

*Maria Beręsewicz*

## **Lamotrygina w leczeniu zaburzeń afektywnych**

II Klinika Psychiatryczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

### **Streszczenie**

Lamotrygina jest lekiem przeciwdrgawkowym stosowanym od kilku lat w leczeniu padaczki. Doniesienia kliniczne sugerują jej skuteczność w leczeniu zespołów maniакаlnych, depresyjnych i zapobieganiu nawrotom zaburzeń afektywnych. Pojawiły się również wyniki pierwszych badań kontrolowanych. Praca zawiera informacje o leku, przegląd piśmiennictwa dotyczącego skuteczności lamotryginy w zaburzeniach afektywnych, sposobie dawkowania, tolerancji leku i opisanych interakcjach.

Lamotrygina jest nowym lekiem przeciwdrgawkowym, którego mechanizm działania wiązany jest ze stabilizacją błony presynaptycznej neuronu (poprzez blokowanie kanałów sodowych) oraz hamowaniem uwalniania pobudzających substancji neuroprzekaznikowych glutaminowych (11). Została zarejestrowana w USA jako lek przeciwpadaczkowy w 1994 roku i jak podaje Gidal (10) w 1995 była już stosowana w 48 krajach u ponad 80 000 pacjentów. Od dwóch lat jest zarejestrowana w Polsce. Doniesienia kliniczne sugerowały, że lek wpływa również na poprawę nastroju. Opierając się na doświadczeniach z karbamazepiną i kwasem walproinowym podjęto próby stosowania jej (5, 8, 14, 16) u chorych z zaburzeniami afektywnymi.

Lamotrygina wchłania się dobrze w przewodzie pokarmowym (97,6%), wchłanianie nie zależy od spożywanych pokarmów. Około 55% leku wiąże się z białkami osocza. Jest metabolizowana w wątrobie i wydalana głównie w postaci glikuronianu. Okres biologicznego półtrwania wynosi około 24 godzin (11), może więc być podawana w jednej dawce dobowej. Farmakokinetyka u dzieci przebiega nieco inaczej niż u dorosłych (szybszy klirens).

Doświadczenia z przewlekłym stosowaniem lamotryginy pochodzą głównie z badań prowadzonych przez neurologów. Uchodzi ona za lek dobrze tolerowany, nie powodujący spowolnienia, nie upośledzający funkcji motorycznych i pamięci (14), nie uszkadzający wątroby i układu krwiotwórczego. Jest dobrze znoszona przez osoby z upośledzonym krążeniem mózgowym i ludzi w podeszłym wieku. U chorych z padaczką badano tolerancję wysokich dawek 500-700 mg (13). W przypadku zaburzeń afektywnych stosowano często dawki niższe, około 200 mg. Zalecane jest rozpoczynanie kuracji od 25 mg dziennie

i stopniowe powolne podwyższanie dawki (po 2 tygodniach do 50 mg, po 4 tygodniach do 100 mg, a następnie co tydzień o 50 mg) maksymalnie do 600 mg (15).

Objawy uboczne spotykane w czasie kuracji dotyczą głównie ocn, są to zawroty i bóle głowy, zaburzenia widzenia, ataksja, senność oraz nudności (11). Niebezpieczne są zmiany skórne pod postacią rumienia lub grudkowej wysypki, które mogą nasilać się, przybierać postać rumienia wielopostaciowego. Opisano przypadki zespołu Steves-Jonsona. Zmiany skórne pojawiają się u około 10% leczonych, zwykle w pierwszych 2 tygodniach kuracji i u 2,3% są przyczyną przerwania kuracji (11). Ich występowanie ma związek z wyższym stężeniem leku we krwi. Na ten typ powikłań bardziej narażeni są chorzy otrzymujący jednocześnie kwas walproinowy.

Teoretycznie lamotrygina ma niewielką zdolność do wchodzenia w interakcje z innymi lekami. Ma niewielkie powinowactwo do białek osocza i jej przemiana jest niezależna od enzymów cytochromu P450. Nie indukuje enzymów mitochondrialnych. Możliwe są natomiast interakcje farmakokinetyczne z lekami wpływającymi na procesy glikuronizacji. Kwas walproinowy podwyższa poziom lamotryginy we krwi (hamuje jej glukuronizację obniża klirens) (19). Lamotrygina zwiększa przemianę kwasu walproinowego i szybkość jego wydalania, ale obniżenie jego poziomu we krwi jest niewielkie i nie ma znaczenia klinicznego (11, 16). Kojarzenie lamotryginy z kwasem walproinowym może zwiększać efekt terapeutyczny, ale wiąże się ze znacznym ryzykiem wystąpienia objawów niepożądanych (9), częściej występują objawy skórne, u dziecka wystąpiły ciężkie powikłania zakrzepowe (6).

Karbamazepina nieznacznie przyspiesza metabolizm lamotryginy. Lamotrygina nie wpływa istotnie na poziom karbamazepiny, ale zwiększa ilość jej aktywnych metabolitów (47%) (17, 18). Efektów tych nie potwierdziły nowsze badania kliniczne chorych na padaczkę (1, 7), a występujące u 20% leczonych objawy toksyczne autorzy tłumaczą istnieniem interakcji farmakodynamicznej. Fenytoina i fenobarbital, podobnie jak karbamazepina, przyspieszają metabolizm lamotryginy (11). Lamotrygina w dawce 75 do 400 mg nie wpływa na poziom leków przeciwdrgawkowych (12).

Nie ma danych o interakcjach farmakokinetycznych lamotryginy z litem. Kuracje skojarzone były skuteczne w leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych i dobrze tolerowane (mała grupa, badania otwarte) (9). Odnośnie innych leków wiadomo jeszcze, że acetaminofen przyspiesza przemianę lamotryginy obniżając jej poziom, lamotrygina natomiast nie wpływa na poziom doustnych leków antykoncepcyjnych (11).

Informacje o skuteczności lamotryginy w leczeniu zaburzeń afektywnych pojawiły się w postaci doniesień zjazdowych w 1994 i 1995 roku (Calabrese 1995, Weisler 1994). Podawano ją zwykle jako lek dodatkowy chorym z zaburzeniami afektywnymi opornymi na dotychczasowe leczenie. Zmniejszenie nasilenia depresji po podaniu lamotryginy obserwowali Calabrese i wsp. (5) w dość dużej grupie chorych z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi

z częstymi zmianami faz. W następnym roku ci sami autorzy (8) opublikowali wyniki ponad 6-miesięcznej kuracji lamotryginą 5 pacjentów z chorobą afektywną o przebiegu typu *rapid cycling*. Lek stosowano w dawce minimalnej 150 mg (średnio 185 mg), zwykle w połączeniu z poprzednio stosowanymi lekami psychotropowymi. Po dołączeniu lamotryginy obserwowano istotne zmniejszenie nasilenia objawów depresyjnych i poprawę funkcjonowania chorych. Poprawa dotyczyła również objawów maniакаlnych, ale różnice nie były znamienne statystycznie. Leczenie było dobrze tolerowane, tylko u jednego chorego, przyjmującego jednocześnie lit i kwas walproinowy wystąpiły nasilone objawy uboczne.

Walden i wsp. (16) uzyskali długotrwałą poprawę (katamneza 6 mies.) u chorego z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi w stanie manii, u którego do nieskutecznej kilkutygodniowej kuracji kwasem walproinowym dołączyli lamotryginę (w dawce 150 mg, a natępnie 100 mg).

Sporn i Sachs (14) przez 5 tygodni (średnio) leczyli lamotryginą (dawka 50–250 mg, dodana do innych leków) 16 chorych z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi (9 w fazie depresyjnej, 6 w stanie mieszanym i 1 w manii) i u połowy uzyskali istotną poprawę. Dwie kuracje zostały przerwane – jedna z powodu pogorszenia stanu psychicznego, druga z powodu wystąpienia reakcji alergicznej (skórnej) w drugim tygodniu leczenia. Autorzy sądzą, że lamotrygina ma działanie przeciwdepresyjne i stabilizujące nastrój. Podobnie brzmia wnioski Suppesa i wsp. (15), którzy w 1999 roku opublikowali komunikat o serii 17 kuracji lamotryginą przeprowadzonych w kilku ośrodkach amerykańskich i europejskich u chorych z zaburzeniami dwubiegunowymi nie reagującymi na leki normotymiczne. W czasie kuracji trwającej średnio 159 dni (dawka 50–600 mg) istotna poprawa wystąpiła u 65% leczonych.

Pierwsze wieloośrodkowe badania kontrolowane (podwójnie ślepa próba, placebo) sponsorowane przez firmę Glaxo-Wellcome opublikowano w 1999 roku (4). Objęły one grupę 195 chorych z depresją w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I, którzy otrzymywali przez 7 tygodni jako jedyny lek lamotryginę w dawce 50 mg lub 200 mg, albo placebo. Poprawę uzyskało 51% chorych otrzymujących lamotryginę w dawce 200 mg, 41% leczonych małą dawką i 26% przyjmujących placebo. U 10 chorych obserwowano pojawienie się objawów fazy maniакаlnej (3 w grupie placebo, 2 przy małej i 5 przy dużej dawce lamotryginy). Tolerancja oceniana była jako dobra, chociaż wysypka na skórze pojawiła się u ponad 10% leczonych.

Ta sama grupa badaczy (3) opublikowała również wyniki badań otwartych 75 chorych z chorobą afektywną dwubiegunową (40 w fazie depresyjnej i 31 w hipomaniакаlnej lub maniакаlnej), którzy nie reagowali na dotychczasowe leczenie, lub źle tolerowali otrzymywane środki. U większości chorych lamotrygina stanowiła dodatek do poprzednio stosowanych leków. Poprawę obserwowano u 60% chorych z depresją (redukcja o 42% liczby punktów w skali Hamiltona w całej grupie) i 84% chorych z manią (redukcja o 74% liczby punktów skali maniакаlnej). Obserwacja trwała 48 tygodni,

maksymalna dawka lamotryginy wynosiła 500 mg, w skojarzeniu z kwasem walproinowym nie przekraczano dawki 200 mg, a w skojarzeniu z karbamazepiną stosowano dawkę wyższą (do 700 mg). U 29% leczonych wystąpiły nasilone objawy niepożądane, często związane z przebiegiem choroby (objawy psychiatryczne). Zmiany rumieniowe skóry obserwowano u 15% chorych, co stanowi odsetek wyższy niż w badaniach chorych z padaczkę (10% lamotrygina, 5% placebo). Z innych objawów ubocznych często występowały zawroty głowy, drżenie, senność, bóle głowy, nudności i bezsenność. Potwierdzono zależność objawów ubocznych od dawki lamotryginy i interakcji z innymi lekami.

Reasumując, lamotrygina jest lekiem stosowanym od kilku lat w leczeniu padaczki. W porównaniu z innymi lekami przeciwdrgawkowymi oceniana jest jako lek dobrze tolerowany z teoretycznie ograniczoną zdolnością interakcji, jednakże kwas walproinowy hamuje jej metabolizm i istotnie zwiększa ryzyko powikłań. Informacje o skuteczności lamotryginy w zaburzeniach afektywnych oparte dotychczas jedynie na obserwacjach klinicznych zostały potwierdzone pierwszymi kontrolowanymi badaniami wielośrodkowymi, które wskazują na działanie przeciwdepresyjne leku. Leczenie zespołów maniakałnych prowadzone było w sposób niekontrolowany, zwykle stosowano jednocześnie inne leki psychotropowe. Działanie zapobiegawcze obserwowane w krótkotrwałych kuracjach u chorych z częstą zmianą faz wymaga potwierdzenia w dłuższych badaniach prospektywnych. Tolerancja lamotryginy u chorych z zaburzeniami afektywnymi jest trudna do oceny, ponieważ lek u większości z opisywanych pacjentów podawany był łącznie z innymi lekami psychotropowymi.

## Piśmiennictwo

1. Besag F.M., Berry D.J., Pool F., Newbery J.E., Subel B.: Carbamazepine toxicity with lamotrigine: pharmacokinetic or pharmacodynamic interaction? *Epilepsia* 1998, 39, 183–187.
2. Bowden C.L., Calabrese J.R., Sachs G., Lamotrigina in bipolar depression. 151 APA Annual Meeting Abstracts New Research. Washington D.C. USA APA Press 1998, 244.
3. Calabrese J.R., Bowden C.L., McElroy S.L., Coocson J., Andersen J., Keck P., Rhodes L., Bolden-Watson C., Zhou J., Ascher J.A.: Spectrum of activity of Lamotrigine in treatment-Refractory Bipolar Disorder. *Am. J. Psychiatry.*, 1999, 156, 1019–1023.
4. Calabrese J.R., Bowden C.L., Sachs G.S., Ascher J.A., Monaghan E., Rudd G.D.: A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. *J. Clin. Psychiatry* 1999, 60, 79–88.
5. Calabrese J.R., Fatemi S., Woysville M.: Antidepressants effects of lamotrigine in rapid cycling bipolar disorder (letter). *Am. J. Psychiatry* 1996, 153, 1236.
6. Chattergoon D.S., McGuigan M.A., Koren G., Hwang P., Ito S.: Multiorgan dysfunction and disseminated intravascular coagulation in children receiving lamotrigine and valproic acid. *Neurology* 1997, 49, 1442–1444.
7. Eriksson A.S., Boreus L.O.: No increase in carbamazepine-10, 11-epoxide during addition of lamotrigine treatment children. *Ther. Drug. Monit.* 1997, 19, 499–501.
8. Fatemi S.H., Rapport D.J., Calabrese J.R., Thuras P.: Lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatry* 1997, 58, 522–527.

9. Freeman M.P., Stoll A.L.: Mood stabilizer combinations: a review of safety and efficacy. *Am. J. Psychiatry.* 1998, 155, 12–21.
10. Gidal B.E., Garnet W.R.: Perspective on lamotrigine. *Ann. Pharmacother.* 1995, 29, 91–92.
11. Gilman J.T. Lamotrigine: an antiepileptic agent for the treatment of partial seizures. *Ann. Pharmacother.* 1995, 29, 144–51
12. Jawad S., Richens A., Goodwin G., Yuen W.C.: Controlled trial of lamotrigine (Lamictal) for refractory partial seizures. *Epilepsia* 1989, 30, 356–363.
13. Matsumo F., Madsen J., Tolman K.G. i wsp.: Lamotrigine high-dose tolerability i safety in patients with epilepsy: a double-blind, placebo-controlled, eleven-week study. *Epilepsja.* 1996, 37, 857–862.
14. Sporn J., Sachs G.: The anticonvulsant lamotrigine in treatment-resistant manic-depressive illness. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1997, 17, 185–189.
15. Suppes T., Brown E.S., McElroy S.L., Keck P.E., Nolen W., Kupka R., Frye M., Denicoff K.D., Altshuler L., Leverich G.S., Post R.M.: Lamotrigine for the treatment of bipolar disorder: a clinical case series. *J. Affect. Dis.* 1999, 53, 95–98.
16. Walden J., Hesslinger B., van Calker D., Bergar M.: Addition of lamotrigine to valproate may enhance efficacy in the treatment of bipolar affective disorder. *Pharmacopsychiat.* 1996, 29, 193–195.
17. Warner T., Patsalos P.N., Prevent M., Elyas A.A., Duncan J.S.: Lamotrigine-induced carbamazepine toxicity: a pharmacokinetic interaction. *Epilepsia* 1991, 32 (suppl) 1, 95.
18. Warner T., Patsalos P.N., Prevent M., Elyas A.A., Duncan J.S.: Lamotrigine-induced carbamazepine toxicity: an interaction with carbamazepine-10, 11-epoxide. *Epilepsy Res.* 1992, 11, 147–150.
19. Yau M.K., Wargin W.A., Wolf K.B. i wsp.: Effect of valproate on the pharmacokinetics of lamotrigine (Lamictal) at steady state. *Epilepsia* 1992, 33 (suppl) 82.