

## Praca pogładowa

### Review

JANUSZ RYBAKOWSKI, JAN JARACZ

## Terapia skojarzona lekami normotymicznymi w chorobie afektywnej dwubiegunowej

### *Combination treatment with mood-stabilizing drugs in bipolar affective illness*

Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

#### STRESZCZENIE

W niniejszym artykule przedstawiono informacje na temat terapii skojarzonej, z zastosowaniem leków normotymicznych, w chorobie afektywnej dwubiegunowej, w kontekście własności farmakokinetycznych i farmakodynamicznych tych leków. Omówiono koncepcję podziału leków normotymicznych na leki normotymiczne pierwszej i drugiej generacji opartą na chronologii wprowadzenia tych leków do terapii choroby afektywnej dwubiegunowej. Przedstawiono możliwości stosowania leków normotymicznych w leczeniu skojarzonym manii oraz depresji w chorobie afektywnej dwubiegunowej, jak również dla profilaktyki nawrotów w tej chorobie. W dalszym ciągu artykułu omówiono dane dotyczące interakcji farmakokinetycznych i farmakodynamicznych leków normotymicznych I generacji, takich jak lit, walproinian i karbamazepina oraz II generacji, czyli klozapina, olanzapina, kwetiapina, aripiprazol, risperidon i lamotrygina.

#### ABSTRACT

In this paper, information has been presented on combination therapy with the use of mood-stabilizing drugs in bipolar affective illness, in the context of pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of these drugs. A concept of classification of mood-stabilizing drugs into first- and second generation mood stabilizers has been discussed, based on a chronology of introducing these drugs to therapy of bipolar affective illness. The possibilities of employing mood-stabilizing drugs in combination treatment of mania and depression in the course of bipolar affective illness as well as for a prophylaxis of affective recurrences in this illness have been presented. In the further part of the paper, data on pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions have been discussed concerning mood-stabilizers of first generation such as lithium, valproates and carbamazepine as well as of second generation including clozapine, olanzapine, quetiapine, aripiprazole, risperidone and lamotrigine.

---

**Słowa kluczowe:** choroba afektywna dwubiegunowa, leki normotymiczne, leczenie skojarzone

**Key words:** bipolar affective illness, mood-stabilizing drugs, combination treatment

---

#### LEKI NORMOTYMICZNE PIERWSZEJ I DRUGIEJ GENERACJI

Leki normotymiczne są najważniejszymi środkami farmakologicznymi stosowanymi w terapii choroby afektywnej dwubiegunowej. Własności normotymiczne obejmują działanie lecznicze i profilaktyczne

w obu biegunach psychopatologicznych tej choroby. Lek normotymiczny można zdefiniować jako skuteczny w ostrym epizodzie manii i/lub depresji oraz mający działanie profilaktyczne (zapobiegające nawrotom), udowodnione poprzez obserwację trwającą co najmniej rok. Lek taki nie powinien również powodować pogorszenia w żadnym z istotnych elementów

choroby afektywnej dwubiegunowej. Nie spełniają więc takiego kryterium typowe leki neuroleptyczne mające działanie depresyjne oraz leki przeciwdepresyjne, mogące sprzyjać wystąpieniu stanów maniakalnych (Rybakowski 2007).

Ostatnio przedstawiono propozycję podziału leków normotymicznych opartą na chronologii ich inicjacji w leczeniu psychiatrycznym. Leki takie jak lit, wprowadzony w latach 60. XX w. (Hartigan 1963) oraz stosowane od lat 70. XX w. środki przeciwdrgawkowe: walproinian (Lambert i wsp. 1971) i karbamazepina (Okuma i wsp. 1973) zostały uznane jako leki normotymiczne I generacji. Dopiero w połowie lat 90. zwrócono uwagę na możliwość normotymicznego działania atypowego leku przeciwpsychotycznego (neuroleptycznego), klozapiny (Zarate 1995), a w latach późniejszych potwierdzono, że kryteria działania normotymicznego spełniają olanzapina, kwetiapina oraz aripiprazol. Do grona leków normotymicznych dołączył również w początku XXI wieku nowy lek przeciwpadaczkowy, lamotrygina. Z tego względu atypowe leki neuroleptyczne oraz lamotryginę można nazywać lekami normotymicznymi II generacji (Rybakowski 2007). W ostatnich latach wykazano, że kryteria leku normotymicznego spełnia risperidon o przedłużonym działaniu (Quiroz i wsp. 2010).

Sztuka leczenia choroby afektywnej dwubiegunowej polega na prawidłowym stosowaniu leków normotymicznych na wszystkich etapach przebiegu tej choroby. Tylko w części przypadków jest to możliwe przy pomocy monoterapii, co dotyczy zarówno leczenia ostrych stanów maniakalnych, depresyjnych i mieszanych, jak również profilaktyki nawrotów. Dla uzyskania optymalnych efektów terapeutycznych stosuje się skojarzenie dwóch leków normotymicznych, jak również ich kombinację z innymi środkami (np. lekami przeciwdepresyjnymi). Znalazło to również odzwierciedlenie w ostatnich polskich standardach farmakologicznego leczenia chorób afektywnych (Rybakowski i wsp. 2011).

W niniejszym artykule przedstawione zostały dane na temat możliwości stosowania terapii skojarzonej z zastosowaniem leków normotymicznych w chorobie afektywnej dwubiegunowej w kontekście własności farmakokinetycznych i farmakodynamicznych tych leków.

## TERAPIA SKOJARZONA MANII

W standardach polskich rozróżnia się postępowanie farmakologiczne w zespole maniakalnym w zależności od jego intensywności, tj. w stanach o umiarkowanym nasileniu oraz w stanach o znac-

nym nasileniu, z silnym pobudzeniem psychoruchowym lub/i objawami psychotycznymi. Monoterapię klasycznym lekiem normotymicznym, stosowanym w dawkach zapewniających górny poziom okna terapeutycznego (lit 0,8–1,0 mmol/l, karbamazepina 8–10 mg/l, walproinian 80–100 mg/l), lub atypowym lekiem przeciwpsychotycznym (olanzapina, kwetiapina, aripiprazol) stosowanym w wysokich dawkach zaleca się w zespole maniakalnym o umiarkowanym nasileniu. Jednak w razie braku poprawy wskazane jest i tutaj leczenie skojarzone klasycznym lekiem normotymicznym (lit/walproinian) i atypowym lekiem neuroleptycznym (olanzapina/kwetiapina/risperidon/aripiprazol). W zespole maniakalnym o znacznym nasileniu leczenie zazwyczaj rozpoczyna się od leków podawanych parenteralnie, takich jak haloperidol (do 15 mg/dobę), zyklopentiksol (Clopixol acuphase), ewentualnie od iniekcji atypowego leku przeciwpsychotycznego o krótkotrwałym działaniu (olanzapina, aripiprazol). Po uzyskaniu możliwości leczenia doustnego należy jak najszybciej przejść na skojarzone podawanie litu/walproinianu z atypowym lekiem przeciwpsychotycznym (np. podawanym uprzednio w iniekcjach) i prowadzić takie leczenie przez okres 4–8 tygodni. W wypadku braku wystarczającej skuteczności po tym okresie, a zwłaszcza przy utrzymywaniu się objawów psychotycznych, można rozważyć stosowanie klozapiny w postaci monoterapii lub w skojarzeniu z litem lub walproinianem (Rybakowski i wsp. 2011).

## TERAPIA SKOJARZONA DEPRESJI W CHOROBY AFEKTYWNEJ DWUBIEGUNOWEJ

Optymalne leczenie depresji w chorobie afektywnej dwubiegunowej stanowi od wielu lat przedmiot dyskusji, a rekomendacje w tym zakresie wykazują istotne różnice. Monoterapia lekami przeciwdepresyjnymi jest przez niektórych autorów akceptowana tylko w chorobie afektywnej dwubiegunowej typu II. Spośród leków normotymicznych stosowanych w monoterapii ostatnie rekomendacje zalecają głównie kwetiapinę, atypowy lek przeciwpsychotyczny o własnościach normotymicznych. W tym kontekście wymieniany jest również lit oraz leki przeciwpadaczkowe o własnościach normotymicznych, takie jak lamotrygina, walproinian oraz karbamazepina (Grunze i wsp. 2010).

Leczenie skojarzone depresji za pomocą połączenia leków przeciwdepresyjnych z lekiem normotymicznym stanowi obecnie standard postępowania w chorobie

afektywnej dwubiegunowej typu I. Leki normotymiczne są stosowane również w celu potencjalizacji działania leków przeciwdepresyjnych. Najwięcej danych w tym zakresie dotyczy litu i lamotriginy, a w ostatnich latach dużą popularność zyskuje dodanie atypowych leków przeciwpsychotycznych o własnościach normotymicznych, takich jak olanzapina, aripiprazol i risperidon. W USA rekomendacją do leczenia depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej uzyskała kombinacja fluoksetyny z olanzapiną, a aripiprazol jest zalecany do potencjalizacji leków przeciwdepresyjnych w depresji w przebiegu chorób afektywnych.

Istnieje również opcja skojarzonego stosowania leków normotymicznych w depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. W szczególności chodzi tutaj o dodanie drugiego leku normotymicznego u osoby już otrzymującej lek normotymiczny, u której wystąpił epizod depresji. Badania amerykańskie wskazują, że u takich osób dodanie leków przeciwdepresyjnych nie jest bardziej skuteczne niż placebo (Sachs i wsp. 2007). Najwięcej pozytywnych danych w tym zakresie dotyczy łącznego stosowania litu i lamotriginy (Bauer i wsp. 2012).

## TERAPIA SKOJARZONA W CELU ZAPOBIEGANIA NAWROTOM

Działanie profilaktyczne monoterapii litem powodujące całkowite ustanie ekspresji choroby ma miejsce u 1/3 leczonych chorych, tzw. *excellent lithium responders* (Grof 2010), u których występuje „klasyczna” forma choroby, z umiarkowaną częstością epizodów i bezobjawowymi okresami remisji między epizodami oraz brakiem współchorobowości (np. zaburzeń lękowych). Badania własne, którymi objęto osoby rozpoczynające profilaktykę litem w latach 70. lub 80. XX w., u których okres obserwacji wynosił 10 lat, wykazały podobny odsetek (1/3) *excellent lithium responders* w obu dekadach (Rybakowski i wsp. 2001). W ośrodku poznającym długoterminową profilaktykę litem prowadzi się od początku lat 70. XX w. i kilkadziesiąt osób ma ponad 20-letni okres takiej profilaktyki.

Doświadczenia uzyskane z grupą tzw. *excellent lithium responders* wskazują, że za pomocą monoterapii lekiem normotymicznym optymalnego efektu można spodziewać się u ok. 1/3 chorych z chorobą afektywną dwubiegunową. Prawdopodobnie odsetek ten dotyczy również pozostałych leków normotymicznych, choć charakterystyka kliniczna *excellent responders* może być w każdym przypadku inna. W odniesieniu do lamotriginy wykazano na przykład, że korzystne działanie długotrwałego stosowania leku

występuje u osób z przebiegiem przewlekłym, szybką zmianą faz oraz towarzyszącymi zespołami lękowymi (Passmore i wsp. 2003). Wynika z tego, że u ponad połowy pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową optymalny efekt profilaktyczny można uzyskać za pomocą leczenia skojarzonego przy zastosowaniu dwóch leków normotymicznych I generacji (lit, karbamazepina, walproinian) lub skojarzeniu leku normotymicznego I generacji z atypowym lekiem neuroleptycznym czy lamotriginą.

Wyniki wielu badań wskazują, że stosowanie dwóch leków normotymicznych I generacji jest lepsze pod względem skuteczności profilaktycznej niż każdego z nich z osobna. W badaniu, które przeprowadzili Denicoff i wsp. (1997), porównywano efekty profilaktyczne litu, karbamazepiny oraz leczenia skojarzonego tymi lekami w okresie 3 lat. Okres (czas trwania) remisji do wystąpienia epizodu afektywnego wynosił odpowiednio 90 dni, 66 dni i 179 dni, a odsetek poprawy u chorych z postacią z częstą zmianą faz wynosił odpowiednio 28%, 19% i 56%. W badaniu BALANCE (2010) porównywano skuteczność litu, walproinianu oraz leczenia skojarzonego tymi lekami przez okres 2 lat. Nawrót choroby wystąpił u 54% stosujących leczenie skojarzone, u 59% pacjentów otrzymujących lit oraz u 69% otrzymujących walproinian.

W odniesieniu do atypowych leków przeciwpsychotycznych o własnościach normotymicznych (olanzapiny, kwetiapiny i aripiprazolu) wykazano, że ich dodanie do monoterapii litem lub walproinianem powoduje istotnie większy efekt profilaktyczny (Tohen i wsp. 2004; Suppes i wsp. 2009; Vieta i wsp. 2010). Altamura i wsp. (2008) oceniali zapobieganie nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej za pomocą monoterapii lekami normotymicznymi oraz kombinacji kwetiapiny z litem lub walproinianem, stosowanych przez okres 4 lat. Odsetek pacjentów z całkowitym efektem profilaktycznym był następujący: lit 46%, walproinian 33%, kwetiapina 29%, lamotrigina 42%, lit + kwetiapina 80%, walproinian + kwetiapina 78%.

Większość leków normotymicznych, zarówno I, jak i II generacji, ma większe działanie zapobiegające nawrotom epizodów maniakałnych niż przeciwdepresyjnych. Wykazano, że monoterapia kwetiapiną obok działania terapeutycznego w ostrym epizodzie depresji jest skuteczna również w profilaktyce nawrotów depresji w CHAD (Liebowitz i wsp. 2010). Stwierdzono, że lamotrigina ma lepsze działanie profilaktyczne niż lit w odniesieniu do epizodów depresji, natomiast lit przewyższa lamotriginę w profilaktyce epizodów manii (Goodwin i wsp. 2005). Na skuteczność litu w profilaktyce stanów depresji

wskazują wyniki badania BALANCE (2010), gdzie monoterapia litem była w tym względzie bardziej skuteczna (32% nawrotów) niż skojarzenie litu i walproinianu (35% nawrotów) oraz monoterapii walproinianem (45% nawrotów). Ostatnio Bowden i wsp. (2012) wykazali, że skojarzone podawanie lamotriginy z walproinianem ma lepsze działanie profilaktyczne przeciwko epizodom depresji niż stosowanie samej lamotriginy.

## **INTERAKCJE FARMAKOKINETYCZNE I FARMAKODYNAMICZNE LEKÓW NORMOTYMICZNYCH I GENERACJI**

### **Sole litu**

Farmakokinetyka litu jest stosunkowo prosta, gdyż lek ten nie jest metabolizowany i praktycznie nie wiąże się z białkami osocza. Lit jest eliminowany niemal wyłącznie przez nerki, a jego eliminacja z ustroju przez inne drogi, takie jak kał i pot nie przekracza 2–3%. Wydalanie litu zależy od współczynnika przesączania kłębuszkowego i koreluje z klirensiem kreatyniny. Okres półtrwania litu w organizmie (*elimination half-life*) wynosi 18 do 24 godzin i ulega zwiększeniu w starszym wieku do 36 godzin i więcej, czego przyczyną upatruje się w zmianach transportu przez błony komórkowe w starszym wieku. Klirens litu, podobnie jak przesączanie kłębuszkowe, ulega zwiększeniu w okresie ciąży (Alda 2006).

Lit, podobnie jak sód, swobodnie przechodzi przez błonę kłębuszkową i w normalnych warunkach około 80% ulega reabsorpcji w cewce bliższej, proporcjonalnie do reabsorpcji sodu w tym odcinku nefronu, a reszta zostaje wydalona z moczem. Z tego względu, substancje, które hamują reabsorpcję litu w tym obszarze, mogą zwiększać eliminację tego leku. Bardziej istotne są jednak sytuacje, w których dochodzi do wzrostu reabsorpcji litu, ponieważ może to prowadzić do zwiększenia stężenia tego jonu w surowicy i potencjalnego wzrostu toksyczności. W odróżnieniu od sodu cewka bliższa jest zasadniczym miejscem reabsorpcji litu.

Klirens litu zmienia się wraz ze zmianą szybkości przesączania kłębuszkowego, przy aktywacji mechanizmów antynatriuretycznych lub natriuretycznych, jak również przy indukcji reabsorpcji litu w cewce dalszej. Aktywacja mechanizmów zatrzymania sodu (antynatriuretycznych) powodująca większe zatrzymywanie litu w ustroju występuje w stanach odwodnienia oraz niskiej podaży sodu, jak również przy tworzeniu się obrzęków. Wzmożenie reabsorpcji litu w cewce bliższej następuje przy podawaniu środków diuretycz-

nych, takich jak amylorid, tiazdy i spironolakton, które powodują utratę sodu i aktywację mechanizmów antynatriuretycznych. Klirens litu może również ulec zmniejszeniu przy stosowaniu leków hipotensyjnych, takich jak inhibitory konwertazy angiotensyny, leki beta-adrenolityczne i werapamil, co związane jest ze zmniejszeniem przez te leki perfuzji nerkowej. Niesteroidowe leki przeciwzapalne (z wyjątkiem aspiryny) powodują zmniejszenie klirensu litu poprzez indukcję reabsorpcji litu w cewce dalszej.

Klirens litu wzrasta przy aktywacji mechanizmów natriuretycznych. Ma to miejsce np. przy zwiększeniu podaży sodu. Zwiększenie przyjmowania płynów nie ma wpływu na klirens litu. Spośród środków powodujących wzrost klirensu litu należy wymienić ksantyny (teofilina i kofeina), których mechanizm działania polega na rozszerzeniu naczyń tętniczek nerkowych, nifedipinę (mechanizm rozszerzenia naczyń i hamowania reabsorpcji sodu) oraz inhibitory anhidrazy węglanowej (np. acetazolamid) działające poprzez hamowanie reabsorpcji sodu w cewce bliższej (Schou i Kampf 2006).

Najważniejsze interakcje farmakodynamiczne litu z lekami psychotropowymi obejmują typowe leki neuroleptyczne, leki przeciwdepresyjne oraz leki przeciwpadaczkowe. Skojarzenie litu z typowymi lekami neuroleptycznymi (np. haloperidolem) zwiększa ryzyko neurotoksyczności o charakterze nasilenia zaburzeń pozapiramidowych, zaburzeń świadomości oraz wystąpienia złośliwego zespołu poneuroleptycznego.

Skojarzone stosowanie litu z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi zwiększa ryzyko nasilenia drżenia mięśniowego, natomiast skojarzenie litu z lekami przeciwdepresyjnymi o działaniu serotonergicznym, takimi jak klomipramina czy selektywne inhibitory transportera serotoniny (SSRI), zwiększa ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego.

Na uwagę zasługuje łączne stosowanie litu z karbamazepiną. Skojarzenie takie niesie zwiększone ryzyko neurotoksyczności, zwłaszcza przy wyższych stężeniach tych leków, natomiast powoduje kompensację niektórych działań niepożądanych: na układ krwiotwórczy (lit – stymulacja układu białokrwinkowego, karbamazepina – hamowanie) oraz na nerki (lit – działanie diuretyczne, karbamazepina – antydiuretyczne).

Lit może powodować wydłużenie czasu działania leków blokujących płytkę nerwowo-mięśniową, takich jak sukcyńlocholina, stosowanych w celu premedykacji przy zabiegach elektrowstrząsowych (EW). Z tego względu zaleca się odstawienie litu przed zabiegami EW, choć nie wszyscy autorzy tak uważają (Thirithalli i wsp. 2011).

## Walproinianiny

Walproinianiny ulegają metabolizmowi (są metabolizowane) w wątrobie za pośrednictwem 3 dróg. Pierwszą z nich jest beta-oksydacja mitochondrialna, stanowiąca główną drogę przemian przy monoterapii walproinianem, w wyniku której powstają aktywne metabolity (np. 2-en-walproinian). Metabolizm poprzez system cytochromu CYP-450 powoduje powstanie aktywnych i toksycznych metabolitów (np. 4-en-walproinianu), natomiast w wyniku glukuronidacji powstają metabolity nieaktywne (Keck i McElroy 2002).

Największe znaczenie ma interakcja walproinianu z lekami, które powodują aktywację lub zahamowanie enzymów CYP-450, co prowadzi do wzrostu lub obniżenia stężenia kwasu walproinowego. Sam walproinian wywiera natomiast pewne działanie hamujące na te enzymy i może przez to powodować wzrost poziomu niektórych leków.

Wśród leków powodujących wzrost stężenia kwasu walproinowego należy w pierwszym rzędzie wymienić niektóre selektywne inhibitory wychwytu serotoniny, takie jak fluoksetyna, leki anksjolityczne (diazepam) oraz kwas acetylosalicylowy. Typowe leki neuroleptyczne, takie jak chlorpromazyna oraz haloperidol mogą natomiast obniżyć stężenie walproinianów.

Walproinianiny poprzez interakcję farmakokinetyczną związaną z działaniem na enzymy CYP-450 mogą podwyższać stężenie innych normotymicznych leków przeciwpadaczkowych, takich jak karbamazepina i lamotrygina, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych oraz leków anksjolitycznych (diazepamu) (Rybakowski 2012).

## Karbamazepina

Karbamazepina jest metabolizowana w wątrobie głównie poprzez konwersję do 10,11-epoksydu. Metabolit ten jest aktywny farmakologicznie, jego stężenie w osoczu dochodzi do 50% związku macierzystego i może on być związany z występowaniem neurologicznych objawów ubocznych po karbamazepinie. 10,11-epoksyd karbamazepiny jest w procesie glukuronidacji rozkładany do substancji nieaktywnych farmakologicznie (Keck i McElroy 2002).

Istotną własnością karbamazepiny jest powodowanie silnej indukcji enzymów układu P-450, w wyniku czego dochodzi do obniżenia stężenia jednocześnie stosowanych leków. Dotyczy to wielu leków stosowanych w psychiatrii, takich jak neuroleptyki typowe i atypowe – chlorpromazyna, flufenazyna, perfenazyna, haloperidol, klozapina, risperidon, olanzapina, kwetiapina, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne – imipramina, amitryptylina, klomipramina, doksepina i ich demetylowane metabolity, również mianse-

ryna, leki anksjolityczne, pochodne benzodiazepiny (klonazepam, alprazolam), kwas walproinowy, a także hormonalne środki antykoncepcyjne oraz pochodne ksantyny (teofilina) (Rybakowski, 2012).

Szereg leków może zmniejszać rozkład karbamazepiny i powodować wzrost jej stężenia we krwi, co w niektórych przypadkach jest przyczyną wystąpienia objawów neurotoksycznych. Należą tu selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny: fluoksetyna, fluwoksamina, sertralina oraz trazodon (Sanchez-Romero i wsp. 2011). Stężenie karbamazepiny podwyższają także równocześnie stosowane walproinianiny i lamotrygina oraz antagoniści kanału wapniowego (werapamil, diltiazem). Stosowanie wraz z karbamazepiną leków diuretycznych może zwiększać ryzyko wystąpienia hiponatremii i zatrucia wodnego (Rybakowski 2012).

Od lat 80. XX w. dostępna jest również okskarbazepina, która jest 10-ketoanalogiem karbamazepiny. Profil farmakokinetyczny okskarbazepiny jest istotnie różny niż karbamazepiny. Okskarbazepina nie jest metabolizowana do epoksydu i jest tylko bardzo słabym induktorem enzymów wątrobowych (Keck i McElroy 2002). Wykazano brak istotnych interakcji farmakokinetycznych między okskarbazepiną a lamotryginą (Theis i wsp. 2005), jak również między okskarbazepiną a atypowymi lekami przeciwpsychozyjnymi, takimi jak risperidon i olanzapina (Rosaria Muscatello i wsp. 2005). Nadal istnieją kontrowersje dotyczące tego, czy skuteczność terapeutyczna okskarbazepiny w chorobie afektywnej dwubiegunowej dorównuje skuteczności karbamazepiny.

## INTERAKCJE FARMAKOKINETYCZNE I FARMAKODYNAMICZNE LEKÓW NORMOTYMICZNYCH II GENERACJI

### Klozapina

Klozapina jest metabolizowana przy udziale izoenzymów cytochromu 450, przede wszystkim CYP 1A2, 2D6 oraz 3A4. Leki hamujące ich aktywność, takie jak fluwoksamina (CYP 1A2), paroksetyna (CYP2D6), mogą spowodować wzrost stężenia klozapiny w surowicy. Ocenia się, że dodanie fluwoksaminy może kilkakrotnie zwiększyć stężenie klozapiny (Wetzel i wsp. 1998; Deguardo i Roberts 1996).

Łączne stosowanie klozapiny z karbamazepiną nie jest wskazane z uwagi na zwiększone ryzyko wystąpienia agranulocytozy. Ponadto, karbamazepina indukuje enzymy CYP1A2, CYP2C9 i CYP3A4, przez co zwiększa metabolizm klozapiny. Stężenie klozapiny stosowanej razem z karbamazepiną jest o 50%

mniejsze w porównaniu z monoterapią (Jerling i wsp. 1994). W takim przypadku nagłe odstawienie karbamazepiny może spowodować istotny wzrost stężenia kłozapiny (Raitasuo i wsp. 1993).

Terapię kombinowaną kłozapiną i walproinianami stosuje się dość często, a połączenie takie uznawane jest za bezpieczne. W jednym z badań wykazano większe stężenie kłozapiny w przypadku łącznego stosowania tych dwóch leków, natomiast stężenie norkłozapiny – głównego metabolitu kłozapiny – było mniejsze. Interakcja ta prawdopodobnie nie ma istotnego znaczenia klinicznego (Facciola i wsp. 1999). Czynnikiem modyfikującym interakcje tych leków może być palenie tytoniu. U palaczy walproiniany prawdopodobnie indukują metabolizm kłozapiny, a u osób niepalących hamują (Diaz i wsp. 2007).

Retrospektywna ocena skuteczności i bezpieczeństwa łącznego stosowania litu i kłozapiny nie wykazała występowania poważniejszych działań niepożądanych wynikających z takiego leczenia. Zaleca się jednak stosowanie umiarkowanych dawek leków i kontrolę ich stężenia. Lit może zapobiegać wystąpieniu leukopenii w przebiegu leczenia kłozapiną.

Opisywane są sporadyczne przypadki neurologicznych działań niepożądanych (dyskinezy, mioklonie), jakie wystąpiły *de novo* u osób, u których do kłozapiny dodano lek przeciwdepresyjny o działaniu serotonergicznym i które ustąpiły po ich odstawieniu (Bender i wsp. 2004).

Dane na temat wpływu lamotriginy na stężenie kłozapiny są niejednoznaczne. Niektórzy autorzy nie opisują takiego efektu (Spina i wsp. 2006), podczas gdy inni stwierdzali istotne zwiększenie stężenia kłozapiny po dołączeniu lamotriginy (Kossen i wsp. 2001).

Nie wykazano wpływu aripiprazolu na stężenie kłozapiny podczas łącznego stosowania tych leków u chorych na schizofrenię (Ziegenbein i wsp. 2006).

Leki sporządzone na bazie dziurawca (*Hypericum perforatum*) zawierają substancje indukujące aktywność CYP1A2 i CYP3A4. Właściwości te mogą spowodować, że podczas stosowania tych leków nastąpi przyspieszenie metabolizmu kłozapiny i obniżenie jej stężenia (Van Strater i Bogers 2012).

### Olanzapina

Głównymi drogami metabolizmu olanzapiny są N-demetylacja przy udziale enzymu CYP1A2 oraz sprzężanie z kwasem glukuronowym. Stężenie olanzapiny u chorych zażywających jednocześnie karbamazepinę było o 59% niższe w porównaniu z osobami, u których stosowano monoterapię olanzapiną. Powodem tego zjawiska jest indukcja przez karbamazepinę aktywności CYP1A2 (Skough i wsp. 2002).

Walproinian, podobnie jak olanzapina, są metabolizowane przez glukuronizację. W jednym z badań wykazano, że walproiniany mogą powodować niewielkie, prawdopodobne nieistotne klinicznie, obniżenie stężenia olanzapiny (Spina i wsp. 2009). Negatywnym skutkiem łącznego stosowania walproinianów i olanzapiny może być nasilenie takich działań niepożądanych, jak przyrost masy ciała (Freeman i Stoll 1998).

Łączne stosowanie olanzapiny z litem wiązało się ze zmniejszeniem jej stężenia w osoczu, natomiast fluwoksamina powodowała efekt odwrotny (Bergemann i wsp. 2004).

### Kwetiapina

Kwetiapina jest metabolizowana głównie przez enzym CYP3A4. Indukcja tego enzymu przez karbamazepinę może spowodować zmniejszenie stężenia leku w osoczu. Opisywano także wzrost stężenia metabolitu karbamazepiny – 10,11-epoksydu karbamazepiny po dołączeniu kwetiapiny. Skutkiem tego było wystąpienie objawów neurotoksycznych. Prawdopodobnie efekt ten spowodowany jest zahamowaniem przez kwetiapinę enzymu CYP3A4 odpowiedzialnego za tworzenie 10,11-epoksydu karbamazepiny (Fitzgerald i Okos 2002).

Wyniki niektórych badań wskazują na możliwość zwiększenia stężenia kwetiapiny podczas leczenia kombinowanego z walproinianem (Aichhorn i wsp. 2006), natomiast inne nie potwierdziły istotnych klinicznie interakcji (Winter i wsp. 2007). De Dios i wsp. (2011) opisali wystąpienie parkinsonizmu i deterioracji funkcji poznawczych podczas łącznego stosowania kwetiapiny i walproinianu, sugerując, że przyczyną jest zahamowanie izoenzymu CYP3A4. Opisano także wystąpienie objawów majaczenia po dodaniu kwetiapiny do walproinianu u dwóch chorych z łagodną niewydolnością nerek (Huang i Wei 2010).

Badania Castberga i wsp. (2007) wykazały zwiększenie stężenia kwetiapiny w przypadku łącznego stosowania z kłozapiną lub fluwoksaminą. Natomiast dodanie lamotriginy do kwetiapiny może spowodować zmniejszenie jej stężenia, prawdopodobnie poprzez indukcję sprzężania z kwasem glukuronowym (Castberg i wsp. 2007; Anderson i wsp. 2011).

### Aripiprazol

Aripiprazol jest metabolizowany przez izoenzymy CYP3A4 i CYP2D6. W jednym z badań nie wykazano istotnego klinicznie wpływu walproinianów i litu na stężenie aripiprazolu (Citrome i wsp. 2005). Natomiast z innych badań wynika, że walproiniany zmniejszają, natomiast lit, citalopram, escitalopram oraz lamotrigina zwiększają stężenie aripiprazolu.

Może to powodować konieczność korekcji dawek (Castberg i Spigset 2007; Waade i wsp. 2009).

Karbamazepina poprzez indukcję CYP3A4 powoduje znaczne obniżenie poziomu aripiprazolu (Nakamura i wsp. 2009).

### Risperidon

Risperidon jest metabolizowany przez izoenzym 2D6 cytochromu P450. Karbamazepina poprzez indukcję aktywności tego enzymu może spowodować zmniejszenie stężenia risperidonu w osoczu (Spina i wsp. 2000). Skutkiem nagłego odstawienia karbamazepiny stosowanej łącznie z risperidonem może być wzrost stężenia i wystąpienie objawów pozapiramidowych (Takahashi i wsp. 2001). Natomiast dodanie risperidonu do karbamazepiny może być przyczyną wzrostu jej stężenia, prawdopodobnie poprzez zahamowanie aktywności CYP3A4 lub CYP2D6.

Łączne stosowanie z walproinianem, w porównaniu z monoterapią, nie powodowało istotnych zmian stężenia risperidonu (Spina i wsp. 2000). Nie odnotowano także zmian stężenia risperidonu po stopniowym dołączeniu lamotriginy w docelowej dawce 200 mg (Spina i wsp. 2006).

### Lamotrigina

Lamotrigina jest metabolizowana w wątrobie głównie do N-2 glukuronianu, dlatego leki, które podlegają procesowi glukuronizacji, wpływają na jej metabolizm. Lamotrigina, hamując w ten sposób metabolizm olanzapiny, może spowodować wzrost jej stężenia. Spina i wsp. (2006) nie stwierdzili wpływu lamotriginy na stężenie kłozapiny i risperidonu oraz ich metabolitów, natomiast Kossen i wsp. (2001) opisali istotny wzrost stężenia kłozapiny po dodaniu lamotriginy. Jak już wspomniano, dodanie lamotriginy powodowało obniżenie stężenia kwetiapiny (Anderson i wsp. 2011).

Reimers i wsp. (2005) wykazali, że karbamazepina, lit, fluoksetyna i topiramid powodują zmniejszenie, natomiast walproinian wzrost stężenia lamotriginy, natomiast w badaniach na zdrowych ochotnikach wykazano, że 100 mg lamotriginy nie wywierało wpływu na stężenie litu (Chen i wsp. 2000).

### UWAGI KOŃCOWE

Terapia skojarzona za pomocą leków normotymicznych I i II generacji, jak również terapia z udziałem tych leków stanowią istotną opcję terapeutyczną w leczeniu ostrych epizodów oraz w postępowaniu długoterminowym. Znajomość interakcji farmakokinetycznych oraz farmakodynamicznych tych leków

może przyczynić się do bardziej optymalnego planowania procesu leczenia pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową.

### PIŚMIENNICTWO

1. Aichhorn W, Marksteiner J, Walch T, Zernig G, Saria A, Kemmler G.: Influence of age, gender, body weight and valproate omedication on quetiapine plasma concentrations. *International Clinical Psychopharmacology*, 2006; 21, 81–85.
2. Alda M. Pharmacokinetics of lithium. W: *Lithium in Neuropsychiatry. The Comprehensive Guide*. Red. M. Bauer, P. Grof, B. Müller-Oerlinghausen. Informa UK Ltd, Milton Park, 2006, 321–328.
3. Andersson ML, Björkhem-Bergman L, Lindh JD. Possible drug-drug interaction between quetiapine and lamotrigine – evidence from a Swedish TDM database. *Br J Clin Pharmacol*. 2011; 72: 153–156.
4. Bauer M, Ritter P, Grunze H, Pfennig A. Treatment options for acute depression in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2012; 14 (Suppl 2): 37–50.
5. Bender S, Linka T, Wolstein J, Gehendges S, Paulus HJ, Schall U i wsp. Safety and efficacy of combined clozapine-lithium pharmacotherapy. *Int J Neuro-psychopharmacol*. 2004; 7: 59–63.
6. Bergemann N, Frick A, Parzer P, Kopitz J. Olanzapine plasma concentration, average daily dose, and interaction with co-medication in schizophrenic patients *Pharmacopsychiatry*. 2004; 37: 63–68.
7. Bowden CL, Singh V, Weisler R, Thompson P, Chang X, Quinones M i wsp. Lamotrigine vs. lamotrigine plus divalproex in randomized, placebo-controlled maintenance treatment for bipolar depression. *Acta Psychiatr Scand* 2012, 18 Jun [e-pub ahead of print].
8. Castberg I, Skogvoll E, Spigset O. Quetiapine and drug interactions: evidence from a routine therapeutic drug monitoring service. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68: 1540–1545.
9. Castberg I, Spigset O. Effects of comedication on the serum levels of aripiprazole: evidence from a routine therapeutic drug monitoring service. *Pharmacopsychiatry*. 2007; 40: 107–110
10. Chen C, Veronese L, Yin Y. The effects of lamotrigine on the pharmacokinetics of lithium. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50: 193–195. (87).
11. Citrome L, Josiassen R, Bark N, et al. Pharmacokinetics of aripiprazole and concomitant lithium and valproate. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 89–93.
12. De Dios C, Fudio C, Lorenzo A. Reversible parkinsonism and cognitive decline due to a possible interaction of valproic acid and quetiapine. *J Clin Pharm Ther*. 2011; 36: 430–432.
13. Dequardo JR, Roberts M. Elevated clozapine levels after fluvoxamine initiation. *Am J*. 1996 Jun; 153(6): 840–1.
14. Diaz FJ, Santoro V, Spina E, Cogollo M, Rivera TE, Botts S, de Leon J. Estimating the size of the effects of co-medications on plasma clozapine concentrations using a model that controls for clozapine doses and confounding variables. *Pharmacopsychiatry*. 2008 May; 41(3): 81–91.
15. Facciola G, Avenoso A, Scordo MG, et al. Small effects of valproic acid on the plasma concentrations of clozapine and its major metabolites in patients with schizophrenic or affective disorders. *Ther Drug Monit* 1999; 21: 341–345.
16. Fitzgerald BJ, Okos AJ. Elevation of carbamazepine-10,11-epoxide by quetiapine. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 1500–1503.
17. Freeman MP, Stoll AL. Mood stabilizer combinations: a review of safety and efficacy. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 12–21.
18. Goodwin GM, Bowden CL, Calabrese JR, Grunze H, Kasper S, White R i wsp. A pooled analysis of 2 placebo-controlled

- 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 432–441.
19. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Möller HJ i wsp. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. *World J Biol Psychiatry* 2010; 11: 81–109.
  20. Hartigan G: The use of lithium salts in affective disorders. *Br J Psychiatry* 1963; 109: 810–814.
  21. Huang CC, Wei IH. Unexpected interaction between quetiapine and valproate in patients with bipolar disorder. *Gen Hosp Psychiatry* 2010; 32: 446. e1–2.
  22. Jerling M, Lindstrom L, Bondesson U, et al. Fluvoxamine inhibition and carbamazepine induction of the metabolism of clozapine: evidence from a therapeutic drug monitoring service. *Ther Drug Monit* 1994; 16: 368–374.
  23. Keck PE, McElroy SL. Clinical pharmacodynamics and pharmacokinetics of antimanic and mood-stabilizing medications. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (Suppl 4): 3–11.
  24. Kossen M, Selten JP, Kahn RS. Elevated clozapine plasma level with lamotrigine [letter]. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1930.
  25. Lambert PA, Carraz G, Borselli S, Carbel S. Action neuro-psychotrope d'un nouvel anti-épileptique: le depamide. *Ann Med Psychol* 1966; 1: 707–710.
  26. Liebowitz M, Ram RW, Lepola U, Datto C, Sweitzer D, Eriksson H. Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate monotherapy as maintenance treatment of major depressive disorder: a randomized, placebo-controlled trial. *Depress Anxiety* 2010; 27: 964–976.
  27. Okuma T, Kishimoto A, Inue K. Anti-manic and prophylactic effect of carbamazepine (Tegretol) on manic depressive psychosis. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 1973; 27: 283–297.
  28. Passmore MJ, Garnham J, Duffy A, MacDougall M, Munro A, Stanley C i wsp. Phenotypic spectra of bipolar disorder in responders to lithium versus lamotrigine. *Bipolar Disord* 2003; 5: 110–114.
  29. Quiroz JA, Yatham LN, Palumbo JM, Karcher K, Kushner S, Kusumakar V. Risperidone long-acting injectable monotherapy in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2010; 68: 156–162.
  30. Raitasuo V, Lehtovaara R, Huttunen MO. Carbamazepine and plasma levels of clozapine [letter]. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 169.
  31. Rosaria Muscatello M, Pacetti M, Cacciola M, La Torre D, Zoccali R i wsp. Plasma concentrations of risperidone and olanzapine during coadministration with oxcarbazepine. *Epilepsia* 2005; 46: 771–774.
  32. Rybakowski JK, Chłopocka-Woźniak M, Suwalska A. The prophylactic effect of long-term lithium administration in bipolar patients entering lithium treatment in the 1970s and 1980s. *Bipolar Disord* 2001; 3: 63–67.
  33. Rybakowski JK. Two generations of mood stabilizers. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10: 709–711.
  34. Rybakowski J, Dudek D, Jaracz J. Choroby afektywne. W: Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych (red. M. Jarema). Via Medica, Gdańsk, 2011, 47–115.
  35. Rybakowski J. Leki normotymiczne. W: Psychiatria. Tom III. Wyd II. Red. J. Wciórka, S. Pużyński, J. Rybakowski). Elsevier Urban&Partner, Wrocław, 2012, 110–124.
  36. Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Wisniewski SR, Gyulai L i wsp. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Eng J Med* 2007; 356: 1711–1722.
  37. Schou M, Kampf D. Lithium and the kidneys. W: *Lithium in Neuropsychiatry. The Comprehensive Guide*. Red. M. Bauer, P. Grof, B. Müller-Oerlinghausen. Informa UK Ltd, Milton Park, 2006, 251–258.
  38. Skogh E, Reis M, Dahl ML, Lundmark J, Bengtsson F. Therapeutic drug monitoring data on olanzapine and its N-demethyl metabolite in the naturalistic clinical setting. *Ther Drug Monit* 2002; 24: 518–26.
  39. Spina E, Avenoso A, Facciola G. Plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone: effect of comedication with carbamazepine or valproate. *Ther Drug Monit* 2000; 22: 481–485.
  40. Spina E, D'Arrigo C, Migliardi G, Santoro V, Muscatello MR, Micò U i wsp. Effect of adjunctive lamotrigine treatment on the plasma concentrations of clozapine, risperidone and olanzapine in patients with schizophrenia or bipolar disorder. *Ther Drug Monit* 2006; 28: 599–602.
  41. Spina E, D'Arrigo C, Santoro V, Muscatello MR, Pandolfo G, Zoccali R i wsp. Effect of valproate on olanzapine plasma concentrations in patients with bipolar or schizoaffective disorder. *Ther Drug Monit* 2009; 31: 758–763.
  42. Takahashi H, Yoshida K, Higuchi H, et al. Development of parkinsonian symptoms after discontinuation of carbamazepine in patients concurrently treated with risperidone: two case reports. *Clin Neuropharmacol* 2001; 24: 358–360.
  43. Theis JG, Sidhu J, Palmer J, Job S, Bullman J, Asher J. Lack of pharmacokinetic interaction between oxcarbazepine and lamotrigine. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 2269–2274.
  44. Thirthalli J, Harish T, Gangadhar BN. A prospective comparative study of interaction between lithium and modified electroconvulsive therapy. *World J Biol Psychiatry* 2011; 12: 149–155.
  45. Van Strater AC, Bogers JP. Interaction of St John's wort (*Hypericum perforatum*) with clozapine. *Int Clin Psychopharmacol* 2012; 27: 121–124.
  46. Waade RB, Christensen H, Rudberg I, Refsum H, Hermann M. Influence of comedication on serum concentrations of aripiprazole and dehydroaripiprazole. *Ther Drug Monit* 2009; 31: 233–238.
  47. Wetzel H, Anghelescu I, Szegedi A, Wiesner J, Weigmann H, Härter S i wsp., Hiemke C. Pharmacokinetic interactions of clozapine with selective serotonin reuptake inhibitors: differential effects of fluvoxamine and paroxetine in a prospective study. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 2–9.
  48. Winter HR, Devane CL, Figueroa C, Ennis DJ, Hamer-Mansson JE, Davis PC i wsp. Open-label steady-state pharmacokinetic drug interaction study on co-administered quetiapine fumarate and divalproex sodium in patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, or bipolar disorder. *Human Psychopharmacology* 2007; 22: 469–476.
  49. Zarate CA. Is clozapine a mood stabilizer? *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 108–112.
  50. Ziegenbein M., Wittmann G., Kropp S. Aripiprazole augmentation of clozapine in treatment-resistant schizophrenia: a clinical observation. *Clin Drug Invest* 2006; 26: 117–124.

---

*Adres do korespondencji:*

*Janusz Rybakowski*

*Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu*

*ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań*

*tel.: 61 847 50 87, fax: 61 848 03 92*

*e-mail: rybakows@wlkp.top.pl*

---