

Maryla Tuszewska, Janusz Rybakowski

Normotymiczne działanie lamotryginy

Mood-normalizing action of lamotrigine

Klinika Psychiatrii Dorosłych Akademii Medycznej w Poznaniu

Streszczenie

Lamotrygina należy do trzeciej generacji leków przeciwpadaczkowych. Lamotrygina jako lek przeciwpadaczkowy jest zalecana do stosowania głównie w częściowych napadach padaczkowych, ale jej skuteczność została również udowodniona w zespołach padaczkowych z napadami mieszanymi, uogólnionymi takimi, jak młodzieńcza padaczka miokloniczna i zespół Lennox-Gastauta. Lamotrygina znajduje również zastosowanie w terapii bólów migrenowych, neuralgii nerwu trójdzielnego oraz bolesnych polineuropatii. W ostatnich latach lamotrygina ze względu na wykazane działanie normotymiczne, znalazła zastosowanie w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej. Działanie normotymiczne lamotryginy obejmuje zapobieganie nawrotom depresji i manii, stabilizację szybkiej zmiany faz, natomiast w ostrym epizodzie chorobowym głównie działanie przeciwdepresyjne. Blokowanie przez lamotryginę kanałów jonowych ma znaczenie przede wszystkim dla przeciwpadaczkowego działania leku, natomiast działanie psychotropowe lamotryginy w chorobie afektywnej dwubiegunowej jest prawdopodobnie związane z mechanizmem antyglutaminergicznym i neuroprotekcynym. Najważniejszym poważnym objawem niepożądanym lamotryginy jest wysypka skórna, której ryzyko można zmniejszyć przez powolne zwiększanie dawki leku.

Summary

Lamotrigine belongs to the third generation of antiepileptic drugs. Lamotrigine, as an antiepileptic drug is mainly recommended for partial-onset seizures, however, its efficacy has been also documented for juvenile myoclonic epilepsy and Lennox-Gastaut syndrome. Lamotrigine has been also used for the treatment of migraine, trigeminal neuralgia, and painful polyneuropathy. In recent years, due to demonstrated mood-normalizing activity, lamotrigine has been used in the treatment of bipolar affective illness. Mood-normalizing action of lamotrigine includes prevention of depressive and manic recurrences, stabilization of rapid cycling and in acute episode, mainly antidepressant activity. Ionic channel blocking by lamotrigine is important mostly for the antiepileptic action of the drug, however, psychotropic activity of lamotrigine in bipolar affective illness is probably due to antyglutamatergic and neuroprotective mechanism. The most serious adverse effect of lamotrigine is skin rash, which risk can be prevented by slow titration of the drug dose.

Słowa kluczowe: lamotrygina, padaczka, choroba afektywna dwubiegunowa, działanie normotymiczne

Key words: lamotrigine, epilepsy, bipolar mood disorder, mood-normalizing activity

Lamotrygina jest pod względem chemicznym pochodną fenylotriazyny: 3,5-diamino-6 (2,3-dichlorfenylo)-triazyna (25). Należy do leków przeciwpadaczkowych trzeciej generacji. Badania nad zastosowaniem lamotryginy w lecznictwie

rozpoczęły się na początku lat osiemdziesiątych XX wieku. W 1990 roku lamotrygina po raz pierwszy została zarejestrowana w Irlandii jako lek przeciwpadaczkowy. W 2002 roku w Stanach Zjednoczonych lamotryginę zarejestrowano po raz pierwszy jako lek normotymiczny w chorobie afektywnej dwubiegunowej.

Działanie lamotryginy w padaczce

Od chwili wprowadzenia lamotryginy do leczenia padaczki jej skuteczność działania, szczególnie w napadach częściowych oraz pierwotnych uogólnionych została potwierdzona w wielu badaniach klinicznych (27). Lamotrygina jest zalecana do stosowania głównie w częściowych napadach padaczkowych, ale jej skuteczność została również udowodniona w zespołach padaczkowych z napadami mieszanymi, uogólnionymi takimi, jak młodzieńcza padaczka miokloniczna i zespół Lennoxa-Gastauta (29, 31). Lamotrygina stosowana jest w postaci monoterapii lub może być dodana do leku konwencjonalnego. Skuteczność lamotryginy w padaczce jest podobna do konwencjonalnych leków przeciwpadaczkowych. Badanie skuteczności monoterapii lamotryginą u chorych na padaczkę w porównaniu z karbamazepiną, fenytoiną i kwasem walproinowym wykazały nieznaczną, choć nieistotną statystycznie przewagę lamotryginy (21).

Zastosowanie lamotryginy w innych chorobach neurologicznych

W kilku badaniach klinicznych badano skuteczność profilaktycznego działania lamotryginy w terapii przewlekłego bólu migrenowego z epizodami i bez epizodów aury. Podsumowując wyniki tych badań można stwierdzić, iż lamotrygina jest skutecznym lekiem w leczeniu bólów migrenowych bez epizodów aury, a bardzo skutecznym w terapii bólów migrenowych z epizodami aury (12, 26).

Badania kliniczne wskazują także na pozytywne działanie lamotryginy w leczeniu zespołów bólowych. Lek przynosi korzystny efekt w terapii neuralgii nerwu trójdzielnego (28). Wyniki badania wykonanego metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem placebo wskazującego na skuteczność lamotryginy w leczeniu bolesnej polineuropatii przedstawiono na Zjeździe Amerykańskiego Towarzystwa Neurologicznego w roku 2001. Badanie trwało 16 tygodni, a wzięło w nim udział 21 dorosłych osób cierpiących na bolesną polineuropatię o charakterze pocukrzycowym, idiopatycznym lub innym. Badanie ukończyło 14 pacjentów (9 z grupy lamotryginy, 5 z grupy placebo). U pacjentów przyjmujących lamotryginę w dawkach 200 mg/dobę lub wyższych stwierdzono istotną poprawę objawów klinicznych (19). W innym badaniu 59 pacjentów z polineuropatią cukrzycową otrzymywało lamotryginę w dawce dobowej do 400 mg lub placebo przez sześć tygodni. Pacjenci otrzymujący lamotryginę w dawce 200 mg/dobę lub większej wykazali znaczącą poprawę w punktowej skali oceny bólu w porównaniu do grupy kontrolnej (14).

Działanie normotymiczne lamotryginy

W ostatnich latach lamotrygina znajduje coraz większe zastosowanie w terapii choroby afektywnej dwubiegunowej ze względu na swe własności normotymiczne. Spośród leków normotymicznych lamotrygina wykazuje prawdopodobnie największe działanie przeciwdepresyjne i dlatego została zakwalifikowana do leków, które powodują stabilizację nastroju wychodząc od nastroju obniżonego (*mood-stabilizing from below*) (23). Działanie normotymiczne lamotryginy obejmuje zapobieganie nawrotom depresji i manii, stabilizację szybkiej zmiany faz, natomiast w ostrym epizodzie chorobowym głównie działanie przeciwdepresyjne.

Działanie profilaktyczne lamotryginy w chorobie afektywnej dwubiegunowej

Przeprowadzono szereg badań kontrolowanych dotyczących skuteczności działania lamotryginy w terapii podtrzymującej u pacjentów cierpiących na chorobę afektywną dwubiegunową. Wyniki dwóch najważniejszych badań w tym zakresie opublikowano w roku 2003. Dotyczyły one porównania skuteczności lamotryginy i litu przez okres 18 miesięcy w chorobie afektywnej dwubiegunowej typu I po przebytych epizodzie maniakalnym lub depresyjnym. W pierwszym badaniu, z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, kontrolowanym podawaniem placebo, pacjenci po przebytych epizodzie maniakalnym, u których stwierdzono poprawę w trakcie trwania fazy otwartej badania, zostali losowo przydzieleni do trzech grup: pierwszej – leczonej lamotryginą 100–400 mg/dobę (59 pacjentów), drugiej – leczonej węglanem litu, z utrzymywaniem stężenia 0,8–1,1 mmol/l (46 pacjentów) i trzeciej – przyjmującej placebo (70 pacjentów). Zarówno lamotrygina, jak i węglan litu wykazały przewagę nad placebo w zapobieganiu nawrotom choroby. Lamotrygina wykazała istotną przewagę nad placebo w zapobieganiu nawrotom depresji, natomiast węglan litu – w zapobieganiu nawrotom manii i hipomanii (5). W drugim badaniu po przebytych epizodzie depresyjnym włączono 221 pacjentów do kuracji lamotryginą, 121 pacjentów do kuracji litem i 121 pacjentów do podawania placebo. Zarówno lamotrygina, jak i węglan litu były skuteczniejsze w profilaktyce nawrotów epizodów choroby od placebo. Mediana czasu, jaki upłynął do ujawnienia nawrotu zaburzeń nastroju w każdej z grup wynosiła 72 tygodnie dla pacjentów przyjmujących lamotryginę, 58 tygodni dla pacjentów przyjmujących węglan litu oraz 35 tygodni dla przyjmujących placebo. Lamotrygina była istotnie skuteczniejsza od placebo w zapobieganiu nawrotom depresji, podczas gdy węglan litu w zapobieganiu nawrotom manii i hipomanii (11). Ostatnia zbiorcza analiza tych dwóch badań (lamotrygina: 280 pacjentów, lit 167 pacjentów, placebo 191 pacjentów) wykazała, że średni czas do pierwszego nawrotu dla lamotryginy, litu i placebo wynosił odpowiednio 197 dni, 184 dni i 86 dni. Analiza ta potwierdziła lepszą skuteczność profilaktyczną lamotryginy w porównaniu z litem zapobiegającą występowaniu nawrotów depresji (17).

Ostatnio ukazała się praca, w której wskazuje się na możliwość innych cech klinicznych pacjentów, u których występuje dobry efekt profilaktyczny lamotryginy lub litu. Pierwsza grupa miałaby się cechować przewlekłością przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, tendencją do szybkiej zmiany faz, współwystępowaniem zaburzeń lękowych i nadużywania substancji psychoaktywnych, jak również częstszym rodzinnym obciążeniem chorobą schizoafektywną, depresją okresową oraz zaburzeniami lękowymi. „Lithium responders” miałyby natomiast cechować wyraźny okresowy przebieg zaburzeń z okresami pełnej remisji oraz częstsze występowanie rodzinne typowej choroby afektywnej dwubiegunowej (33).

Przeprowadzono także badania nad skutecznością stosowania lamotryginy w terapii choroby afektywnej dwubiegunowej przebiegającej z szybką zmianą faz. W badaniu randomizowanym, metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem placebo wzięło udział 182 pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową typu I i II z szybką zmianą faz. Po 6 miesiącach terapii stwierdzono istotną przewagę lamotryginy nad placebo jeżeli chodzi o odsetek osób, które ukończyły badanie oraz średni czas pozostania w badaniu (lamotrygina 17 tygodni, placebo 7 tygodni). Wyższość lamotryginy nad placebo wyrażała się najmocniej w grupie 52 pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową typu II. Brak nawrotu w chorobie afektywnej dwubiegunowej typu II obserwowano u 46% pacjentów z grupy lamotryginy i 18% procent pacjentów z grupy placebo. Różnicy takiej nie wykazano u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową typu I (10). W innym badaniu porównawczym, przeprowadzonym metodą otwartą, w którym wzięli udział pacjenci chorujący na chorobę afektywną dwubiegunową z szybką i bez szybkiej zmiany faz wykazano nieco mniejszą skuteczność lamotryginy u pacjentów z szybką zmianą faz choroby oraz u pacjentów ze znacznym nasileniem objawów maniakałnych na początku terapii (4).

Działanie przeciwdepresyjne lamotryginy

Ewidentne działanie przeciwdepresyjne lamotryginy stanowi własność wyróżniającą ten lek wśród innych środków normotymicznych. Pierwsze badanie kontrolowane skuteczności terapeutycznej lamotryginy w dużym epizodzie depresyjnym w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby przeprowadzili Calabrese i wsp. (9). Stosowanie lamotryginy w dawce dobowej 50 mg lub 200 mg porównano z placebo przez okres 7 tygodni. W obu grupach otrzymujących lamotryginę wykazano istotnie wyższe odsetki popraw mierzone w Skali Depresji Montgomery-Asberg. Istotną różnicę w skali Hamiltona pomiędzy lamotryginą a placebo odnotowano w piątym tygodniu leczenia u pacjentów przyjmujących 200 mg/dobę lamotryginy, a u pacjentów przyjmujących lek 50 mg/dobę istotna różnica wystąpiła dopiero w siódmym tygodniu terapii. Epizody maniakałne lub hipomaniakałne pojawiły się u 3–8% pacjentów we wszystkich grupach.

W innym badaniu przeprowadzonym metodą otwartą (8) u pacjentów z oporną na leczenie chorobą afektywną dwubiegunową, u prawie połowy pacjentów otrzymujących lamotryginę w okresie depresji stwierdzono istotną poprawę po leczeniu, a u 20 procent poprawę umiarkowaną.

Przeprowadzono także badanie, w którym podawano lamotryginę jako lek potencjalizujący przeciwdepresyjne działanie paroksetyny, leku z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI), u chorych na depresję w przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej. Wyniki tego badania wskazują, iż działanie przeciwdepresyjne lamotryginy nie ogranicza się do choroby dwubiegunowej i lek może pełnić rolę w terapii pacjentów z epizodem depresyjnym w przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej i przyspieszać przeciwdepresyjne działanie leków z grupy SSRI (32).

Działanie przeciwmaniakalne lamotryginy

Lamotrygina nie wykazuje istotnego działania przeciwmaniakalnego, natomiast nie powoduje pogorszenia stanu manii. W badaniu randomizowanym oceniającym skuteczność lamotryginy w terapii zespołów maniakalnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej wykonanym u 28 pacjentów, monoterapię przy stosowaniu lamotryginy porównywano z podawaniem gabapentyny lub placebo. Poprawa w zakresie objawów maniakalnych nie wykazywała różnic między poszczególnymi grupami (15). W drugim badaniu poddano ocenie 16 pacjentów z objawami maniakalnymi, hipomaniakalnymi oraz zespołami mieszanymi, u których nie stwierdzono poprawy lub wystąpił brak tolerancji po terapii węglanem litu. Zostali oni losowo przydzieleni do grupy przyjmującej lamotryginę lub placebo, jako monoterapia lub terapia skojarzona z litem. Nie wykazano istotnych różnic między grupami otrzymującymi lamotryginę lub placebo w nasileniu objawów maniakalnych mierzonych skalą Younga (1). W trzecim badaniu oceniano 30 pacjentów z zespołami maniakalnymi leczonych lamotryginą lub węglanem litu przez cztery tygodnie. W obydwu grupach wykazano podobne zmniejszenie nasilenia objawów maniakalnych (20).

Lamotrygina w schizofrenii

Lamotrygina może powodować potencjalizację terapeutycznego działania klozapiny u chorych na schizofrenię. Efektu takiego nie wykazano w odniesieniu do innych leków neuroleptycznych (13). Ostatnie badanie kontrolowane placebo dotyczyło skuteczności dodania lamotryginy w dawce 200 mg/dobę do klozapiny w schizofrenii opornej na leczenie z nieoptymalnym efektem klozapiny. Po 14 tygodniach leczenia stwierdzono, że dodanie lamotryginy powodowało istotną redukcję w zakresie objawów wytwórczych, jak i ogólnej psychopatologii schizofrenii (35).

Mechanizm farmakologiczny

Lamotrygina powoduje blokowanie napięciowozależnych kanałów sodowych i wapniowych oraz wywiera działanie hamujące na uwalnianie neuroprzekazników pobudzających, głównie glutaminianu i asparaginianu. Wykazano również, że lamotrygina wpływa na plastyczność neuronalną oraz w niewielkim stopniu na procesy kindlingu, natomiast nie wywiera istotnego działania na układy monoaminergiczne i układ GABA-ergiczny. Podsumowując możliwe mechanizmy działania lamotryginy Ketter i wsp. (24) uważają, że mechanizmy błonowe (głównie blokada kanałów sodowych) mają znaczenie przede wszystkim dla przeciwpadaczkowego działania leku. Prawdopodobnie działanie psychotropowe lamotryginy w chorobie afektywnej dwubiegunowej jest związane z mechanizmem antyglutaminergicznym i neuroprotektynym. Nieznany jest wpływ lamotryginy na procesy sygnalizacji wewnątrzkomórkowej, co stanowi własność głównych leków normotymicznych i konieczne są dalsze badania w tym zakresie.

Farmakokinetyka i farmakodynamika

Lamotrygina wchłania się całkowicie z układu pokarmowego. Pięćdziesiąt pięć procent leku wiąże się z białkami osocza, głównie z albuminami. Szczyt stężenia w osoczu lamotrygina osiąga po 1,4–4,8 godzinach. Okres biologicznego półtrwania leku wynosi około 20–30 godzin przy stosowaniu lamotryginy jako monoterapii. Ulega on podwojeniu w połączeniu z inhibitorami enzymów wątrobowych, takich jak kwas walproinowy oraz obniżeniu o połowę podczas stosowania razem z induktorami enzymów wątrobowych, takich jak karbamazepina (2). Lamotrygina ulega sprzęganiu głównie z glukuronianami i prawie całkowicie ulega wydaleniu z moczem (16).

Objawy niepożądane

W 8 kontrolowanych placebo badaniach lamotryginy u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową objawy niepożądane stosowania lamotryginy najczęściej przejawiały się w postaci: bólów głowy (25%), nudności (14%), infekcji (11%), zawrotów głowy (9%), wysypki skórnej (9%), nadmiernej senności (9%), bólów krzyża (7%), bezsenności (7%), przypadkowych skaleczeń (7%), grypy (6%), biegunki (6%), dyspepsji (6%), wystąpienia epizodu maniakalnego, hipomaniakalnego lub mieszanego (5%), suchości w ustach (5%), poczucia zmęczenia (5%), wymiotów (5%), drżenia (5%) i nieżyty nosa (4%) (6). W tabeli 1 przedstawiono objawy niepożądane występujące przy stosowaniu lamotryginy w zależności od stosowanej dawki leku.

W dawniejszych badaniach dotyczących występowania objawów niepożądanych przy stosowaniu lamotryginy w leczeniu padaczki stwierdzano podwyższone

Tabela 1. Objawy niepożądane występujące przy stosowaniu lamotryginy w zależności od dobowej dawki leku

Objaw niepożądany	Lamotrygina 50 mg	Lamotrygina 200 mg	Lamotrygina 400 mg	Lamotrygina w zmiennej dawce
Ból głowy	28%	18%	21%	29%
Nudności	14%	12%	17%	16%
Infekcja	7%	9%	11%	14%
Poczucie zmęczenia	8%	5%	15%	13%
Senność	7%	6%	11%	12%
Ból	8%	7%	4%	11%
Wysypka	10%	8%	2%	10%
Bezsenność	5%	8%	11%	7%

ryzyko wystąpienia poważnej wysypki skórnej, w tym zespołu Stevensa-Johnsona oraz zespołu Lyella (toksyczna nekroliza naskórka), szczególnie w pierwszym roku prowadzenia terapii (Sullivan). Częstość występowania tych powikłań wynosiła około 0,3% u dorosłych i około 1% u dzieci (18, 29, 30) Wprowadzenie procedury powolnego zwiększania dawek leku zmniejszyło ryzyko wystąpienia takich powikłań do 0,01% u dorosłych, co jest porównywalne do odsetka występującego przy stosowaniu innych leków przeciwpadaczkowych. Ryzyko powstania wysypki skórnej może ulec zwiększeniu również przy łącznym podawaniu lamotryginy z kwasem walproinowym gdyż hamuje on metabolizm lamotryginy i powoduje znaczące wydłużenie jej czasu półtrwania (22).

W badaniach u chorych na padaczkę wykazano, że lamotrygina może działać korzystnie na funkcje poznawcze (7) i w przeciwieństwie do kwasu walproinowego nie powoduje przyrostu masy ciała (3). Na podstawie nielicznych obserwacji dotyczących następstwa pobierania leku przez kobiety ciężarne lamotrygina została zaliczona do grupy umiarkowanego ryzyka leków stosowanych w ciąży (6).

Zalecenia dotyczące dawkowania lamotryginy

Wg zaleceń producenta, lamotrygina stosowana w monoterapii lub jako dodana do leku nie wchodzącego z nim w interakcje, np. węglanem litu, w pierwszych dwóch tygodniach powinna być podawana w dawce 25 mg/dobę, w następnych dwóch tygodniach 50 mg/dobę, w piątym tygodniu 100 mg/dobę i od szóstego tygodnia do 400 mg/dobę. Lamotrygina dodana do leku będącym inhibitorem enzymów wątrobowych, np. kwasu walproinowego powinna być podawana w dawce 12,5 mg/dobę w pierwszych dwóch tygodniach, w 3–4 tygodniu 25 mg/dobę, od piątego tygodnia 50 mg/dobę, a od szóstego tygodnia 100–200 mg/dobę. Lamotrygina dodana do leku będącym induktorem enzymów wątrobowych, np. karbamazepiny, powinna być podana w dawce 50 mg/dobę w pierwszych dwóch

tygodniach, w następnych dwóch tygodniach 100 mg/dobę, w piątym tygodniu 200 mg w dwóch dawkach podzielonych, a od szóstego tygodnia 300–400 mg/dobę (25). Zalecenia te należy raczej traktować jako orientacyjne, ponieważ u wielu chorych istnieje możliwość stopniowego dochodzenia do dawki docelowej w ciągu 2–4 tygodni leczenia.

Podsumowanie

Lamotrygina jako lek przeciwpadaczkowy jest zalecana do stosowania głównie w częściowych napadach padaczkowych, ale jej skuteczność została również udowodniona w zespołach padaczkowych z napadami mieszanymi, uogólnionymi takimi, jak młodzieńcza padaczka miokloniczna i zespół Lennox-Gastauta. Lamotrygina znajduje również zastosowanie w terapii bólów migrenowych, neuralgii nerwu trójdzielnego oraz bolesnych polineuropatii. W ostatnich latach lamotrygina ze względu na wykazane działanie normotymiczne, znalazła zastosowanie w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej. Działanie normotymiczne lamotryginy obejmuje zapobieganie nawrotom depresji i manii, stabilizację szybkiej zmiany faz, natomiast w ostrym epizodzie chorobowym głównie działanie przeciwdepresyjne. Blokowanie przez lamotryginę kanałów jonowych ma znaczenie przede wszystkim dla przeciwpadaczkowego działania leku, natomiast działanie psychotropowe lamotryginy w chorobie afektywnej dwubiegunowej jest prawdopodobnie związane z mechanizmem antyglutaminergicznym i neuroprotektynym. Najważniejszym poważnym objawem niepożądanym lamotryginy jest wysypka skórna, której ryzyko można zmniejszyć przez powolne zwiększanie dawki leku.

Piśmiennictwo

1. Anand A., Oren D.A., Berman R.M.: Lamotrigine treatment of lithium failure in outpatient mania: a double-blind, placebo-controlled trial. Abstract Book, Third International Bipolar Conference, Pittsburgh, 1999, 23.
2. Benedetti M.S.: Enzyme induction and inhibition by new antiepileptic drugs: a review of human studies. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2000, 14, 301–319.
3. Biton V., Mirza W., Montorius G. et al.: Weight change associated with valproate and lamotrigine monotherapy in patient with epilepsy. *Neurology* 2001, 65, 172–177.
4. Bowden C.L., Calabrese J.R., McElroy S.L. et al.: The efficacy of lamotrigine in rapid cycling and non-rapid cycling patients with bipolar disorder. *Biol. Psychiatry* 1999, 45, 953–958.
5. Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003, 60:392–400.
6. Bowden C.L., Asnis G.M., Ginsberg L.D., Bentley B., Leedbetter R., White R.: Safety and tolerability of lamotrigine for bipolar disorder. *Drug Safety* 2004, 27, 173–184.
7. Brodie M.J., Richens A., Yuen A.W.C. et al.: A double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Lancet* 1995, 345, 476–479.
8. Calabrese J.R., Bowden C.L., McElroy S.L.: Spectrum of activity of lamotrigine in treatment-refractory bipolar disorder. *Am. J. Psychiatry* 1999, 156, 1019–1023.

9. Calabrese J.R., Bowden C.L., Sachs G., Ascher J.A., Monaghan E., Rudd G.D.: A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatient with bipolar I depression. *J. Clin. Psychiatry* 1999, 60, 79–88.
10. Calabrese J.R., Suppes T., Bowden C.L.: A double-blind placebo-controlled prophylaxis study of lamotrigine in rapid cycling bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatry* 2000, 61, 841–850.
11. Calabrese J.R., Bowden C.L., Sachs G. et al.: A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J. Clin. Psychiatry* 2003, 64, 1013–1024.
12. D'Andrea G., Granella F., Cadaldini M.: Effectiveness of lamotrigine in the prophylaxis of migraine with aura: an open pilot study. *Cephalgia* 1999, 19, 64–66.
13. Dursun S.M., Deakin J.F.: Augmenting antipsychotic treatment with lamotrigine or topiramate with treatment-resistant schizophrenia: a naturalistic case-series outcome study. *J. Psychopharmacol.* 2001, 15, 297–301.
14. Eisenberg E., Lune Y., Braker C., Daoud D., Ishay A.: Lamotrigine reduces painful diabetic neuropathy. *Neurology* 2001, 57, 505–509.
15. Frye M.A., Ketter T.A., Kimbrell T.A.: A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2000, 20, 607–614.
16. Garnett W.R.: Lamotrigine: pharmacokinetics. *J. Child Neurol.* 1997, 12 (suppl.1), 10–15.
17. Goodwin G.M., Bowden C.L., Calabrese J.R. et al.: A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine maintenance in bipolar I disorder. *J. Clin. Psychiatry* 2004, 65, 432–441.
18. Guberman A.H., Besag F.M., Brodie M.J.: Lamotrigine-associated rash: risk/benefit considerations in adults and children. *Epilepsia* 1999, 40, 985–991.
19. Hart D.E., Riback P., Calder C.S.: Lamotrigine for painful polyneuropathy. Randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group, pilot study. Abstracts, 126th Annual Meeting of the American Neurobiological Association. Chicago, September 30-October 3, 2001.
20. Ichim L., Berk M., Brook S: Lamotrigine compared with lithium in mania: a double-blind randomized controlled trial. *Ann. Clin. Psychiatry* 2000, 12, 5–10.
21. Kaminow L., Schimschock J.R., Hammer A.E., Vuong A. Lamotrigine monotherapy compared with carbamazepine, phenytoin and valproate monotherapy in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2003, 4, 659–666.
22. Kanner A.M., Frey M.: Adding valproate to lamotrigine: a study of their pharmacokinetic interaction. *Neurology* 2000, 55, 588–591.
23. Ketter T., Calabrese J.R.: Stabilization of mood from below versus above baseline in bipolar disorder: A new nomenclature. *J. Clin. Psychiatry* 2002, 63, 146–151.
24. Ketter T., Manji Hussein K., Post R.M.: Potential mechanisms of action of lamotrigine in the treatment of bipolar disorders. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2003, 23, 484–495.
25. Lamictal (lamotrigine) prescribing information. GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC, 2004.
26. Lampl C., Buzath A., Klinger D.: Lamotrigine in the prophylactic treatment of migraine aura: an open pilot study. *Cephalgia* 1999, 19, 58–63.
27. LaRoche S.M., Helmers S.L.: The new antiepileptic drugs: scientific review. *J. Am. Med. Ass.* 2004, 291, 605–614.
28. Lunardi G., Leandri M., Albano C.: Clinical effectiveness of lamotrigine and plasma levels in essential and symptomatic trigeminal neuralgia. *Neurology* 1997, 48, 1714–1717.
29. Matsuo F.: Lamotrigine. *Epilepsia* 1999, 40 (suppl 5), S 30–S 35.
30. Messenheimer J., Mullens E.L., Giorgi L., Young F.: Safety review of adult clinical trial experience with lamotrigine. *Drug Safety* 1998, 18, 281–296.
31. Motte J., Trevathan E., Arvidsson J.F. et al.: Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. Lamictal Lennox-Gastaut Study Group. *N. Eng. J. Med.* 1997, 337, 1807–1812.

32. Normann C., Hummel B., Scharer L.O., Horn M., Grunze H., Walden J.: Lamotrigine as adjunct to paroxetine in acute depression: A placebo-controlled, double-blind study. *J. Clin. Psychiatry* 2000, 63, 337–344.
33. Passmore M.J., Garnham J., Duffy A. et al.: Phenotypic spectra of bipolar disorder in responders to lithium versus lamotrigine. *Bipolar Disord.* 2003, 5, 110–114.
34. Sullivan J.R., Shear N.H.: The drug hypersensitivity syndrome: what is the pathogenesis? *Arch. Dermatol.* 2001, 137, 357–364.
35. Tiihonen J., Hallikainen T., Ryyanen O.P. et al.: Lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia: a randomized placebo-controlled crossover trial. *Biol. Psychiatry* 2003, 54, 1241–1248.
36. Wheller D.: Lamotrigine: A potential preventative therapy for difficult to treat migraine. *CNS News Special Report.* August 2001.