

# POUŽITÍ LAMOTRIGINU V LÉČBĚ PSYCHICKÝCH PORUCH

doc. MUDr. Ján Praško, CSc.<sup>1,3,5</sup>, MUDr. Erik Herman<sup>2,4,6</sup>, MUDr. Pavel Doubek<sup>2</sup>, doc. MUDr. Jiří Hovorka<sup>6</sup>, CSc.  
MUDr. Hana Prašková<sup>2,7</sup>

<sup>1</sup>Psychiatrické centrum Praha

<sup>2</sup>1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

<sup>3</sup>3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

<sup>4</sup>Psychiatrická ambulance Praha

<sup>5</sup>Centrum neuropsychiatrických studií, Praha

<sup>6</sup>Nemocnice na Františku, Neurologické oddělení, Praha

<sup>7</sup>Denní sanatorium Horní Palata, Praha

Lamotrigin je antikonvulzivum s dobrou účinností a bezpečností podávání při léčbě epilepsie. Nyní se objevují důkazy o jeho užitečnosti při léčbě bipolární poruchy, rezistentní deprese, bipolární poruchy s rychlými cykly a při udržování a profylaxi bipolární poruchy. Nedávné práce naznačují, že lamotrigin může být také účinnou léčebnou možností pro léčbu hraniční poruchy osobnosti, která se často vyskytuje s bipolární poruchou komorbidně, může mít také roli ve snižování chronické bolesti a při léčbě schizoafektivní poruchy.

**Klíčová slova:** lamotrigin, bipolární porucha, hraniční porucha osobnosti, schizoafektivní porucha, rezistentní deprese.

## USING OF LAMOTRIGINE IN THE TREATMENT OF PSYCHICAL DISORDERS

Lamotrigine is an anticonvulsant drug with good efficacy and safety in the treatment of epilepsy. There is now substantial evidence that lamotrigine is also useful in treating bipolar disorder, resistant depression, rapid cycling bipolar disorder and in the maintenance phase or prophylaxis of bipolar disorder. Recent reports suggesting that lamotrigine can be also an effective possibility for treatment in borderline personality disorder, a common comorbid personality disorder in bipolar patients, have possible role in reducing chronic pain and treating schizoaffective disorder.

**Key words:** lamotrigine, bipolar disorder, borderline personality disorder, schizoaffective disorder, resistant depression.

Psychiat. pro Praxi; 2006; 5: 229–234

## Úvod

Psychotropní účinky antiepileptik nejsou dosud v psychiatrii plně doceněny. Jedním z léků, který tuto éru otevírá, je lamotrigin. Lamotrigin patří mezi antiepileptika III. generace (76). Počátečním předpokladem pro to, že byl lamotrigin klasifikován jako antikonvulzivum, byla jeho inhibice dihydrofolat reduktázy. Tato inhibice vede ke snížení aktivity folátu, což je důležité pro antiepileptický účinek. Přesto, že míra této inhibice je mírná, antikonvulzivní účinky jsou významné. V průběhu testování lamotriginu v antiepileptické indikaci se zjistilo, že u pacientů se objevuje také stabilizující účinek na afektivitu (40, 72). Pacienti udávali zlepšení nálady, vyšší míru spokojenosti, sebevědomí a dále měli pocit lepší kontroly nad svým životem. Tato zlepšení přitom nekorelovala se změnou frekvence záchvatů, a nespojila se tedy úplně s antiepileptickým efektem (72).

## Mechanismus účinků lamotriginu

Lamotrigin (3,5-diamino-6-[2,3-dichlorophenyl]-as-triazin;  $C_9H_7N_5Cl_2$ ) je antiepileptikum, které není chemicky příbuzné ani k induktorům jaterních enzymů, jako je karbamazepin, ani k enzymovému inhibitoru valproátu. Je derivátem denyltriazinu (47).

Lamotrigin inhibuje redukci dihydrofolatu na tetrahydrofolat přes inhibici dihydrofolat reduktázy. To vede k inhibici nukleové kyseliny a syntézy proteinů, druhotně pak ke změně struktury neuronu a terciárně ke změně nálady. Ovšem korelace mezi inhibicí produkce kyseliny listové a antiepileptickou aktivitou je nízká, stejně jako strukturální aktivita k 5-HT<sub>2</sub> receptorům. Nízká inhibiční účinnost je popsána také u 5-HT<sub>3</sub> receptoru. Poté, co bylo postulováno, že receptor pro N-methyl-D-aspartat (MDMA) může hrát roli v etiologii deprese (56), byl lamotrigin zkoumán jako potenciální NMDA antagonist v krysích kortikálních řezech. Žádný vztah k NMDA indukované depolarizaci nebo jiné NMDA-spojené aktivitě však zjištěn nebyl (34).

Mechanismus psychotropního účinku lamotriginu není tedy jasný. Předpokládá se, že je přece jen nějak spojený s antiepileptickou aktivitou. Tato aktivita je podobná aktivitě karbamazepinu a phenytoinu (54). Jde o blokádu presynaptických sodíkových napětově vázaných kanálů (14, 49). Inhibice je nejvyšší u paroxysmálně depolarizovaných (rychle palčících) neuronů. To je důležité, protože paroxysmální výboje vedou k neuronálnímu, fyzikálně nebo chemicky indukovanému kindlingu, který je prav-

děpodobným mechanismem indukce a propagace kortikální záchvatové aktivity (4) a je pokládán za příčinu jak epileptických záchvatů, tak bipolární poruchy (84). Jsou také důkazy pro antagonistickou funkci lamotriginu na Ca<sup>2+</sup> kanály v kortikálních neuronech CA1/CA3 oblastí hipokampálních řezů u morčat (27, 73) a pro inhibici přechodného K<sup>+</sup> výdeje v hipokampu (32). Presynaptický inhibiční efekt lamotriginu na Na<sup>+</sup> kanálech, Ca<sup>2+</sup> kanálech a K<sup>+</sup> kanálech vede k poklesu výdeje excitatorní aminokyseliny glutamátu. Dochází ke stabilizaci presynaptické membrány (49). Antiglutamatergní účinek může částečně souviset s nálezy stabilizace nálady (11, 26, 59) a neuroprotektivními vlastnostmi (28). Navíc výdej postsynaptických akčních potenciálů byl zkoumán pomocí celobuněčné patch-clamp techniky. Touto metodou byly zjištěny spontánní klidové mikropotenciály, které jsou nezávislé na evokovaných akčních potenciálech (24). To je v souladu s dřívějšími zprávami o tonickém presynaptickém neurotransmiterovém výdeji v kultuře krysích kortikálních neuronů (54). Zdá se, že tato vyrovnaná mikroaktivita moduluje záchvatovité vlnovité výboje, které mohou být základem epileptiformní aktivity (18). Tato modulace může také ovlivňovat afektivní instabilitu, i když

jasnější data pro potvrzení tohoto účinku zatím nejsou k dispozici.

### Farmakokinetika

Lamotrigin se rychle a dobře vstřebává z gastrointestinálního traktu a absorpce se snižuje při vyšších dávkách. Biologická dostupnost je vysoká (98 %). Z 55 % se váže na bílkoviny.  $T_{max}$  dosahuje za 2–3 hodiny po perorálním podání. Farmakokinetika je lineární (27).

### Dávkování

Doporučené titrační schéma pro lamotrigin, pokud se přidává k valproátu u pacientů starších než 12 let, začíná na 25 mg pro prvních 14 dnů, zvyšuje se o 25 mg za 14 dnů a pak se zvyšuje o 25–50 mg každé 1–2 týdny až k dosažení dávky 100–400 mg na den v jedné nebo dvou rozdělených dávkách. Titrace přídatného lamotriginu k induktoru enzymu začíná 50 mg na den po dobu 14 dnů, pak se zvyšuje na 100 mg na den (v rozdělených dávkách) na dalších 14 dnů k cílové dávce 300–500 mg na den. Pro monoterapii lamotriginu u poruch nálady je rozumná titrace mezi těmito dvěma schématy, přesněji: 25 mg na den na dva týdny, pak 50 mg na den na další 2 týdny, zvýšení na 75–100 mg na den s cílovou dávkou 200 mg na den.

Minimalizace rizika potenciálního vzniku závažného rashe je možná nasazováním lamotriginu v polovičním než uvedeném dávkování, například u pacientů s kožní chorobou. Je-li současně podáván valproát, je nutné vzhledem k farmakokinetickým interakcím snížit dávku lamotriginu na polovinu. Pokud je současně podáván karbamazepin, je nutné dávku lamotriginu zdvojnásobit.

### Nežádoucí účinky a komplikace

Podobně jako u jiných antiepileptik III. generace je lamotrigin vesměs dobře snášen. Může být však nečekaně zatížen výskytem závažných, byť zřídka se vyskytujících komplikací: kožním exantémem až Stevensonovým-Johnsonovým syndromem a určitou teratogenitou (76). Mezi běžné nežádoucí účinky u pacientů léčených pro epilepsii patří závratě, bolesti hlavy, sucho v ústech, somnolence a únavnost, rozmazané vidění a diplopie, nauzea a ataxie (52, 68). V kontrolovaných studiích s monoterapií u pacientů s poruchami nálady se objevily bolesti hlavy, změny ve spánkových návycích, nauzea a zvracení (2). I když prevalence rashe po lamotriginu u randomizovaných kontrolovaných studií nepřekračovala výskyt u placebo, rash je pokládán za vedlejší účinek, který nejvíce komplikuje klinické užití léků. V otevřených a placebem kontrolovaných studiích zahrnujících 3501 pacientů s epilepsií („Lamictal“ 2002) se rash objevil u 10 % pacientů léčených lamotriginem

a u placebo u 5 % pacientů. Rash vedl k přerušení podávání medikace u 3,8 % a k hospitalizaci u 0,3 % pacientů léčených lamotriginem. Tyto zprávy mluví o Stevens-Johnsonovu syndromu a toxické epidermální nekrolýze. Riziko rashe se zvyšuje, když je s lamotriginem podáván valproát, nebo když se překračují počáteční doporučené dávky léků a eskalace dávky je rychlejší. Vzácnou, ale vážnou komplikací je Stevens-Johnsonův syndrom (75). V klinických studiích pacientů s epilepsií byla původní incidence vzniku závažného rashe přibližně 0,3 % u dospělých osob a přibližně 1 % u léčených dětí. S následným zavedením pozvolného titračního schématu se riziko vzniku závažného rashe snížilo na 0,01 % u dospělých osob, což je srovnatelné s rizikem při léčbě ostatními antikonvulzivy (10). Vážný lamotriginový rash je obvykle splyvající s prominentním postižením tváře a krku. Rash může tmavnout nebo mít purpurový nebo hemoragický vzhled. Je doprovázen horečkami, slabostí, faryngitidou, anorexií a lymfadenopatií (33). Rash se může objevit kdykoli v průběhu léčby lamotriginem, je však pravděpodobnější, že se objeví v počátku léčby. Riziko je rovněž vyšší, pokud je podáván v kombinaci s valproátem. Pokud je lamotrigin předepsán, má být pacient informován o možnosti vzniku rashe a má být instruován sdělit ihned lékaři případné první projevy kožní reakce. Většinou jde o makulopapulární exantém, často generalizovaný a svědící, objevující se především v prvních 8 týdnech léčby. Častěji bývá pozorován u dětí (50). Větší riziko vzniku této závažné komplikace je při kombinaci lamotriginu s valproátem, při příliš rychlém zvyšování dávek a při překročení doporučených dávek. Někdy může být tato komplikace doprovázena i multiorgánovým postižením s horečkami, lymfadenopatií, obličejovým edémem, jaterní a krevní dysfunkcí. V těchto případech je nutné ihned přerušit podávání lamotriginu i případně současně podávaného valproátu. Rash s rysy, které svědčí pro vážnou reakci, musí být následován úplným vysazením léků a monitorováním jaterních, renálních a hematologických nálezů (5). Odlišit benigní kožní reakce a rozvíjející se závažný rash vyžaduje klinickou zkušenost, užitečná je konzultace dermatologa. Obzvláště riziková je současná přítomnost horečky, bolesti v hrdle a difúzní rash s převládajícím postižením obličeje a sliznic. Obecně končí toxická epidermální nekrolýza smrtí u cca 5–25 % pacientů (76). Doporučuje se u nemocných s touto komplikací již lamotrigin nikdy nepodávat (76). Tavemor et al. (77) však publikovali úspěšné znovunasazení lamotriginu u pacientů s mírným izolovaným rashem, ovšem pacienti s vážným rashem a systémovými příznaky nikdy znovu léčení lamotriginem nebyli.

Na počátku nejčastější erupce po lamotriginu je makulopapulární nebo morbiliformní exantém. Klinicky podobná erupce však může doprovázet zá-

né, ale nebezpečnější systémové hypersenzitivní reakce (33). Proto všichni pacienti, kteří rozvinou rash během prvních několika měsíců lamotriginové léčby, by měli být instruováni vynechat následující dávku a ihned vyhledat lékařskou konzultaci. Benigní, s lamotriginem spjatá erupce nesplyvá a je nebolestivá, typicky vrcholí během několika dnů a odezní během několika dnů. Typicky se neobjevuje faciální ani krční edém a je pouze malá přítomnost na tváři. Systémové příznaky (např. faryngitis, horečka, slabost, bolesti hlavy, lymfadenopatie, hepatomegalie nebo splenomegalie) chybí a výsledky laboratorních testů (např. kompletní krevní obraz s diferencíálem, funkční testy jater, urea, kreatinin a vyšetření moče) jsou normální.

Z dalších nežádoucích účinků klinické kazuistiky publikovaly také vzácné spojení s Touretteovým syndromem (48), nephritis a colitis (25), lupus erythematosus (65), stupor (67) a hyponatremie u pacientů s diabetes insipidus (53).

### Lékové interakce

I když lamotrigin významně nekompetuje o proteinová vazebná místa, jeho metabolismus jaterní glukuronizací je kompetitivní. Přidání lamotriginu k enzymovým induktorům CYP450, jako je karbamazepin, phenytoin a phenobarbital, snižuje plazmatické koncentrace lamotriginu o přibližně 40 %–50 %. Lamotrigin může zvýšit toxicitu karbamazepinu bloádou jeho biodegradace na 10,11-epoxycarbamazepain (27). Enzymatický inhibitor valproát zvyšuje hladiny lamotriginu (76). Jeho přidání vede k bezprostřední úspěšné metabolické kompetici se zvýšením  $t_{1/2}$ ; steady state  $t_{1/2}$  pro lamotrigin v přítomnosti valproátu je 69,6 hodiny (79), zatímco při monoterapii lamotriginem 25,4 hodiny (43).

Lamotrigin nemá interakce s kombinovanými orálními kontraceptivy, tabletami s progesteronem, injekcemi medroxyprogesteronu nebo levonorgestrellovými implantáty (17), ovšem pokles plazmatických hladin lamotriginu (v průměru o 49 %) byl popsán u sedmi pacientek užívajících orální kontraceptiva obsahující ethinylestradiol (63). Kossen et al. (2001) publikovali případ, kde podávání lamotriginu bylo spojeno se zvýšením plazmatických hladin klobazepinu.

### Neurologické indikace

Lamotrigin je indikován jako přídatná antiepileptická terapie pro dospělé u refrakterních parciálních epilepsií s i bez sekundární generalizace, epileptických absencí a u dětských i dospělých pacientů s generalizovanou záchvatovitou aktivitou druhotnou k Lennox – Gastautovu syndromu (47).

### Bipolární porucha

Celkem v 16 otevřených klinických studiích vykazal lamotrigin střední nebo výrazný účinek u de-

prese, hypománie a smíšených stavů. Účinnost u rozvinuté mánie není jasná. K ověření těchto výsledků byla pak provedena série multicentrických, dvojité slepých, placebem kontrolovaných studií.

### Léčba akutní manické a smíšené epizody

Lamotrigin byl hodnocen v léčbě mánie ve třech kontrolovaných studiích a výsledky jsou vcelku negativní. V první studii bylo 28 pacientů s bipolární poruchou typu I nebo II zkoumáno ve dvojité slepé, randomizované, zkřížené uspořádání v 6týdenní terapii lamotriginem, gabapentinem nebo placebem (26). Zmírnění manických příznaků, měřené CGI se mezi uvedenými skupinami nelišilo, limitací studie byl malý počet pacientů a nízký průměrný skóre pacientů na Young Mania Rating Scale škále (YMRS) na počátku léčby. Ve druhé studii bylo 16 ambulantních pacientů s mánií, hypománií nebo smíšenou epizodou, kteří nereagovali dostatečně na léčbu lithiem, randomizovaně léčeno lamotriginem nebo placebem v přídatné terapii nebo monoterapii (1). Nebyly nalezeny významné rozdíly mezi skupinou léčenou lamotriginem a placebem ve změně YMRS nebo dle počtu respondérů. Limitací této studie byla její malá velikost a vysoký počet placebo respondérů. Ve třetí studii bylo 30 hospitalizovaných pacientů s mánií randomizovaně léčeno lamotriginem nebo placebem po dobu 3 týdnů (39). U obou skupin pacientů bylo nalezeno významné porovnatelné snížení manických příznaků.

### Léčba rychlého cyklování epizod

Léčba pacientů s rychlým cyklováním epizod je obecně pokládána za obtížnou (16, 22). Běžně se předpokládá, že tito pacienti méně odpovídají na farmakologickou léčbu než pacienti s bipolární poruchou bez rychlého cyklování epizod (12). Zvýšení frekvence cyklování epizod bipolární poruchy nebo provokace hypománie a mánie byly popsány zejména v souvislosti s podáváním antidepresiv (15, 38, 55).

V otevřené studii 107 rychle cyklujících pacientů s BP, sledovaných po dobu 17 měsíců, byla nalezena účinná monoterapie divalproxemem (8). Zřetelný zisk z terapie byl nalezen u 77 % pacientů, kteří vstoupili do studie v hypománii nebo v máni. Do udržovací fáze terapie však pokročilo pouze 38 % pacientů, kteří vstoupili do studie v depresivní epizodě.

Dvě dvojité slepé, placebem kontrolované studie hodnotily účinnost lamotriginu u pacientů s rychle cyklující bipolární poruchou. V první z nich Frye et al. (26) hodnotili 28 bipolárních a 10 unipolárních pacientů refrakterních k léčbě. Pacienti byli léčeni lamotriginem (do 500 mg/den) nebo gabapentinem (do 4800 mg/den) v monoterapii. Pacienti léčení la-

motriginem vykazovali jak funkční zlepšení, tak pokles deprese, ovšem vzhledem k malé skupině můžeme mluvit jen o trendu, nikoliv statistické významnosti. Calabrese et al. (11) provedli větší studii o dvou fázích: otevřenou část, 8–12týdenní, a randomizovanou 26týdenní část. Pacienti s rychlými cykly, kteří splnili kritéria pro stabilizaci na konci otevřené části, byli stratifikováni na typ I a II a pak randomizováni k flexibilnímu dávkování lamotriginu (100–500 mg) nebo placebu. Ze 326 pacientů bylo do druhé fáze nakonec zařazeno 182, kteří byli randomizováni a buď dostávali placebo (n = 89) nebo lamotrigin (n = 93). Průměrná dávka lamotriginu byla 216 mg/den. Rozdíl mezi léčbami měřený dobou, kdy pacienti potřebovali další farmakoterapii, se mezi skupinami významně nelišil, ovšem významně méně pacientů relabovalo na lamotriginu (59 %) než na placebu (74 %). Odpověď na léčbu bývá často idiosynkratická, kdy se příznaky pacientů dramaticky zlepšily pouze po užití jediného druhu terapie. Je zde tedy i patrný vztah k tomu, co bylo dlouhodobým sledováním zjištěno, že asi u jedné třetiny pacientů s rychlým cyklováním epizod se objevuje spontánní nebo farmakologicky navozená remise. Nejvýraznější rozdíl léčby lamotriginem proti placebu (p = 0,01) byl nalezen u 52 pacientů s BP II. Medián doby do vyřazení ze studie z jakéhokoli důvodu u pacientů s BP II léčených lamotriginem byl 17 týdnů, zatímco u pacientů s BP II léčených placebem byl 7 týdnů. Podobně byl poměr pacientů, kteří dokončili studii bez relapsu poruchy nálady s monoterapií významně větší u pacientů s BP II léčených lamotriginem než u pacientů léčených placebem (46 % versus 18 %, p = 0,04), tyto rozdíly nebyly nalezeny u pacientů s BP I.

Tyto limitované údaje popisují účinnost lamotriginu u pacientů s rychlým cyklováním epizod bipolární poruchy, zejména u těch, u kterých převládají depresivní příznaky, které se zdají být převládajícími v obzoru rychlého cyklování bipolární poruchy typu II.

### Léčba depresivní epizody

Primárním cílem léčby pacientů s depresivní epizodou bipolární poruchy je dosažení remise příznaků depresivní epizody a návrat na normální hladinu psychosociálního fungování. Sekundárním cílem je zábrana přesmyku do hypomanické nebo manické epizody bipolární poruchy. V otevřené studii pacientů s refrakterní bipolární depresí bylo zjištěno u 48 % ze 40 pacientů léčených lamotriginem výrazné zlepšení depresivních příznaků a u 20 % mírné zlepšení depresivních příznaků (10).

První kontrolovaná studie byla provedena k zhodnocení účinnosti a bezpečnosti dvou dávek lamotriginu ve srovnání s placebem v léčbě depresivní epizody u 195 ambulantních pacientů s bi-

polární I poruchou (10). V sedmítýdenní dvojité slepé placebem kontrolované studii byla porovnávána účinnost lamotriginu v dávce 50 mg/den, 200 mg/den a placebo. Lamotrigin v dávce 200 mg vykazoval významný antidepresivní účinek ve všech hodnoceních už od 3 týdne. Dávka 50 mg vykazovala antidepresivní účinek jen v některých hodnoceních. Proporce pacientů, kteří vykazovali význačnou odpověď v CGI-I, byla 51 %, 41 % a 26 % pro lamotrigin 200 mg, lamotrigin 50 mg a pro placebo. Proporce pacientů, kteří se přesmykli do mánie nebo větší po lamotriginu (4,6–5,4 %) než po placebo (5 %). U obou skupin pacientů léčených lamotriginem bylo signifikantně více respondérů na škále Montgomery-Asbergové (MADRS) pro hodnocení deprese oproti placebu. Přesmyky do hypomanické a manické epizody nastaly srovnatelně u všech tří skupin pacientů u 3–8 % léčených.

V placebem kontrolované studii s flexibilní dávkou lamotriginu u 206 pacientů s depresivní epizodou bipolární poruchy I nebo II došlo u skupiny pacientů léčených lamotriginem i placebem ke zlepšení, rozdíl však nebyl statisticky významný (6). V podskupině pacientů s depresivní epizodou BP I bylo u pacientů, kteří byli léčeni lamotriginem, signifikantně více respondérů oproti skupině léčené placebem v hodnocení škály MADRS. Léčba lamotriginem byla zahájena dávkou 25 mg denně a titrována v průběhu 5–6 týdnů na dávku 400 mg denně.

Ve dvojité slepé studii se zkříženým uspořádáním pacientů s refrakterní, rychle cyklující BP I nebo BP II byli nemocní léčeni lamotriginem, gabapentinem nebo placebem. V této studii bylo nalezeno 45 % respondérů vůči lamotriginu, v porovnání s 26 % respondérů vůči gabapentinu a 19 % vůči placebu (26).

### Udržovací a profylaktická léčba

Studie hodnotící udržovací terapii jsou obtížnější než studie zkoumající akutní epizodu bipolární poruchy. Vzhledem k většímu počtu cílů udržovací terapie není jednoduché vybrat jeden z nich za primární kritérium účinnosti terapie. Rovněž vzhledem k riziku plného relapsu poruchy nálady a suicidálního jednání bylo provedeno pouze několik placebem kontrolovaných studií, do nichž byli vzati pacienti spíše s lehčími formami bipolární poruchy, než jsou viditelné v běžné praxi (35).

Ve 26týdenní studii pacientů s BP I a BP II s rychlým cyklováním fází byl lamotrigin účinnější než placebo (11). Z hlediska primárního kritéria účinnosti (doba do nutnosti nasazení přídatné medikace z důvodu léčby relapsu epizody bipolární poruchy) nebyl mezi léčbou lamotriginem a placebem nalezen rozdíl. Nicméně u pacientů s BP II byl medián doby do nasazení přídatné medikace

signifikantně vyšší u pacientů léčených lamotriginem než u pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Tento rozdíl nebyl nalezen u pacientů s BP I. U pacientů, kterým bylo nutno začít podávat přídatnou medikaci z důvodu relapsu poruchy nálady, se jednalo u 80 % z nich o relaps depresivních příznaků a o 20 % z nich o relaps pro manické, hypomanické nebo smíšené příznaky (11). Tyto výsledky odpovídají dřívějším nálezům ze studie pacientů léčených lamotriginem po dobu 48 týdnů v monoterapii nebo v kombinaci (10).

Lamotrigin byl studován v rozsáhlé 18 měsíční randomizované dvojité slepé placebem kontrolované studii, do které byli vzati pacienti, kteří prodělali manickou nebo hypomanickou epizodu bipolární poruchy typu I v průběhu 60 dnů před vstupem do otevřené fáze studie (7). Pacienti, u kterých došlo v průběhu otevřené fáze ke zlepšení stavu, byli randomizovaně dvojité slepé léčení v udržovací terapii lamotriginem, lithiem nebo placebem. Z hlediska primárního kritéria účinnosti (doba do nutnosti nasazení přídatné medikace z důvodu léčby relapsu epizody bipolární poruchy) byla nalezena jak u lamotriginu, tak u lithia vyšší účinnost než u placeba. Lamotrigin nebyl signifikantně účinnější vzhledem k profylaxi relapsu manické epizody, avšak signifikantně proti placebu oddaloval dobu relapsu depresivní epizody bipolární poruchy. Lithium signifikantně oddalovalo dobu relapsu manické epizody proti placebu, ale signifikantně neoddelovalo dobu relapsu depresivní epizody proti placebu.

V další 18měsíční randomizované dvojité slepé placebem kontrolované studii byli zkoumáni pacienti, kteří prodělali před vstupem do otevřené fáze studie depresivní epizody bipolární poruchy typu I. (13). Randomizováno bylo 463 pacientů k léčbě lamotriginem (50, 200 nebo 400 mg/den), lithiem (0,8 až 1,1 mmol/l) a placebem. Bylo prokázáno, že jak lithium, tak lamotrigin signifikantně prodlužují proti placebu dobu do intervence pro jakoukoli epizodu BP, průměrná doba setrvání bez jakékoli epizody BP byla pro lamotrigin 200 dnů, lithium 170 dnů a placebo 93 dnů. Nutnost intervence pro depresivní epizodu byla cca 3x častější než pro manickou epizodu. Lithium bylo účinnější než lamotrigin v prodloužení doby do intervence pro hypomanickou nebo manickou epizodu. Lamotrigin signifikantně prodlužoval dobu do intervence pro depresivní epizodu proti placebu, lithium nikoli.

Jedním z možných významů výše uvedených nálezů je, že by mohla být obzvláště účinná kombinace léčby lithiem a lamotriginem v udržovací léčbě pacientů s bipolární poruchou, což by vedlo k prevenci jak hypo/manických, tak depresivních relapsů. Tyto poznatky je však nutné potvrdit dvojité slepými studiemi.

V otevřené studii 22 pacientů našli Herman et al. (36) v průběhu 6měsíční léčby lamotriginem u pacientů s BP II signifikantně méně hypomanických a depresivních epizod oproti období 6 měsíců před léčbou lamotriginem.

### **Výběr účinného stabilizátoru nálady podle klinického profilu pacienta**

Významnou otázkou v klinické praxi je snaha o predikci specifického stabilizátoru nálady pro konkrétního pacienta. Dosud dostupné údaje ukazují, že pacienti, kteří jsou plnými respondéry vůči monoterapii dostupnými stabilizátory nálady z různých farmakologických okruhů, jako je například lithium, lamotrigin a olanzapin, se od sebe liší klinickým průběhem nemoci, rodinnou anamnézou, komorbiditou i profilem příznaků BP. Rovněž se ukazuje, že pacient může být plným respondérem vůči jednomu stabilizátoru nálady, přičemž ostatní stabilizátory u tohoto pacienta zcela selhávají. Grof (31) našel ve sledování 112 pacientů s bipolární poruchou a 756 jejich rodinných příslušníků specifické charakteristiky pro 3 skupiny pacientů s odlišnou úspěšností léčby tymoprofylaktiky z různých lékových skupin.

Charakteristika respondérů na lamotrigin se pravděpodobně liší od respondérů na lithium. V klinickém obraze často nacházíme atypické rysy: depresivní příznaky jsou pod obrazem apatie nebo lhostejnosti, emoční prázdnoty, s neschopností se motivovat k činnosti. Hypománie jsou pod obrazem převahy aktivizace než euforie. U příbuzných prvního stupně se nachází především úzkostné poruchy nebo závislost na alkoholu či jiných návykových látkách. Psychiatrická komorbidita u těchto pacientů je obdobná jako u rodinných příslušníků (úzkostné poruchy a závislosti). Respondéři vůči lamotriginu většinou podléhají neepizodickému průběhu BP s reziduálními úzkostnými příznaky či panickými atakami.

### **Použití lamotriginu v léčbě úzkostných poruch**

Z obecně teoretického hlediska lze předpokládat indikovanost lamotriginu u panické a jiných úzkostných poruch (76). Na zvířecích modelech působí lamotrigin také anxiolyticky (44). Kazuistické studie byly publikovány u posttraumatické stresové poruchy. Rovněž byla v této indikaci publikovaná malá dvojité-slepá placebem kontrolovaná studie u válečných veteránů, která ukázala na efektivitu lamotriginu (50% remitující po 12 týdnech léčby) v této indikaci, obzvláště u pacientů, kde dominovala impulzivita a zlost (37). Zlepšení se objevilo hlavně v příznacích znovuzpomínání a vyhýbání. Jeho výhodou v této indikaci je méně interakcí s jinými lé-

ky a nevýhodou je vzácný výskyt závažných komplikací (3, 30).

### **Použití lamotriginu v léčbě poruch osobnosti**

Po lamotriginu bylo zjištěno snížení iritability (76). Kazuistické studie byly publikovány u depersonalizační poruchy (70), kde byla také publikovaná malá, ovšem neúspěšná placebem kontrolovaná studie (71) u impulzivního chování (19). Vzhledem k efektivitě lamotriginu u bipolárních pacientů může být důležitá úspěšnost lamotriginu u pacientů s poruchami osobnosti, které se často u bipolární poruchy objevují (46). Rizvi (61) popsal kazuistiku adolescenta s těžkou hraniční poruchou osobnosti, výraznou afektivní instabilitou (ale bez bipolární poruchy) a suicidálními pokusy, kdy se stav stabilizoval po lamotriginu. Hraniční porucha osobnosti bývá velmi častou komorbidní poruchou u bipolárních pacientů; kolem 40 % z nich tuto komorbiditu vykazuje (66). Preston et al. (64) retrospektivně zkoumali data ze dvou kontrolovaných studií u bipolárních pacientů a zjišťovali přítomnost DSM-IV pro hraniční poruchu osobnosti před a po léčbě lamotriginem. 40 % pacientů na počátku léčby splňovalo kritéria pro hraniční poruchu osobnosti. Byli to pacienti, kteří se od zbylých 60 % lišili také anamnestickými údaji: častěji byl zastoupen abúzus návykových látek a projevy ADHD v dětství. Z těchto pacientů po léčbě bipolární poruchy lamotriginem 43 % kritéria pro hraniční poruchu dále přestalo splňovat. Sérii 8 pacientů s hraniční poruchou bez afektivní poruchy léčených lamotriginem popsali Pinto a Akiskal (57). Z těchto 8 pacientů, rezistentních na předchozí farmakoterapeutické pokusy, se po podávání lamotriginu po dobu 3–4 měsíců (od 75 do 300 mg pro die) významně stabilizovalo pět. Stabilizace na monoterapii přetrvávala i po roce katamnézy.

### **Lamotrigin v léčbě somatoformních poruch**

Ve zvířecích modelech působí lamotrigin analgeticky (44) a zdá se, že podobný efekt může mít i u chronické bolesti (29). Přes pozitivní zkušenosti autorů sdělení práce u somatoformních poruch v literatuře zatím chybí.

### **Jiné psychické poruchy**

Ve dvojité slepé, překřížené studii byl lamotrigin v dávce 150–300 mg/den podáván u 11 pacientů s Alzheimerovou chorobou. Významné zlepšení se objevilo u rozpomínání slov a jmenovacím subtestu Alzheimer Disease Assessment Scale a významné zlepšení bylo také v zlepšení depresivní nálady (78). V jiné studii se zjistil pokles zmatenosti a narušených kognitivních funkcí po vážných zraněních mozku (69).

Kazuistické studie byly publikovány u agrese, u demence (21), abúzu kokainu, u HIV-seropozitivních pacientů (51), schizoaфекtivní poruchy (23), Rett syndromu (74), sebeopoškožujícího chování, u hluboce mentálně retardovaných (20) a rezistentní schizofrenie (v kombinaci s klopazinem) (62).

## Závěr

Přesto, že výzkumná data svědčí jasně zatím jen pro použití lamotriginu u epilepsie a bipolární poruchy, zdá se, že indikací bude v budoucnosti více. Na další možnosti si musíme počkat do doby, než bude jeho užití opakovaně prověřeno v klinických studiích.

Podpořeno projektem CNS 1M0002375201

MŠMT ČR

doc. MUDr. Ján Praško, CSc.

Psychiatrické centrum, Ústavní 91, 181 03, Praha 8  
e-mail: prasko@pcp.lf3.cuni.cz

## Literatura

- Anand A, Oren DA, Berman RM. Lamotrigine treatment of lithium failure in outpatient mania: a double-blind, placebo-controlled trial. In: Soares JC, Gerson S (eds): Abstract Book, Third International Bipolar Conference. Pittsburgh, Munksgaard 1999; 23.
- Ascher J, Barnett S, Batey S. Safety and tolerability of lamotrigine in controlled mood disorder trials. Presentation at the 154<sup>th</sup> annual meeting of the American Psychiatric Association, New Orleans, LA, May 5–10, 2001.
- Asnis GM, Kohn SR, Henderson M, Brown N. SSRs versus non-SSRs in post-traumatic stress disorder: An update with recommendations. *Drugs* 2004; 64: 383–404.
- Ayala G, Matsumoto H, Gummit R. Excitability changes and inhibitory mechanisms in neurocortical neurons during seizures. *J Neurophysiol* 1970; 33: 73–85.
- Besag F, Ng G, Pool F. Successful re-introduction of lamotrigine after initial rash. *Seizure* 2000; 9: 282–286.
- Bowden CL. Novel treatments for bipolar disorder. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; 10: 661–671.
- 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.
- Calabrese JR, Woyshville MJ, Kimmel SE, Rapport DJ. Predictors of valproate response in bipolar rapid cycling. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13: 280–283.
- Calabrese JR, Bowden CL, McElroy SL, Cookson J, Anderson J, Keck PE Jr, Rhodes L, Bolden-Watson C, Zhou J, Ascher JA. Spectrum of activity of lamotrigine in treatment-refractory bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1019–1023.
- Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan E, Rudd GD (Lamictal 602 Study Group). A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 79–88.
- Calabrese JR, Suppes T, Bowden CL, Sachs GS, Swann AC, McElroy SL, Kusumakar V, Ascher JA, Earl NL, Greene PL, Monaghan ET (Lamictal 614 Study Group). A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 841–850.
- Calabrese JR, Shelton MD, Bowden CL, Rapport DJ, Suppes T, Shirley ER, Kimmel SE, Caban SJ. Bipolar rapid cycling: focus on depression as its hallmarks. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (suppl 14): 34–41.
- Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G et al. for the Lamictal 605 Study Group. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1013–1024.
- Catterall W. Common modes of drug action on Na<sup>+</sup> channels: local anaesthetics, antiarrhythmics and anticonvulsants. *Trends Pharmacol Sci* 1987; 8: 57–65.
- Cohn JB, Collins G, Ashbrook E, Wernicke JF. A comparison of fluoxetine, imipramine, and placebo in patients with bipolar depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1989; 4: 313–322.
- Cole DP, Thase ME, Ferrell IN, Eccleston D. Patterns of treatment resistance in bipolar affective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 88: 121–123.
- Crawford P. Interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraception. *CNS Drugs* 2002; 16: 263–272.
- Crill WE. Neurobiological general principles related to epilepsy: neuronal mechanisms of seizure initiation. In: Glazer GH, Penry JL, Woodbury DM (eds): *Antiepileptic Mechanisms of Action*. New York, Raven Press 1980.
- Daly K, Fasemi S. Lamotrigine and impulse behavior. *Can J Psychiatry* 1999; 44: 395–396.
- Davanzo P, King B. Open trial of lamotrigine in the treatment of self-injurious behavior in an adolescent with profound mental retardation. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1996; 6: 273–279.
- Devarajan S, Dursun S. Aggression in dementia with lamotrigine treatment (letter) *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1178.
- Dunne DL, Fieve RR. Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure. *Arch Gen Psychiatry* 1974; 30: 229–233.
- Erfurth A, Walden J, Grunze H. Lamotrigine in the treatment of schizoaffective disorder. *Neuropsychobiology* 1998; 38: 204–205.
- Finch D, Fisher R, Jackson M. Miniature excitatory synaptic currents in cultured hippocampal neurons. *Brain Res* 1990; 518: 257–258.
- Ferveza FC, Kanakiriya S, Kunau RT et al.: Acute granulomatous interstitial nephritis and colitis in anticonvulsant hypersensitivity syndrome associated with lamotrigine treatment. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 1034–1040.
- Frye M, Ketter T, Kimbrell T et al.: A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 607–614.
- Goa KL, Ross SR, Chriss P. Lamotrigine. A review of its pharmacological and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs* 1993; 46: 152–176.
- Graham S, Chen J, Leach M et al.: BW619C89 decreases glutamate release and infarction volume after MCA occlusion in the rat (abstract) *Can J Neurol Sci* 1993; 20 (suppl 4): S138.
- Green B. Lamotrigine in mood disorder. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 272–277.
- Grinage BD. Diagnosis and management of post-traumatic stress disorder. *Am Fam Phys* 2003; 68: 2401–2409.
- Grof P. Selecting effective long-term treatment for bipolar patients. *Monotherapy and combinations*. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (suppl 5): 53–61.
- Grunze H, Greene R, Moller H et al.: Lamotrigine may limit pathological excitation in the hippocampus by modulating a transient potassium outward current. *Brain Res* 1998; 791: 330–334.
- Guberman A, Besag F, Brondie M et al.: Lamotrigine-associated rash: risk/benefit considerations in adults and children. *Epilepsia* 1999; 40: 985–991.
- Harrison N, Simonds M. Quantitative studies on some antagonists of N-methyl-D-aspartate in slices of rat cerebral cortex. *Br J Pharmacol* 1985; 84: 381–391.
- Herman E. Lamotrigine. A depression modulator. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 14 (suppl 2): S89–S93.
- Herman E, Hovorka J, Syrovatka J, Nemcova I. Lamotrigine as the mood stabiliser in the treatment of patients with bipolar disorder II. *Ceska a Slovenska Psychiatrie* 2002; 98: 8–14.
- Hertzberg M, Butterfield M, Feldman et al.: A preliminary study of lamotrigine for the treatment of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 1226–1229.
- Himmelhoch JM, Thase ME, Mallinger AG, Houck P. Tranylcypromine versus imipramine in anergic bipolar depression. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 910–916.
- 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.
- Jawad S, Richens A, Goodwin G et al.: Controlled trial of lamotrigine (Lamictal) for refractory partial seizures. *Epilepsia* 1989; 30: 656–663.
- Kossen M, Seltin J, Kahn R. Elevated clozapine plasma levels with lamotrigine (letter) *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1930.
- Koukopoulos et al. 2003
- Lamictal (package insert) Physicians Desk Reference 56<sup>th</sup> Edition. Montvale, NJ, Medical Economics Company, 2002; 1573.
- Leach JP, Brodie MJ. Lamotrigine. Clinical use. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS (eds): *Antiepileptic Drugs*. New York, Raven Press 1995; 889–895.
- Leach MJ, Lees G, Riddall DR. Lamotrigine. Mechanism of action. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS (eds): *Antiepileptic Drugs*. New York, Raven Press 1995; 861–869.
- Lee R, Coccaro E. Psychopharmacologic treatment in borderline personality disorder. *Econ Neurosci* 2001; 3: 63–69.
- Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS. *Antiepileptic drugs*. 4th Edition. New York, Raven Press 1995.
- Lombroso C. Lamotrigine-induced tourettism. *Neurology* 1999; 52: 1191–1194.
- MacDonald RL, Kelly KM. Antiepileptic drug mechanism of action. *Epilepsia* 1995; 36 (suppl 2): 2–12.
- Mackay FJ, Witton LV, Pearce GL, Freemantle SN, Mann RD: Safety of long-term lamotrigine in epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38: 881–886.
- Margolin A, Avants A, DePhilippis D et al.: A preliminary investigation of lamotrigine for cocaine abuse in HIV-seropositive patients. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1998; 24: 85–101.
- Messenheimer JA, Mullens EL, Giorgi L et al.: Safety review of adult clinical trial experience with lamotrigine. *Drug Saf* 1998; 18: 281–296.
- Mewasingh L, Aylett S, Kirkham F et al.: Hyponatraemia associated with lamotrigine in cranial diabetes insipidus (letter) *Lancet* 2000; 356: 656.
- Miller AA, Wheatley P, Sawyer DA et al.: Pharmacological studies on lamotrigine, a novel antiepileptic drug: anticonvulsant profile in mice and rats. *Epilepsia* 1986; 27: 483–489.
- Peet M. Induction of mania with selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *Br J Psychiatry* 1994; 164: 549–550.
- Petrie R, Reid I, Stewart C. The N-methyl-D-aspartate receptors, synaptic plasticity and depressive disorder: a critical review. *Pharmacol Ther* 2000; 87: 11–25.
- Pinto O, Akiskal H. Lamotrigine as a promising approach to borderline personality: an open case series without DSM-IV major mood disorder. *J Affect Disord* 1998; 51: 333–343.
- Post R, Weiss S, Pert A. Differential effects of carbamazepine and lithium on sensitization and kindling. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1984; 8: 425–434.
- Post RM, Frye MA, Denicoff KD, Kimbrell TA, Dunn RT, Leverich GS. Alternative treatment for refractory mania/rapid cycling (abstract). In: APA Annual Meeting, Toronto, Proceedings Summary 1998; 287.
- Preston GA, Marchant BK, Reimherr FW, Strong RE, Hedges DW. Borderline personality disorder in patients with bipolar disorder and response to lamotrigine. *J Affective Disord* 2004; 79: 297–303.
- Rizvi ST. Lamotrigine and borderline personality disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002; 12: 365–366.

62. Saba G, Dumortier G, Kalalou K et al.: Lamotrigine-clozapine combination in refractory schizophrenia: three cases (letter). *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14 (1): 86.
63. Sabers A, Buchholt J, Uldall P et al.: Lamotrigine plasma levels reduced by oral contraceptives. *Epilepsy Res* 2001; 47: 151–154.
64. Sachs GS, Printz DJ, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP. The Expert Consensus Guideline Series: Medication Treatment of Bipolar Disorder. *Postgrad Med Special Issue* 2000; 1: 1–104.
65. Sarzi-Puttini P, Panni B, Cazzola M et al.: Lamotrigine-induced lupus. *Lupus* 2000; 9: 555–5572000
66. Sasson Y, Chopra M, Harrari E, Amitai K, Zohar J. Bipolar comorbidity: From diagnostic dilemmas to therapeutic challenge. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2003; 6: 139–144.
67. Sbej M a Campellone. Stupor from lamotrigine toxicity. *Epilepsia* 2001; 42: 1082–1083.
68. Schachter S, Leppik E, Matsuo F et al.: Lamotrigine: a 6-month, placebo-controlled, safety and tolerance study. *J Epilepsy* 1995; 8: 201–209.
69. Showalter P a Kimmel D. Stimulation of consciousness and cognition after severe brain injury. *Brain Inj* 2000; 14: 99–1001.
70. Sierra M, Phillips M, Lambert M et al.: Lamotrigine in the treatment of depersonalization disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 62: 826–827.
71. Sierra M, Phillips ML, Ivin G, Krystal J, David AS. A placebo-controlled, cross-over trial of lamotrigine in depersonalization disorder. *J Psychopharmacol* 2003; 17: 103–105
72. Smith D, Chadwick D, Baker G et al.: Seizure severity and the quality of life. *Epilepsia* 1993; 34 (suppl 5): S31–S35.
73. Stefani A, Spadoni F, Sinischali A et al.: Lamotrigine inhibits  $Ca^{2+}$  currents in cortical neurons: functional implications. *Eur J Pharmacol* 1996; 307: 113–116.
74. Stenbom Y, Tonnby B, Hagberg B. Lamotrigine in Rett syndrome: treatment experience from a pilot study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1998; 7: 49–52.
75. Sullivan JR a Shear NH. The drug hypersensitivity syndrome: what is the pathogenesis? *Ann Dermatol* 2001; 137: 357–364.
76. Švestka J. Nová psychofarmaka: Antiepileptika III. generace a jejich použití v psychiatrii. *Psychiatrie* 1998; 2: 250–262.
77. Tavernor S, Wong I, Newton R et al.: Rechallenge with lamotrigine after initial resh. *Seizure* 1995; 4: 67–71.
78. Tekin S, Aykut-Bingol C, Tanridag T et al.: Antiglutamatergic therapy in Alzheimer's disease-effects of lamotrigine. *J Neural Transm* 1998; 105: 295–303.
79. Yau M, Wargin W, Wolf K et al.: Effect of valproate on the pharmacokinetics of lamotrigine at steady state (abstract) *Epilepsia* 1992; 33 (suppl 3): 82.