

DÁVKOVÁNÍ LAMOTRIGINU

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.

Psychiatrická klinika LF a FN Brno

Lamotrigin je nové antiepileptikum, které si již našlo svoje místo v psychiatrii. Jeho základní indikací je bipolární porucha (s výjimkou mánie), je však zkoušen i v jiných indikacích, např. jako augmentace u farmakorezistentní deprese a schizofrenní poruchy. Lamotrigin je nadějný preparát vzhledem ke svému mechanismu účinku a profilu vedlejších účinků. V současné době je již vyráběn řadou generických firem pod různými názvy. Zatím však není zcela objasněno optimální účinné dávkování. Převaha otevřených a kontrolovaných studií naznačuje, že by dávka neměla být po vytitrování nižší než 200 mg. Je uveden přehled studií, které toto dokumentují.

Klíčová slova: lamotrigin, účinná dávka, bipolární porucha, unipolární deprese, schizofrenie.

DOSAGE OF LAMOTRIGINE

Lamotrigine, a new antiepileptic drug, is also a well-established drug in psychiatry. Its main indication is the bipolar disorder, but lamotrigine has been tried in other indications as well, for example as an augmentation in both pharmacoresistant depressive and schizophrenic disorders. Lamotrigine is a promising drug due to its mechanism of action and profile of side effects. Nowadays, lamotrigine is supplied under various trade names by many generic pharmaceutical companies. However, so far the optimal effective dose is not entirely clear. Most of the open and controlled studies have shown that the daily dose after the titration should not be lower than 200 mg. The survey of studies confirming this fact is discussed.

Key words: lamotrigine, effective dose, bipolar disorder, unipolar depression, schizophrenia.

Psychiat. pro Praxi; 2007; 3: 141–142

Lamotrigin (ltg) je často označován jako anti-epileptikum 3. generace převážně s antiglutamatergním působením. Byl uveden do epileptologie v 90. letech. Je užíván již druhou dekádu u generalizovaných a parciálních záchvatů. Při jeho aplikaci u nemocných s epilepsií bylo pozorováno zlepšení nálady a pozitivní psychotropní účinky (zlepšení pozornosti, sociálních interakcí, kvality života) (30). Ltg kromě inhibice napěťových natriových kanálů inhibuje excitační aminokyseliny a je antagonistou kalcia. Dále blokuje serotoninové receptory typu 5-HT₃ a může potencovat dopaminergní transmissi (25, 35).

Tyto zkušenosti vedly k tomu, že začal být zkoušen i u bipolární poruchy. K důvodům, proč hledáme nové přístupy v léčbě bipolární poruchy, patří nepochybně farmakorezistence ke stávající léčbě a potřeba ovlivnit širší spektrum tohoto onemocnění (rychlí cykléři, smíšené fáze). Dále nám chybí lék s výraznějším antidepresivním účinkem, který by byl dobře tolerován a byl bezpečný u většiny nemocných, například i u žen v produktivním věku.

Ltg si postupně získává svoji pozici v psychiatrii. V současné době je registrován pro léčbu bipolární deprese a v udržovací léčbě bipolární poruchy. Kromě registrované indikace je ltg zkoušen u dalších psychických poruch, avšak důkazy pro tyto indikace podpořené metodicky dobře postavenými studiemi zatím chybí. Řada generických firem ho nyní vyrábí pod různými názvy.

Dosud není zcela ujasněna otázka dávkování ltg. Psychiatrii v podmínkách klinické praxe často užívají malé dávky ltg, zřejmě z ekonomických důvodů a ve snaze vyhnout se časově náročnému titrování.

DÁVKOVÁNÍ LAMOTRIGINU U JEDNOTLIVÝCH PSYCHICKÝCH PORUCH

Bipolární porucha – otevřené studie

Již první otevřené studie naznačovaly účinnost ltg v léčbě rezistentní bipolární deprese (4, 31). U další problematické podskupiny nemocných, u rychlých cyklérů, byl ltg stejně účinný jako lithium (34). Dále byl popsán efekt u rychlých cyklérů refrakterních na lithium (4, 15, 18) nebo nemocných s bipolární poruchou nereagujících na stabilizátory nálady (32).

Bowden se spoluautory zkoumal účinnost ltg u rychlých cyklérů a klasicky probíhající bipolární poruchy v monoterapii i v kombinaci s valproátem nebo karbamazepinem ve 24týdenní studii u 60 nemocných. Dávky ltg v monoterapii byly v 100–200 mg denně s možností zvýšit dávku až na 500 mg denně. Při kombinaci s valproátem byly povoleny vzhledem k farmakokinetické interakci maximální dávky 200 mg, naopak v kombinaci s karbamazepinem až 700 mg denně. U augmentace stabilizátorů nálady ze skupiny antiepileptik nutno zohledňovat farmakokinetickou interakci. Při podávání valproátu je nutné redukovat dávky ltg na polovinu a v případě karbamazepinu zvýšit dávky ltg dvakrát. Lithium neovlivňuje metabolismus ltg a ltg neovlivňuje hladinu současně podávaných antidepresiv a antipsychotik (14). Dobrý efekt byl zaznamenán zvláště u rychlých cyklérů, ne u mánie. Spektrum zařazených nemocných bylo široké (pacienti s depresivní, manickou nebo smíšenou epizodou) (4).

Calabrese se spolupracovníky realizoval podobnou studii jako byla předchozí, avšak trvání studie bylo delší (48 týdnů), a počet nemocných vyšší (n = 75). Ltg byl opět použit jako monoterapie i v kombinaci a začlenění byli nemocní s různými fázemi bipo-

lární poruchy. Dávkování se řídilo stejnými pravidly a opět byl udáván dobrý efekt (7).

Posléze v malé studii Suppes se spolupracovníky u 17 nemocných s bipolární poruchou, nereagujících na stabilizátory nálady, přidával ltg v dávkách v rozmezí dávka 50–600 mg. Konečná průměrná dávka byla 187 mg a u 65 % léčených byl zaznamenán dobrý efekt (32).

Tyto studie byly podkladem pro provedení kontrolovaných studií a již z těchto vyplývá, že dávky by se měly pohybovat ve vyšším rozmezí, tj. nad dávkou 100 mg denně.

Bipolární deprese – dvojité slepé studie

Dvojité slepá, 7týdenní, placebem kontrolovaná studie srovnávala 2 fixní dávky ltg, 50 a 200 mg denně u 195 nemocných s bipolární depresí typu I. Dávky 200 mg denně byly od třetího týdne účinnější než placebo ve všech, dávky 50 mg denně byly účinnější než placebo pouze v některých položkách použitých hodnotících škál. Autoři uzavírají, že účinnost ltg je závislá na dávce. Procento přesmyků na ltg se nelišilo od placeba (8).

V další placebem kontrolované 6týdenní zkřížené studii byl ltg podáván v průměrné dávce 274 mg a gabapentin v dávce 3987 mg denně. Ltg byl účinný u 51 %, gabapentin u 28 % a placebo u 21 % léčených (17).

Profylaxe – dvojité slepé studie Profylaxe u rychle cyklujících nemocných

Ve dvojité slepé placebem kontrolované studii u rychlých cyklérů bylo randomizováno 182/324 nemocných. Primárním výstupem byl čas do intervence pro zhoršení psychického stavu. Ltg byl lepší než

placebo, i když ne signifikantně. Medián setrvání ve studii bez intervence byl na ltg 14 týdnů, na placebo 8 týdnů ($p = 0,036$). Na ltg nerelabovalo do 6 měsíců 41 % léčených, na placebo 26 %. Lepší výsledky byly pozorovány u bipolární poruchy typu II (pouze výskyt hypománií, ne mánií) než typu I. Dávky ltg se pohybovaly v rozmezí 100–500 mg, průměrná dávka byla 287 mg (9).

Profylaxe u nemocných s recentní depresivní a (hypo)manickou epizodou

Nejrelevantnější pro důkaz profylaktické účinnosti ltg jsou dvě velké mezinárodní placebem kontrolované 18měsíční studie s ltg a lithiem v udržovací léčbě bipolární poruchy. Metodika těchto studií splňuje náročná kritéria požadovaná pro design studií hodnotících účinnost udržovací léčby. Nemocní byli nejprve otevřeni v průběhu několika týdnů stabilizování na ltg s tím, že postupně byla vysazována předchozí medikace a titrována dávka ltg. Teprve poté byli nemocní randomizačně přiděleni na léčbu ltg lithiem nebo placebem.

Do první studie byli zařazeni nemocní s recentní depresivní epizodou. Ltg byl významně lepší v prevenci depresivní epizody, lithium u manické epizody. Dávkování ltg bylo fixní, tj. 50, 200 a 400 mg denně. Signifikantně účinnější byla denní dávka 200 mg ltg, dávky 50 nebo 400 mg nebyly signifikantně odlišné od placeba (10).

U 175 nemocných s recentní manickou nebo hypomanickou epizodou byla možnost dávku ltg individualizovat v rozmezí 100–400 mg denně. Obě aktivní látky, tj. lithium a ltg, byly úspěšnější než placebo v rekurenci jakékoliv epizody, lithium bylo opět lepší v prevenci manických epizod a ltg depresivních epizod (5).

Unipolární deprese – otevřené studie

Důvodem studií v této indikaci je augmentace účinku u farmakorezistentních depresí a urychlení nástupu účinku. U farmakorezistentních depresí je jako augmentace nejčastěji doporučováno na základě kontrolovaných studií lithium, i když v našich podmínkách se neužívá příliš často.

Několik otevřených studií staršího data podporuje účinnost ltg v této indikaci (16, 23). Z novějších 8týdenní otevřená studie srovnávala lithium a ltg jako přidatnou terapii u 40 nemocných s rezistentní depresí. Většina byla rezistentní na augmentaci antipsychotiky, kombinaci antidepresiv a elektrokonvulzivní léčbu. Ltg vedl k redukci celkového skóre Hamiltonovy škály pro depresi stejně jako lithium. Pacienti na lithiu vykazovali rychlejší odpověď na léčbu, zatímco ltg byl lépe snášen. Dle celkového klinického dojmu (CGI) 50 % na ltg a 20 % na lithiu bylo hodnoceno jako velmi zlepšeno, ale pouze 2 pacienti na ltg a 1 na lithiu splňovali kritéria remise.

Toto sdělení bylo publikováno pouze jako abstrakt a dávky nejsou uvedeny (29).

V další otevřené 12týdenní studii u rezistentních depresí byl ltg přidán 16 pacientům na venlafaxinu, mirtazapinu a sertralinu. Průměrná dávka ltg byla 87 mg. Na konci studie bylo 10/16 (62 %) mírně a 4/16 (25 %) výrazně zlepšeno, u 2/16 nebyla pozorována změna stavu (2).

Unipolární deprese – dvojité slepé studie

U 437 nemocných s depresivní poruchou byl srovnáván ltg v dávce 200 mg denně s desipraminem v dávce 200 mg denně. Abstrakt studie udává, že po 8 týdnech léčby byly obě aktivní látky signifikantně účinnější než placebo dle použitých hodnotících škál (Hamiltonova škála pro depresi – HAMD a CGI) (24).

Malá dvojité slepá kontrolovaná studie srovnávala ltg s placebem a gabapentinem u rezistentní deprese unipolární i bipolární (17). Tato studie již byla zmíněna u kontrolovaných studií u bipolární deprese. Vzhledem k malým číslům bylo pouze konstatováno, že bipolární deprese reagovaly lépe.

V další studii byla srovnávána augmentace paroxetinu ltg vůči placebu u 40 nemocných. Ltg byl vytitrován do dávky 200 mg a pak podáván po 9 týdnů. Nebyl pozorován žádný rozdíl v ovlivnění celkového skóre HAMD mezi srovnávanou terapií, ale augmentace ltg lépe a dříve ovlivnila některé základní příznaky deprese, tj. depresivní náladu, pocity viny, nezáměr a závažnost onemocnění dle CGI. Nebyla zaznamenána farmakokinetická interakce. Autoři došli k závěru, že ltg může urychlit nástup účinku při podávání v kombinaci s antidepresivy (26).

V kontrolované studii 23 depresivních nemocných (unipolární deprese nebo bipolární deprese typu II) s rezistencí na léčbu minimálně jedním antidepresivem bylo léčeno fluoxetinem v dávce 20 mg denně a k tomu byl přidán randomizovaně ltg nebo placebo po dobu 6 týdnů. Dávka byla postupně vytitrována z 25 mg na 100 mg denně. Augmentace ltg byla signifikantně lepší dle CGI, ale ne ve škálách použitých pro hodnocení deprese (HAMD a škála Montgomeryho a Asbergové – MADRS), což byly primární výstupy studie. Autoři se nicméně domnívají, že ltg by mohl hrát roli v léčbě rezistentní deprese (3).

Schizofrenní porucha – otevřené studie

V současné době se předpokládá, že na rozvoji schizofrenní poruchy se podílí také glutamatergní hypofunkce, zejména hypofunkce NMDA (N-metyl-D-aspartát) podtypu glutamatergních receptorů. Ltg by mohl kompenzovat hypofunkční stav těchto receptorů.

Čtyři, respektive pět studií udávalo redukci symptomatologie po přidání ltg ke klopazinu u nemocných s farmakorezistentní schizofrenií (12, 13, 27, 21, 19).

V malé sérii šesti nemocných s částečnou reakcí na klopazin byl efekt klopazinu po dobu 24 týdnů augmentován ltg. Byla pozorována signifikantní redukce příznaků. Tato studie byla posléze rozšířena a výsledky byly identické (12, 13). Saba publikoval podobné výsledky po 12 týdnech léčby (27). Kolivakis se spoluautory (21) v otevřené studii sledoval augmentaci ltg u 10 ambulantních nemocných, kteří dostatečně nereagovali na léčbu dlouhodobě účinným risperidonom a klopazinem. Průměrná dávka ltg byla 232 mg denně (25–400 mg) a byla podávána v průměru po 132 týdnů (30–220 týdnů), aniž došlo k relapsu. Léčba byla dobře tolerována, nebyly pozorovány žádné závažné vedlejší účinky. Žádný nemocný se významně nezhoršil, 6/10 se zlepšilo v průměru o 1,5 bodu v celkové závažnosti onemocnění dle CGI. U 2/10 bylo pozorováno významné snížení PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale – škála pozitivní a negativní symptomatologie), v průměru došlo ke snížení celkového skóre z 77 na 64. Autoři uzavírají, že jejich data jsou konzistentní s údaji Dursuna a spoluautorů a augmentace risperidonu, haloperidolu nebo klopazinu ltg vede ke zlepšení včetně prvních epizod. Doporučují provedení kontrolovaných studií (21). Heck se spoluautory popisuje sérii 6 případů nemocných s přetrvávající závažnou psychotickou symptomatologií, u kterých byla po 24 týdnů provedena augmentace klopazinu ltg. 3/6 pacientů dokončili studii, 2/6 vysadili kvůli vedlejším účinkům (agitovanost a sedace). Průměrná maximální dávka ltg byla 117 mg denně, průměrné sérové hladiny ltg 1,8 mg/l. Průměrné hladiny klopazinu se nesignifikantně snížily (z 400 na 328 mikrogramů/l) v průběhu léčby. U žádného nedošlo k větší než 20 % redukci PANSS. U léčených, kteří dokončili studii, došlo k nesignifikantnímu snížení celkového skóre PANSS z 83 na 77 (19).

Schizofrenní porucha – dvojité slepé studie

V současné době již byly publikovány tři kontrolované studie poukazující na účinnost augmentace ltg u farmakorezistentních schizofrenií (1, 22, 33).

Tiihonen se spoluautory ve dvojité slepé placebem kontrolované 14týdenní zkřížené studii ($n = 35$) augmentoval klopazin ltg v dávce 200 mg denně. Kombinace aktivních látek byla signifikantně lepší než kombinace s placebem v ovlivnění pozitivních a obecných příznaků dle PANSS. Hladiny klopazinu se významně nezměnily, hladiny ltg se zvýšily (33).

V placebem kontrolované 10týdenní studii byla konvenční nebo atypická antipsychotika augmentována ltg u 38 farmakorezistentních nemocných. Dávky

ltg byly titrovány do 400 mg denně. Aktivní kombinace signifikantně redukovala pozitivní a obecné příznaky dle PANSS. Nebyl zjištěn signifikantní rozdíl mezi přidáním k typickým a atypickým antipsychotikům (22).

Akhondzadeh a kolektiv srovnával v 8týdenní studii augmentaci ($n = 36$) risperidonu (6 mg) ltg v dávce 150 mg denně s placebem. Jednalo se o chronické nemocné se schizofrenní poruchou s kognitivním deficitem (pozornost). Kombinace aktivních látek signifikantně zlepšila negativní a obecné příznaky a celkové skóre PANSS a také pozornost (1).

Snášenlivost

Údaje z 8 velkých placebem kontrolovaných studií, které zahrnují téměř 1800 pacientů v různých fázích bipolární poruchy, léčených průměrnou dávkou ltg 146 mg denně, ukazují, že nejčastější vedlejší účinek byly bolesti hlavy, jinak ltg nevedl k destabilizaci onemocnění (výskyt přesmyků do mánie respektive hypománie se nelišil v průměru od placeba) a vysazení pro nežádoucí účinky se vyskytovalo minimálně. Incidence závažného rashe byla 0,1 % (6). Dostupné údaje ukazují, že tento vedlejší účinek souvisí hlavně s rychlostí titrace.

Z hlediska dlouhodobého podávání se dostávají do popředí zájmu jiné aspekty snášenlivosti, jako je např. ovlivnění kognice a vliv na reprodukční schopnosti. Kognitivní porucha se nachází napříč diagnóza-

mi a je vnímána jako významná komponenta komplikující přes dobrou prognózu zapojení do života, zvláště v podmínkách dnešní kompetitivně a na úspěch orientované společnosti. Některé studie naznačují, že ltg nenarušuje kognici a naopak ji může i zlepšovat (20). Také se ukazuje na základě registru těhotných žen, že ltg je relativně bezpečný z hlediska teratogenity (28).

K výhodám ltg patří, že nevede ke kognitivní alteraci a přírůstku na hmotnosti, nejsou zaznamenány nežádoucí sexuální účinky, není nutné monitorování hladin a je bezpečný z hlediska reprodukce. K nevýhodám patří omezená účinnost u mánie, nutnost titrace a relativně nesnadné rozlišení mezi benigním a závažným exantémem.

Dalším důležitým aspektem je compliance. Po vytitrování dávky je výhodné podávání jedné tablety a 200 mg denně, protože je známo, že compliance při dlouhodobém podávání je pozitivně ovlivněna kromě jiného i jednoduchostí režimu (11). 200 mg tableta lamotriginu se v současné době připravuje v rámci schvalovacího řízení EU a její uvedení na trh bychom mohli očekávat v průběhu příštího roku.

Shrnutí a závěry

Z uvedeného vyplývá, že podávání ltg má v řady psychických poruch svoje teoretické i praktické zdůvodnění. Pokud se týká dávek, v kontrolovaných studiích u základních indikací byly úspěšné dávky

minimálně 100 mg, převážně však vyšší. Zřejmě pod určitým komerčním tlakem je ltg podáván v psychiatrické praxi v dávkování, jehož účinnost není prokázána. Často přicházejí k hospitalizaci nemocní s přídatnou léčbou ltg v dávkách 25–100 mg, což nás nutí k zamyšlení o účelnosti a účinnosti tohoto postupu. Důvodem užívání malých dávek je zřejmě snaha vyhnout se časově náročné titraci a důvody finanční.

Pokud bychom se pokusili definovat současně postavení ltg v psychiatrii, nepochybně je možné konstatovat, že ltg je stabilizátor nálady s antidepresivním účinkem. Je vhodným lékem první volby u dosud neléčené bipolární deprese mírné až středně těžké (nutnost titrace), v kombinaci u těžké, psychotické a nebo rezistentní bipolární deprese. Dále je ltg indikován v monoterapii u profylaxe bipolární poruchy typu II nebo v kombinaci s lithiem u bipolární poruchy typu I. Je také lékem volby u rychlých cyklérů.

*Podporováno výzkumným záměrem
MSMT 0021622404*

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.
Psychiatrická klinika LF a FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
e-mail: eceska@med.muni.cz

Literatura

- Akhondzadeh S, Mackinejad K, Ahmadi-Abhari SA, Alem ZM. Does the addition of lamotrigine to risperidone improve psychotic symptoms and cognitive impairments in chronic schizophrenia? *Therapy* 2005; 2: 399–406.
- Baloesu A, Grigorescu G, Gheorghe MD. Lamotrigine in the treatment of resistant depression. *Eur Psychiatry* 2006; 21: S154.
- Barbora L, Berk M, Vorster M. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of augmentation with lamotrigine or placebo in patients concomitantly treated with fluoxetine for resistant major depressive episode. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 403–407.
- Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL et al. The efficacy of lamotrigine in rapid cycling and non-rapid cycling patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 953–958.
- 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.
- Bowden CL, Asnis GM, Gingsberg LD et al. Safety and tolerability of lamotrigine for bipolar disorder. *Drug Saf* 2004; 27: 173–184.
- Calabrese JR, Bowden CL, McElroy SL et al. Spectrum of activity of lamotrigine in treatment-refractory bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1019–1023.
- Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS et al. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 79–88.
- Calabrese JR, Suppes T, Bowden CL et al. A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 841–850.
- Calabrese JR, Suppes T, Bowden CL 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.
- Češková E, Pálenský V, Skotáková S. Současné možnosti farmakoterapie deprese. *Čes. a slov. Psychiatry* 2004; 100: 148–152.
- Dursun SM, McIntosh D, Milliken H. Clozapine plus lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia (letter). *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 950.
- Dursun SM, Deakin JF. Augmenting antipsychotic treatment with lamotrigine or topiramate in patients with treatment-resistant schizophrenia: a naturalistic case-series outcome study. *J Psychopharmacol* 2001; 15: 297–301.
- Edelbroek PM, Segers JP, Gilijsen KGPM, et al. Population pharmacokinetic of lamotrigine to evaluate interaction with concomitant antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1996; 37 (suppl. 4): 64.
- Fatemi SH, Rapport DJ, Calabrese JR et al. Lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 522–527.
- Fornaro P, Cultera S, Lunardi G et al. Clinical effects and plasma levels of lamotrigine in depressed outpatients: preliminary results from an open trial (abstract). *Biol Psychiatry* 1997; 42 (suppl 1): 41S.
- Frye MA, Ketter TA, Kimbrell TA et al. A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 607–614.
- Hamer RM, Simpson PM. The efficacy of lamotrigine in rapid cycling and non-rapid cycling patients with bipolar disorder (letter). *Biol Psychiatry* 1999; 46: 1711–1712.
- Heck AH, deGroot IW, van Harten PN. Addition of lamotrigine to clozapine in in-patients with chronic psychosis (letter). *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1333.
- Khan A, Ginsberg LD, Asnis GM et al. Effect of lamotrigine on cognitive complaints in patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1483–1490.
- Kolivas TT, Beaclair L, Margoless HC, Chouinard G. Long-term lamotrigine adjunctive antipsychotic monotherapy in schizophrenia: further evidence. *Can J Psychiatry* 2004; 49: 280.
- Kremer I, Vass A, Gorelik I et al. Placebo-controlled trial of lamotrigine added to conventional and atypical antipsychotics in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 441–446.
- Kusumakar V, Yatham LN. An open study of lamotrigine in refractory bipolar depression. *Psychiatry Res* 1997; 72: 145–148.
- Londborg P, Cutler N, Cunningham L et al. Lamotrigine in the treatment of unipolar depression. Presented at the 152nd annual meeting of the APA May 15–20, 1999; Washington DC.
- Meldrum BD. Update on the mechanism of action of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1996; 37 (suppl 6): S4–S11.
- Normann C, Hummel B, Schäfer LO et al. Lamotrigine as adjunct to paroxetine in acute depression: a placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 337–344.
- Saba G, Dumortier G, Kalalou K et al. Lamotrigine-clozapine combination in refractory schizophrenia: three cases (letter). *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14: 86.
- Zabere A., Dam M, A-Rogvi-Hansen B et al. Epilepsy and pregnancy: lamotrigine as main drug used. *Acta Neurol Scand* 2004; 109: 9–13.
- Schindler F, Angheliescu I. The LILA-Study: An observational study comparing the efficacy of lithium vs lamotrigine as an augmentation strategy for treatment-resistant depression (TRD). *Biol Psychiatry* 2004; 55: S40.
- Smith D, Chadwick D, Baker G. et al. Seizure severity and the duality of life. *Epilepsia* 1993; 34 (suppl 5): S31–S35.
- Sporn J, Sachs G. The anticonvulsant lamotrigine in treatment-resistant manic-depressive illness. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 185–189.
- Suppes T, Brown SE, McElroy S et al. Lamotrigine for the treatment of bipolar disorder: a clinical case series. *J Affective Disorders* 1999; 53: 95–98.
- Tiihonen J, Hallikainen T, Ryyänä O-P et al. Lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia: a randomized placebo-controlled crossover trial. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 1241–1248.
- Walden J, Schaefer L, Schloesser S, Grunze H. An open longitudinal study of patients with bipolar rapid cycling treated with lithium or lamotrigine for mood stabilization. *Bipolar Disorders* 2000; 2: 336–339.
- Xie X, Hagan RM. Cellular and molecular actions of lamotrigine: possible mechanisms of efficacy in bipolar disorder. *Neuropsychobiology* 1998; 38: 119–130.