

POSTAVENIE LAMOTRIGÍNU V LIEČBE BIPOLÁRNEJ DEPRESIE

Lívia Vavrušová

Psychiatrická klinika SZU, FNsP Ružinov, Bratislava

Niektoré antiepileptiká (antikonvulzíva) sa stali významnými liekmi v liečbe bipolárnej poruchy ako tymptofylaktiká. Do skupiny antikonvulzív zaraďujeme lieky s rôznymi mechanizmami pôsobenia, účinnosti a vedľajších účinkov. Lamotrigín si našiel pevné miesto v liečbe bipolárnej depresie. Medzinárodná skupina vytvárajúca terapeutické odporúčania pre liečbu bipolárnej depresie potvrdila, že lamotrigín je liekom bipolárnej depresie s úrovňou dôkazov kategórie 1, čiže liekom s najlepším stupňom dôkazov účinnosti pre liečbu danej klinickej jednotky.

Kľúčové slová: antikonvulzíva, lamotrigín, bipolárna depresia.

THE ROLE OF LAMOTRIGINE IN BIPOLAR DEPRESSION TREATMENT

Anticonvulsants have assumed major importance in the treatment of bipolar disorder as mood stabilizers. Anticonvulsants are not a single therapeutic class, but are composed of multiple distinct subclasses with various mechanisms of action, efficacies, and side effects. Lamotrigine has found its place in the treatment of bipolar depression. International Consensus Group on Bipolar Depression Treatment Guidelines have confirmed lamotrigine to be the drug for treatment of bipolar depression with category 1 data.

Key words: anticonvulsants, lamotrigine, bipolar depression.

Viacere antikonvulzíva našli uplatnenie aj mimo indikácie liečby epilepsie a to v psychiatrii. Nové indikácie boli založené predovšetkým na empirických pozorovaniach. V súčasnosti, keď už vieme, že niektoré špecifické psychofarmakologické mechanizmy pôsobenia môžu mať terapeutický účinok v liečbe bipolárnej poruchy, neuropatickej bolesti, úzkosti, používajú sa ako augmentácia u farmakorezistentnej schizofrenie, farmakorezistentnej depresívnej poruchy, úzkostnej a posttraumatickej stresovej poruchy a mnohých ďalších psychických porúch (10).

Antikonvulzíva nemajú rovnaký terapeutický účinok. V liečbe bipolárnej poruchy niektoré účinkujú lepšie (napr.: valproát, lamotrigín, karbamazepín) ako druhé (fenytoín, barbituráty, gabapentín). Ale aj látky s dôkazmi o účinnosti pôsobia odlišne v rôznych fázach ochorenia. Tak napríklad, valproát pôsobí najlepšie v období manickej fázy, dobre pôsobí v udržiavacej liečbe a jeho význam v liečbe depresívnej fázy bipolárnej poruchy je slabší. Na druhej strane lamotrigín pôsobí najlepšie v období udržiavacej liečby, dobre pôsobí v liečbe depresívnej fázy a slabšie účinkuje v liečbe manickej fázy (1). Podobné rozdiely medzi terapeutickým účinkom antikonvulzív vidíme aj v liečbe iných porúch (napríklad neuralgia nervi trigemini).

Neurobiológia sa zaoberá odhaľovaním rôznych mechanizmov účinku antikonvulzív, na základe toho sa aj antikonvulzíva delia do podskupín. Problematické na danom delení je, že niektoré antikonvulzíva majú dobre charakterizovaný mechanizmus účinku, iné nie (tabuľka 1). V súčasnosti sú známe najmenej tri molekulárne ciele, pomocou ktorých sa vysvetľuje, ako antikonvulzíva účinkujú a to slúži

ako základ farmakologickej rekatégorizácie antikonvulzív.

Boli objavené viacere podtypy **sodíkových kanálov**, ktoré sa otvárajú a zatvárajú zmenami napätia na priereze membrány, kde sa nachádzajú. Niektoré, nie však všetky, antikonvulzíva blokujú otvorenie iónového kanálu priamo prispôbením sa tvaru rôznych sodíkových kanálov. K nim patria napríklad: **lamotrigín**, karbamazepín, oxkabezepín, fenytoín a pravdepodobne aj topiramát. Valproát pôsobí na sodíkové kanály nepriamo, pravdepodobne cestou systému druhých poslov a enzýmov, ktoré modulujú sodíkové kanály.

Blokáda sodíkových kanálov má za následok zníženie akčných potenciálov a tým aj záchvatov a ďalších príznakov vznikajúcich nadmernou neurotransmisiou, ako je tomu na-

príklad pri bipolárnej afektívnej poruche. Blokáda sodíkových kanálov má za následok aj zníženie uvoľňovania ďalšieho neurotransmitera glutamátu a môže mať aj následky, ktoré dnes ešte celkom nepoznáme (3).

Kalciové kanály predstavujú ďalšiu rodinu iónových kanálov, ktoré sa otvárajú a zatvárajú zmenou napätia na priereze membrány, kde sa nachádzajú. Ak sa tieto kanály nachádzajú na neronálnych membránach synáps nazývame ich N a P/Q kanály, riadia uvoľňovanie neurotransmiterov. Gabapentín a pregabalín pôsobia cestou kalciových kanálov a to tak, že sa viažu na ich $\alpha_2\delta$ podjednotky a normalizujú tak nadmerne aktivované kalciové kanály (2). Blokádou kalciových kanálov dôjde k zníženiu nadmerného vylučovania neurotransmiterov, ktoré tieto isté kanály pôvodne spustili.

Tabuľka 1. Predpokladaný mechanizmus účinku antikonvulzív

Látka	mechanizmus účinku	
	primárny	sekundárny
Valproát	nepriamo pôsobí na voltáž depnd. Na kanálov?	nepriamo pro GABAergný?
CBZ	priamo blokuje voltáž depnd. Na kanálov	nepriamo pro GABAergný?
OxCBZ	priamo blokuje voltáž depnd. Na kanálov	nepriamo pro GABAergný?
Topiramát	priamo blokuje voltáž depnd. Na kanálov?	nepramo pro GABAergný?
Lamotrigín	priamo blokuje voltáž depnd. Na kanálov	nepriamo pro GABAergný? znižuje uvoľňovanie gltmt
Fenytoín	priamo blokuje voltáž depnd. Na kanálov	nepriamo pro GABAergný?
Gabapentín	priamo blokuje $\alpha_2\delta$ podjednotky voltáž depnd. Ca kanálov	znižuje uvoľňovanie viacerých neurotransmit.
Pregabalín	priamo blokuje $\alpha_2\delta$ podjednotky voltáž depnd. Ca kanálov	znižuje uvoľňovanie viacerých neurotransmit
Tiagabín	selektívny inhibitor spätného vychytávania GABA	zvyšuje pl.konc. GABA
Barbituráty	viažu sa na GABA-A receptor	zvyšujú pôsobenie GABA
BZD	viažu sa na GABA-A receptor	zvyšujú pôsobenie GABA

Stahl, J.Clin.Psych., Feb., 2004

Antagonistov $\alpha_2\delta$ – podjednotiek kalciových kanálov si nesmieme mýliť s tzv. blokátormi kalciových kanálov, ktoré sa používajú v liečbe hypertenzie. Blokátory kalciových kanálov pôsobia na iných miestach kalciových kanálov, pôsobia hlavne ako antagonisti pórovitej jednotky L-typu kalciových kanálov v hladkom svalstve ciev. Znižujú krvný tlak, ale nepôsobia ako antikonvulzíva. Antagonisti $\alpha_2\delta$ – podjednotiek kalciových kanálov na druhej strane nepôsobia len antikonvulzívne, ale aj anxiolyticky a zmierňujú neuropatickú bolesť (3).

Zjednocujúca hypotéza hovorí o tom, že všetky antikonvulzíva zvyšujú účinok inhibičného neurotransmitera GABA (hoci vysvetlenie je veľmi zjednodušené). Napriek tomu, že mnohé antikonvulzíva zvyšujú hladiny GABA u experimentálnych zvierat, len niektoré sú priame modulátory GABA, napríklad tiagabine, benzodiazepíny a barbituráty. Iné antikonvulzíva pôsobia primárne cestou voltáž dependentných sodíkových a kalciových kanálov a sekundárne menia koncentrácie GABA, ale tento proces nie je celkom prebádaný (7).

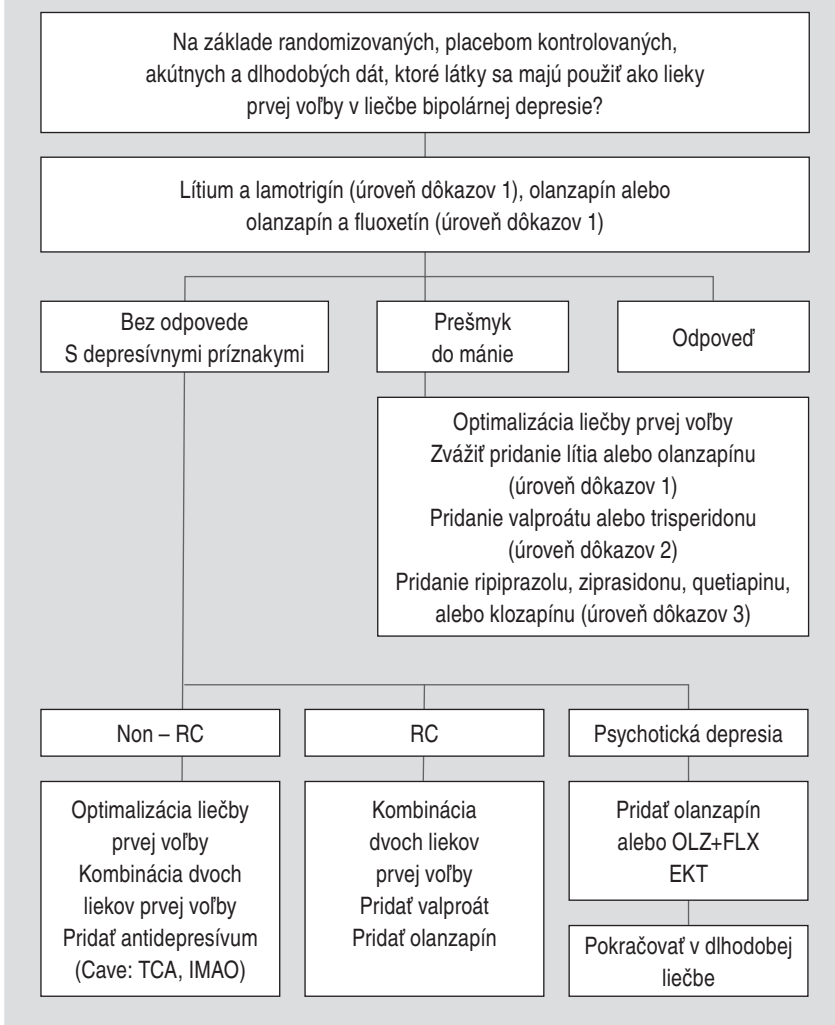
Lamotrigín je antikonvulzívum, ktoré si našlo svoje oprávnené miesto v liečbe bipolárnej depresie.

Liečba bipolárnej poruchy je veľmi náročná. Niekedy trvá roky, kým sa podarí správne stanoviť diagnózu a nastaviť pacienta na adekvátnu liečbu. Nastaveniu na primeranú liečbu bránia aj určité **predsudky lekárov ohľadom bipolárnej poruchy**. Niektorí lekári zotrávajú v predstave, že bipolárna porucha nie je celoživotné ochorenie a liečiť sa má len v obdobiach akútnej epizódy ochorenia (napríklad: manickej alebo depresívnej). Pretvára aj nesprávny názor o tom, že depresívna fáza bipolárnej poruchy sa má liečiť antidepresívami ako liekmi prvej voľby v monoterapii a tymoprofylaktiká sa majú pridať až vtedy, keď sa začne rozvíjať manická symptomatika. Ďalší nesprávny názor je aj to, že aktuálny charakter epizódy nie je dôležitý pre výber liečby. Nesprávne je, aj keď sa nezhodnotí dlhodobý priebeh ochorenia a nepátra sa po tom, aké epizódy (napríklad manické, depresívne, zmiešané) v klinickom priebehu prevažujú, i keď subklinicky.

Bipolárna depresia sa často nesprávne diagnostikuje ako unipolárna depresia predovšetkým preto, že klinicky sa čiastočne prekrývajú a navyše pacienti neuvádzajú, nesťažujú sa, alebo pacienti nepokladajú obdobie, keď sa cítia „výborne“ za chorobný stav (hypománia, mánia) a teda kvôli tomu nevyhľadávajú lekársku pomoc. Respektíve sa lekári na takéto obdobie v živote pacienta nespýtajú (9).

V decembri roku 2003 sa v New Yorku zišla medzinárodná skupina popredných odbor-

Graf 1. Medzinárodný konsenzus o odporúčaníach pre liečbu bipolárnej depresie (Calabrese J, Kasper J, Johnson G, Tajima O, Vieta E, Yatham LN, Young A. J. Clyn. Psych 2004)



níkov (Kasper, Calabrese, Johnson, Tajima, Vieta, Young), aby vytvorila tzv. *International Consensus Group on Bipolar I Depression Treatment Guidelines*. Radi by sme vám tieto medzinárodné odporúčania predstavili.

Skupina sa rozhodla dať prioritu tým liečebným odporúčaniam, ktoré sú podložené klinickými dôkazmi (**kategória 1**) – randomizovanými, placebom kontrolovanými štúdiami v liečbe akútnej bipolárnej depresívnej poruchy a v dlhodobej tymoprofylactickej liečbe oboch polarít ochorenia. **Kategória 2** – spadá do nej liečba, ktorá je podložená dôkazmi na základe randomizovaných, placebom kontrolovaných štúdií v liečbe akútnej bipolárnej depresie alebo z randomizovaných placebom kontrolovaných štúdií v liečbe jedného pólu ochorenia. A napokon liečba, ktorá spĺňa požiadavky pre **kategóriu 3** musí mať dôkazy z randomizovaných kontrolovaných štúdií liečby akejkoľvek fázy bipolárnej poruchy (napríklad: manickej, depresívnej).

V liečbe bipolárnej depresie patrí k liečbe prvej voľby **lítium** – napriek tomu, že štúdie nemajú skrížený design, počet štúdií, v ktorých

sa uvádza účinnosť lítia v liečbe bipolárnej depresie, je však tak veľké množstvo, že ich nemožno ignorovať.

Významné postavenie medzi liekmi prvej voľby dosiahol **lamotrigín**. V dvojito-slepej, placebom kontrolovannej štúdii (5) sledovali účinnosť lamotrigínu v liečbe akútnej bipolárnej depresie. Do štúdie boli zaradení pacienti (N = 195) s diagnózou bipolárnej poruchy, ktorí mali aktuálne depresívnu epizódu trvajúcu od 2 týždňov do 12 mesiacov. Pacienti boli randomizovaní pre liečbu lamotrigínom 50 alebo 200 mg pro die alebo pre podávanie placeba. Liečba trvala 7 týždňov. Klinický stav pacientov sa vyhodnocoval pomocou Hamiltonovej škály pre depresiu (HAMD), Montgomery-Asbergovej škály (MADRS) a škálou zaznamenávajúcou celkový klinický dojem – závažnosť ochorenia (CGI-S) a zlepšenie ochorenia (CGI-I). Pacienti liečení 50 a 200 mg lamotrigínu pro die dosiahli v 3. týždni liečby signifikantné ($p < 0,05$) zlepšenie v HAMD položke 1, podľa MADRS, CGI-S a CGI-I. Potvrdila sa terapeutická účinnosť lamotrigínu v liečbe bipolárnej depresie.

Po 8.–16. týždňoch otvorenej fázy liečby lamotrigínom boli pacienti s diagnózou bipolárnej depresie randomizovaní pre liečbu lamotrigínom (50, 200 a 400 mg pro die, N = 221), lítium (titrovanie dávky na koncentráciu 0,8–1,1 mmol/L, N = 121) a placebo (N = 121) v monoterapii na obdobie do 18 mesiacov udržiavacej liečby. Úspešnosť dlhodobej liečby sa hodnotila potrebou liečebnej intervencie (napr.: farmakoterapie, elektrokonvulzívnej liečby) pre akúkoľvek novú epizódu bipolárnej poruchy (napríklad: depresívnu, manickú). Po jednom roku nepotrebovalo intervenciu 60 % pacientov liečených lamotrigínom 200 mg pro die v porovnaní so 45 % pacientov užívajúcich placebo. Celkovo bol lamotrigín (200, 400 mg) efektívnejší ako placebo v oddialení depresívnych epizód a lítium bolo účinnejšie ako placebo v oddialení manických epizód (6).

Kombinácia **olanzapín/fluoxetín** sa tiež na základe dôkazov prvej kategórie stala liečbou prvej voľby v liečbe bipolárnej depresie (8).

Na záver vám chceme predstaviť grafické znázornenie odporúčania pre liečbu bipolárnej depresie podľa *International Consensus Group on Bipolar I Depression Treatment Guidelines*, v ktorých zaujal **lamotrigín** významné postavenie na základe dôkazov spadajúcich do prvej kategórie, čiže kategórie s najkvalitnejším

zdrojom dôkazov o účinnosti pre danú klinickú jednotku.

Lamotrigín si našiel v súčasnosti oprávnené miesto v liečbe bipolárnej depresie a stal sa obohatením výberu účinných liekov v liečbe tejto závažnej psychickej poruchy.

Literatúra

1. Schatzberg AF, Nemeroff CB, eds. Textbook of Psychiatry, 3rd ed. Washington D.C., American Psychiatric Press, 2003.
2. Gee NS, a kol. J. Biol. Chem. 1996; 271: 5768–5776.
3. Stahl SM. Psychopharmacology of Anticonvulsants: Do all Anticonvulsants Have the same mechanism of Action?, J. Clin. Psychiatry, 65: 2, February, 2004: 149–150.
4. International Consensus Group on Bipolar I Depression Treatment Guidelines, J. Clinical Psychiatry, 2004; 65: 1–9.
5. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, a kol. A double blind placebo controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression., J. Clin. Psychiatry, 1999; 60: 79–88.
6. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, a kol. A placebo controlled 18 month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar disorder., J. Clin. Psych., 2003; 64: 1013–1024.
7. White HS. J. Clin. Psychiatry, 2003; 64: (Suppl. 8): 5–8.
8. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, a kol.: Efficacy of olanzapine and olanzapine – fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. Arch. Gen. Psychiatry, 2003; 60: 1079–1088.
9. Vavrušová L. Bipolárna depresia In: Vavrušová L. ed. Bipolárna porucha, Vydavateľstvo Osveta, Martin, 2004: 194–204.
10. Češková E. Antikonvulziva v psychiatrii In Vavrušová L. ed. Bipolárna porucha, Vydavateľstvo Osveta, Martin, 2004; 114–129.