadzonej terapii przedstawia tabela 1.

Wyniki

W wyniku skojarzonej terapii lit + CBZ uzyskano poprawę efektu profilaktycznego u 8 chorych w porównaniu z poprzednim okresem monoterapii solami litu. Przedstawiono to w tabeli 2. Jak wynika z tabeli dodanie karbamazepiny do prowadzonej terapii litem u 73% chorych (8 osób) przyniosło poprawę obrazu i przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej z szybką zmianą faz. Znaczną poprawę w badanej grupie, czyli brak nawrotów, remisję,

uzyskano u 46% leczonych (5 osób). Częściową poprawę, czyli zmniejszenie liczby faz afektywnych o co najmniej połowę, u 27% (3 osoby). U pozostałych 3 osób (27%) nie obserwowano żadnych zmian.

Tabela 2. Porównanie działania profilaktycznego litu (Li) oraz skojarzonej terapii litem i karbamazepiną (Li+CBZ) w badanej grupie 11 osób

Pacjent	Efekt Li	Efekt Li+CBZ	Porównanie efektu Li+CBZ/Li (ocena kliniczna)
1	0	2	znaczna poprawa
2	0	1	częściowa poprawa
3	0	1	częściowa poprawa
4	1	2	znaczna poprawa
5	0	1	częściowa poprawa
6	0	0	bez zmian
7	0	2	znaczna poprawa
8	1	1	bez zmian
9	1	2	znaczna poprawa
10	0	0	bez zmian
11	1	2	znaczna poprawa

0 – brak poprawy

1 – zmniejszenie liczby faz co najmniej o połowę lub wyraźne złagodzenie nasilenia faz

2 – brak nawrotów, remisja

Dane kliniczne i laboratoryjne w badanej grupie w zależności od efektu profilaktycznego terapii skojarzonej przedstawia tabela 3. Dawki leków oraz stężenia leków w surowicy krwi były podobne w obu grupach. Czas trwania choroby przed rozpoczęciem profilaktyki litem był krótszy w grupie chorych z dobrą odpowiedzią na terapię skojarzoną. Grupa chorych z poprawą w porównaniu z grupą bez poprawy charakteryzowała się krótszym okresem terapii litem. Objawy uboczne, jakie rejestrowano w czasie trwania terapii litem i terapii skojarzonej (lit + CBZ) przedstawia tabela 4.

Tabela 3. Porównanie danych klinicznych i laboratoryjnych u chorych z poprawą (n=8) bez poprawy (n=3) na skojarzonej terapii litem i karbamazepiną

	Grupa z poprawą	Grupa bez poprawy
Średni wiek (lata)	62	52
Płeć (m/k)	5/3	1/2
Długość choroby przed kuracją Li (lata)	6.7	11.4
Długość kuracji Li (lata)	5.7	10.9
Długość kuracji Li+CBZ (miesiące)	24	30
Dawka Li (mg/dobę)	856	842
Stężenie Li w osoczu (mmol/l)	0.58	0.59
Stężenie Li w krwinkach (mmol/l)	0.34	0.34
Dawka CBZ (mg/dobę)	400	375
Stężenie CBZ (µg/ml)	5.6	5.7

Tabela 4. Porównanie występowania objawów ubocznych w okresie kuracji litem (Li) oraz w okresie skojarzonej kuracji litem i karbamazepiną (Li+CBZ) w badanej grupie 11 osób

Objaw	Li	Li+CBZ
Wzmoczone pragnienie	8	3
Wielomocz	5	1
Wzmoczone łaknienie	4	0
Przyrost wagi	5	0
Drżenie rąk	3	1
Senność	3	5
Wole obojętne	2	2
Pocenie	1	1
Zawroty głowy	0	2
Nudności, wymioty	0	1

W tabeli podano liczbę chorych wykazujących dany objaw

Objawy uboczne, jakie obserwowano w trakcie prowadzonej kuracji litem, to najczęściej: wzmoczone pragnienie (8 pacjentów), przyrost wagi ciała (5 pacjentów), wielomocz (5 pacjentów), wzmoczone łaknienie (4 pacjentów). Nasilenie tych objawów nie było duże i nie dawało podstaw do przerwania terapii. Po dołączeniu CBZ do terapii litem znacznie mniejsza liczba chorych zgłaszała wzmoczone pragnienie, wzmoczone łaknienie, wielomocz, przyrost wagi, drżenie rąk. Natomiast nieznacznie zwiększyła się liczba osób zgłaszających skargi na senność i zawroty głowy.

Omówienie

Doniesienia z ostatnich lat wyraźnie podkreślają poprawę efektu terapeutycznego chorych z RC przy kojarzeniu dwóch leków normotymicznych, jak również leków normotymicznych z preparatami tyroksyny, blokerami kanału wapniowego lub innymi lekami (2, 10).

Di Constanzo i współpracownicy w swoich badaniach (6), które dotyczyły 16 pacjentów z RC, uzyskali poprawę u 55% chorych po 2 latach leczenia litem i karbamazepiną. Po 5 latach terapii ten efekt był gorszy. W naszych wstępnych badaniach efekt pozytywny dotyczył 73% chorych. Podobnie dobry efekt terapeutyczny opisała na podstawie swoich badań Beręsewicz w 1994 roku (3): w wyniku skojarzonej terapii CBZ i lit u 76% chorych uzyskano poprawę.

Dobre efekty uzyskano przy kojarzeniu kwasu walproinowego z litem (13). Badania dotyczyły 9-osobowej grupy chorych z RC, w której uzyskano znaczną poprawę przy dobrej tolerancji obu leków. Ketter i wsp. opisują też w swojej pracy pozytywne rezultaty łączenia karbamazepiny z kwasem walproinowym (9). Uzyskane w naszej pracy wyniki potwierdzają dane innych autorów wskazujące na wyższość leczenia skojarzonego litem i karbamazepiną w chorobie afektywnej dwubiegunowej z szybką zmianą faz.

Wnioski

1. W badanej grupie 11 pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową z szybką zmianą faz, dodanie karbamazepiny do nieskutecznej kuracji profilaktycznej węglanem litu, spowodowało poprawę efektu profilaktycznego u 8 chorych (73%), w tym znaczną poprawę u 5 osób (46%) i częściową u 3 osób (27%).
2. Lepszy efekt terapeutyczny rejestrowano u pacjentów o krótszym czasie trwania choroby i krótszym czasie kuracji litem.
3. Poprawa efektu profilaktycznego na skojarzonej kuracji litem i karbamazepiną nie wykazywała związku z dawką stosowanych leków i ich stężeniem.
4. Po dodaniu karbamazepiny do kuracji litem zmniejszyła się (o 2–5) liczba chorych podających wzmożone pragnienie, wielomoc, wzmożone łaknienie, przyrost wagi i drżenie rąk, a wzrosła o 2 osoby liczba chorych podających senność i zawroty głowy.

Piśmiennictwo

1. Bauer M.S., Whybrow P.C.: Rapid cycling bipolar disorder: clinical features, treatment, and etiology. W: Amsterdam J.D. (red.): Refractory depression. Raven Press Ltd., New York 1991, 191–207.
2. Bierkowska B., Rybakowski J.: Choroba afektywna dwubiegunowa z szybką zmianą faz. *Psychiatria Polska* 1994, 28, 4, 443–454.
3. Beręsewicz M.: Zastosowanie karbamazepiny w chorobach afektywnych. *Psychiatria Polska* 1994, 28, 4, 455–466.
4. Calabrese J.R., Delucchi G.A.: Spectrum of efficacy of valproate in 55 patients with rapid-cycling bipolar disorder. *Amer. J. Psychiatry* 1990, 147, 431–434.
5. Calabrese J.R., Rappaport D.J., Kimmel S.E., Reece B., Woysville M.J.: Rapid cycling bipolar disorder and its treatment with valproate. *Can. J. Psychiatry* 1993, 38, 57–61.
6. Di Constanzo, 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.
7. Dunner D., Fieve R.: Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure. *Arch. Gen. Psychiatry* 1974, 30, 229–233.
8. Joyce P.R.: Carbamazepine in rapid cycling bipolar affective disorder. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1988, 3, 123–129.
9. Ketter T.A., Pazzaglia P.J., Post R.M.: Synergy of carbamazepine and valproic acid in affective illness: case report and review of the literature. *J. Clin. Psych.* 1992, 12, 276–281.
10. Post R.M., Kramlinger K.G., Altshuler L.L., Ketter T., Denicoff K.: Treatment of rapid cycling bipolar illness. *Psychopharmacol. Bull.* 1990, 26, 37–47.
11. Pużyński S., Kłosiewicz L.: Valproic acid amide as a prophylactic agent in affective and schizoaffective disorders. *Psychopharmacol. Bull.* 1984, 20, 151–159.
12. Schou M.: Litiumterapi ved man: praktiske retningslinier. *Nord. Med.* 1956, 55, 790–794.
13. Sharma V., Persad E., Mazmanian D., Karunaratne K.: Treatment of rapid cycling bipolar disorder with combination therapy of valproate and lithium. *Can. J. Psychiatry* 1993, 38, 137–139.
14. Wolpert E.A., Goldberg J.F., Harrow M.: Rapid cycling in unipolar and bipolar affective disorders. *Amer. J. Psychiatry* 1990, 147, 725–728.