

# Tedaviye Dirençli Bipolar Hastalarda Lamotrijin Kullanımı

Dr. Ali Saffet Gönül, Dr. Aslan Oğuz, Dr. İhsan Yabanoğlu, Dr. Ertuğrul Eşel<sup>1</sup>

## ÖZET:

TEDAVİYE DİRENÇLİ BİPOLAR HASTALARDA LAMOTRİJİN KULLANIMI

**Amaç:** Son 10 yılda karbamazepin, sodyum-valproat gibi antiepileptik ilaçlar bipolar bozuklukların psikofarmakolojik tedavisinin bir parçası olmuşlardır. Aminoasit nörotransmitterler ve sodyum kanalları üzerinde etki gösteren yeni bir antiepileptik ilaç olan lamotrijinin potansiyel bir duyugudurum dengeleyicisi olduğu bildirilmiştir. Biz bu açık, klinik çalışmada lamotrijinin tedaviye dirençli bipolar hastalarda etkinliğini araştırmayı planladık. **Yöntem:** Bipolar bozukluk tanısı almış 6 hasta ve şizoafektif bozukluk tanısı ile izlenen 2 hasta çalışmaya alındı. Lamotrijin hastalara almış oldukları tedavilere ek olarak (4 hasta) veya tek başına (4 hasta) verildi. **Bulgular:** Uzun dönem takipte altı hasta (5 bipolar ve 1 şizoafektif) tedavi ile belirgin veya orta düzeyde iyileşme gösterdi. Hastaların hiç birinde ciddi bir yan etki gözlenmedi. **Sonuç:** Bu açık, klinik çalışmanın verileri lamotrijinin dirençli bipolar bozukluk tanısı almış hastalar için etkili bir tedavi seçeneği olabileceği yönünde ön kanıtlar sağlamıştır.

**Anahtar sözcükler:** lamotrijin, bipolar bozukluk, şizoafektif bozukluk, antiepileptikler, duyugudurum dengeleyicileri

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2000;10:171-175

## SUMMARY:

LAMOTRIGINE TREATMENT IN THE MANAGEMENT OF REFRACTORY BIPOLAR PATIENTS

**Objective:** Antiepileptic drugs, such as carbamazepine and sodium valproate, are integral psychopharmacological therapy of bipolar disorders over the last decade. Lamotrigine which is a new antiepileptic drug that acts on amino acid neurotransmitters and sodium channels, has been reported to have potential mood-stabilizing effects. In this open clinical trial we aimed to investigate the role of lamotrigine in treatment of refractory bipolar patients. **Method:** Six patients with diagnosis of bipolar affective disorder and 2 schizoaffective patients treated with lamotrigine as add-on therapy (4 patients) or monotherapy (4 patients). **Results:** Six patients (5 bipolar and 1 schizoaffective) had marked or moderate improvement in the long-term treatment. No serious adverse effect was observed. **Conclusions:** These open clinical trial data provide preliminary evidence that lamotrigine may be an effective treatment option for the patients with refractory bipolar disorder.

**Key words:** lamotrigine, bipolar disorder, schizoaffective disorder, antiepileptics, mood stabilizers

Bull Clin Psychopharmacol 2000;10:171-175

## GİRİŞ

Duyugudurum bozuklukların tedavisinde amaç, sadece hastanın içinde bulunduğu epizodu tedavi edip gelecek epizodları önlemek değil; aynı zamanda tedavi sürecinde oluşabilecek döngüleri engellemektir. Bir çok hastada manik, depresif ve mikst epizodların tedavisi ve önlenmesi için çok sayıda ilaç kombine kullanılmaktadır. Hastalığın her döneminde etkili olduğu düşünülen lityum, valproik asit ve karbamazepin gibi duyugudurum dengeleyicileri ile tedavi tercih edilmek istense de, elimizdeki veriler her üç ilacın da sadece belirgin antimanik etkisi olduğunu ve valproik asidin mikst epizodlarda diğer ilaçlardan daha etkili olduğunu göstermektedir (1). Duyugudurum bozuklukların depresif epizodlarında ise her üç duyugudurum dengeleyicisinin yeter-

siz olduğu ve bu dönemde hastaların antidepresan kullanmalarının mikst/hipomanik/manik epizodlara ve hastalıkta hızlı döngülülüğe yol açtığı bildirilmektedir (2, 3). Dirençli olgularda duyugudurum dengeleyicilerinin kombine kullanımı denemekte, ancak hastaların bir kısmında istenen tedavi etkinliği sağlanamamaktadır. Bu nedenlerle Duyugudurum bozuklukların her epizodunda kullanılacak ve dirençli kabul edilen olgularda etkili yeni duyugudurum dengeleyicilerine ihtiyaç vardır.

Lamotrijin; feniltiazin sınıfından, parsiyel epilepsilerin tedavisinde adjuvan (ek) veya tek başına kullanımının etkili olduğu bildirilen yeni bir antiepileptik ilaçtır (4). Lamotrijin kimyasal yapısı açısından fenitoin ve karbamazepinden çok farklı olmasına rağmen, benzer bir etki mekanizma ile (voltaja hassas sık açılan sodyum kanalları üzerindeki etkisiyle)

<sup>1</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD 38039 Kayseri

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Dr. Ali Saffet Gönül, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD 38039 Kayseri  
Tel & faks: +90 (352) 437 5702

E-mail: alsaf@superonline.com

hücre zarının stabilizasyonunu artırdığı; glutamat ve aspartat gibi aktive edici nörotransmitterlerin salınımını inhibe ettiği düşünülmektedir (5). Lamotrijinin erişkinlerdeki yarı-ömrü 24 saattir. Karbamazepin, fenitoin veya fenobarbital ile kullanılması sonucunda lamotrijinin yarı-ömrü %50'lere varan oranlarda azalmaktadır. Valproik asit ile beraber kullanımında ise 2-3 kat artmaktadır (6).

Epileptik hastalarda lamotrijinin psikotrop etkisinin görülmesi nedeniyle, diğer antiepileptik ilaçların gösterdiği duygudurum dengeleyici etkiyi bu ilacın da gösterebileceği varsayımından yola çıkarak yapılan çalışmalarda, hızlı döngülü ve mikst epizod tanısı almış hastaların belirtilerinde azalmalar rapor edilmiştir (7, 8, 9). Biz bu sonuçlardan hareketle diğer duygudurum dengeleyiciler ile tedaviye dirençli bipolar affektif veya şizoaffektif bozukluk tanısı ile izlenen hastaların tedavisinde lamotrijinin tek başına veya diğer ilaçlar ile kombine kullanımının etkili olabileceği hipotezini test etmek amacı ile bu çalışmayı planladık.

## YÖNTEM

Nisan 1998-Mart 1999 arasında kliniğimizde yatırılarak takip edilen ve Amerikan Psikiyatri Birliği'nin bipolar bozukluk tedavi rehberi (10) tarafından tanımlanan prensiplere göre izlenmesine rağmen, cevap almamayan, tedaviye dirençli, 6 bipolar affektif bozukluk (4 erkek, 2 kadın) ve 2 şizoaffektif bozukluk (2 kadın) tanısı alan 8 erişkin hasta (yaş ort.  $\pm$  SD=34.12  $\pm$  12.64) çalışmaya dahil edildi. En az 6 hafta süreyle her üç duygudurum dengeleyicisinden (lityum, valproik asit veya karbamazepin) birini veya birden fazlasını kullandığı halde fayda görülmemesi dirençlilik kriteri olarak kabul edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların tamamı kombine tedavilere de cevap vermemişti (tablo 1). Bu klinik denemeler sırasında duygudurum dengeleyicilerin plazma seviyesi önerilen aralıklardaydı. Epilepsi, diğer başka bir medikal hastalık, intihar riski, gebelik veya madde bağımlılığı dışlanma kriterleri olarak kabul edildi. Bipolar bozukluk tanısı ile izlenen hastalardan 5'i mikst tipe uymaktaydı. Bir hasta ise hızlı döngülü olarak değerlendirildi. Bütün hastalara lamotrijin 25mg/gün başlanarak, hastanın klinik durumuna ve tolerabilitesine göre doz aralığı 200-400mg/gün gün olacak şekilde artırıldı. Ortalama lamotrijin dozu 262.5 $\pm$ 51.75 mg/gün idi. Hastaların iritabilite ve insomni şikayetleri için lorazepam

(1-3mg/gün) verildi. Hastalar ilk ay haftada bir, daha sonra 2 haftada bir olmak üzere aynı psikiyatri uzmanı tarafından değerlendirildi. Toplam takip süresi 27.72 $\pm$ 7.08 haftaydı (halen 5 hasta aynı psikiyatri uzmanı tarafından poliklinikten takip edilmektedir). Hastaların tedavilere verdikleri cevap; McElroy ve arkadaşları tarafından önerilen ve kendi çalışmalarında kullandıkları derecelendirme ölçeği tarafından puanlandırıldı (11). Bu ölçeğe göre 0 puanı belirtilerde herhangi bir değişiklik olmadığını gösterirken, 1 puanı belirtilerde minimal düzelme olmasına rağmen tedaviye devam edecek kadar klinik düzelme olmadığını ifade etmektedir. İki puan klinikte belirgin düzelmeyi işaret ederken, 3 puan hastanın belirtilerinin tamamen düzeldiğini göstermektedir.

## BULGULAR

Hastaların yaş, cinsiyet, daha önce aldıkları tedaviler, lamotrijin dozları, tedaviye cevapları Tablo 1'de verilmiştir. Altı bipolar bozukluk tanısı alan hastadan bir tanesi, uzun dönem takibi yapılamadığından çalışmadan çıkarıldı. Üç bipolar hastada tedaviye iyi cevap alınırken, iki hastada orta derecede cevap izlendi. Orta derecede cevap alınan hastalardan bir tanesi, 14 gün süren kısa depresif ve daha sonra 8 gün süren manik epizod geçirdi. Manik epizod döneminde 5 mg/gün haloperidol oral yoldan kullandı. Hızlı döngülü bipolar hasta ise takip boyunca 3 defa 3 ile 4 gün süren ancak işlevselliğini belirgin derecede etkilemeyen depresif ataklar geçirdi. Bir hasta ise tedaviden orta derece cevap alınmasına rağmen, 24. haftada ailesinin ve kendi isteği üzerine tedaviyi bırakmıştır. Bipolar hastalarda ek olarak kullanılan risperidon 6 hafta içinde, 1 hasta dışında tedricen azaltılarak kesilmiştir. Şizoaffektif bozukluk tanısı alan hastaların uzun dönem takibinde ise bir hastanın tedaviye orta derecede, diğer hastanın da minimal düzeyde cevap verdiği gözlemlendi. Uygulanan lamotrijin dozları tüm hastalar tarafından iyi tolere edildi ve takip süresince hastalarda belirgin bir yan etki gözlenmedi. Sadece bir hastada 2. hafta içinde bir gün süren eritematöz deri döküntüleri izlendi. Yakın takibe alınan hastanın yapılan tam kan sayımı ve kan biyokimya değerlerinde anormal bulgu tespit edilemezken, lezyonlar antihistaminik ilaçlara iyi cevap verdi. Benzer döküntüler takip boyunca tekrar izlenmedi.

**Tablo 1. Lamotrijin ile tedavi edilen hastaların sosyodemografik özellikleri, daha önceki tedavileri ve son epizoddaki tedaviye cevapları**

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4	Olgu 5	Olgu 6	Olgu 7	Olgu 8
Tanı	Bipolar I, hızlı döngülü	Bipolar I	Bipolar I	Bipolar I	Şizoafektif bozukluk, bipolar	Şizoafektif bozukluk, bipolar	Bipolar I	Bipolar I
Cinsiyet	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Kadın	Kadın	Erkek	Erkek
Hastalığın başlama yaşı	21	22	19	30	21	32	17	29
Şu anki yaşı	54	28	22	51	27	36	20	35
Önceki epizodlarda uygulanan ve yeterli cevap alınamayan veya yan etki nedeniyle bırakılan tedaviler (mg/gün)	*Li 900 mg/gün-1 sene *Li 900 mg/gün + VPA 1500mg/gün-8 ay * Çok sayıda çeşitli sürede, haloperidol trisiklik ve SSRI kullanımı	*Li 900 mg/gün-1 sene *Li 900 mg/gün + VPA 1250mg/gün-4 ay *Haloperidol 5 mg/gün * CBZ 600 mg/gün + Li 900 mg/gün + venlafaksin 375 mg/gün	*Li 900 mg/gün + CBZ 800 mg/gün-6 ay * Fluvoksamin 200 mg/gün + Li 900 mg/gün -2 ay	*Li 900 mg/gün-1 sene *Li 900 mg/gün + CBZ 800 mg/gün-8 ay * Çok sayıda çeşitli sürede, haloperidol trisiklik ve SSRI kullanımı	* CBZ 600 mg/gün- 6ay * CBZ 800 mg/gün + VPA 800 mg/gün - 8 ay	* CBZ 600 mg/gün- 8ay * VPA 1500 mg/gün + Haloperidol 15 mg/gün * Çok sayıda çeşitli sürede, haloperidol kullanımı	*Li 900 mg/gün-1 sene *Li 900 mg/gün + CBZ 800 mg/gün-4 ay * Fluoksetin 40 mg/gün + Li 900 mg/gün- 6 ay	*Li 900 mg/gün-1 sene *Li 900 mg/gün + CBZ 600 mg/gün-14 ay * Fluanxol tb 3 mg/gün-1yıl
Son epizoddaki duygudurumu	Birer hafta süreyle manik, depresif ataklar	Mikst mani	Mikst mani, psikotik	Mikst mani, psikotik	Mikst mani, psikotik	Mani, psikotik	Mikst mani,	Mikst mani,
Son epizod içindeki tedaviler	Li 900 mg+VPA 2000 mg/gün + paroksetin 20mg/gün	CBZ 600mg/gün + Ris 6 mg/gün	Li 900 mg/gün + CBZ 600 mg/gün + Ris 6 mg/gün	Li 900 mg/gün + CBZ 600 mg/gün + haloperidol 5 mg/gün	CBZ 800 mg/gün + VPA 800 mg/gün + haloperidol 5 mg	Olanzapin 15 mg/gün	-----	-----
Lamotrijin ve ek tedaviler	350 mg/gün	250 mg/gün + Ris 4 mg/gün	300 mg/gün + Ris 6 mg/gün	250 mg/gün + Ris 4 mg/gün	200 mg/gün	250 mg/gün + Ris 4 mg/gün	200 mg/gün	300 mg/gün
4 haftalık tedavi	2	2	1	2	1	1	1	1
8 haftalık tedavi	2	2	1	3	2	1	1	2
Uzun dönem takip (süre/doz)	3 (37. Hafta / 350 mg/gün La)	3 (32. Hafta / 250 mg/gün La)	Hasta tedaviyi bıraktı	2 (30. hafta / 250 mg/gün La + Ris 2 mg/gün)	2 (30. hafta / 250 mg/gün La)	1 (16. haftada tedavi protokolu değişti)	2 (24. haftada tedavi protokolu değişti)	3 (32. Hafta / 300 mg/gün La)
CBZ: Karbamazepin Li: Lityum VPA: Valproik asit	La: Lamotrijin Ris: Risperidon							

## TARTIŞMA

Bu çalışmada elde edilen en önemli bulgu, daha önce değişik kombine ilaç tedavilerine rağmen tedavide başarılı olunamamış bipolar bozukluk tanısı ile izlenen bir kısım hastanın, yalnızca lamotrijin veya diğer ilaçlar ile kombine tedavisine cevap verebileceğidir. Çalışmanın açık ve dahil edilen hasta sayısının sınırlı olması elde edilen sonuçları, başka çalışmaların sonuçları ile kıyaslamayı zorlaştırmakta ise de klinik uygulamalar için fikir verebileceğini düşünüyoruz.

Calabrese ve arkadaşları, tedaviye dirençli bipolar hipomanik/mikst/ manik hastaların %84'ünün lamotrijin mono veya kombine tedavisine cevap verdiğini bildirmişlerdir (8). Depresif özellikler gösteren bipolar hastalarda ise bu oran %68 olarak bulunmuştur. Bir başka çalışmada Kusumakar ve Yatham dirençli bipolar depresyon olgularının almakta olduğu divalprate sodyum tedavisine lamotrijin eklemişler ve 4 haftalık takip sonucunda %72'sinde belirgin düzelme bildirmişlerdir (12). Bowden ve arkadaşları lamotrijin mono veya diğer duygudurum dengeleyicileri ile kombine kullanımının, hızlı döngülü bipolar hastalarda etkili olduğunu rapor etmişlerdir (7). Yapılan kontrollü çalışmalarda, akut mani tedavisinde lamotrijinin lityum ve olanzapin kadar etkili olduğu gösterilmiştir (13, 14).

Bizim çalışmamızda bipolar bozukluk tanısı alan 5 hastanın tamamı orta veya ileri düzeyde lamotrijin tedavisine cevap vermişlerdir. Bir hasta tedaviyi bırakması nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır. İlk aydan itibaren lamotrijin tedavisine olumlu cevap izlenmesine rağmen dozun yavaş artırıldığı da

dikkate alınarak, ilacın etkinliğine karar vermek için en az 8 hafta tedaviye devam edilmesi gerektiğini düşünüyoruz. Bulgularımız diğer tedavilere dirençli kabul edilen bipolar hastaların tedavisinde, lamotrijinin etkili olduğunu gösteren diğer çalışmalarını desteklemektedir. Şizoaffektif bozukluk tanısı alan hastalarımızda ise lamotrijin tedavisinde istenen sonuçlar alınamamış olmasına rağmen; çalışma grubumuzda bu tanı ile izlenen sadece 2 hastanın olması bu sonuç hakkında fikir yürütmemizi zorlaştırmaktadır.

Lamotrijin bağlı deri döküntüleri epilepsi hastalarında %10 oranında görülmekte ve hastaların %3.8'i döküntüler sebebiyle tedaviyi bırakmaktadırlar (15). Özellikle valproik asit ile kombine kullanımı sırasında döküntü riskinin arttığı ve bu nedenle lamotrijin doz artırımının daha yavaş olması gerektiği belirtilmektedir. Calabrese ve arkadaşları deri döküntülerinin görülme sıklığını %15 olarak bildirirken, hastaların %9'u (7/75) döküntüler sebebiyle tedaviden çıkarılmışlardır (8). Bu çalışmada sadece bir hastada ileri derecede döküntü gelişmiş ve steroid kullanımı ihtiyacı doğmuştur. Biz, çalışmamız sırasında bir hastamızda 2. hafta sırasında geçici ve antihistaminergik ilaçlara cevap veren döküntüler geliştiğini gözledik.

Gerek bizim, gerekse diğer çalışmaların sonuçları dikkate alındığında; lityum, karbamazepin, valproik asidin tek başına kullanımını veya çeşitli kombinasyonlarını tolere edemeyen veya yeterli cevap alamayan hastalarda lamotrijin iyi bir alternatif gibi görünmektedir. Bu konuda yapılacak daha büyük ölçekli, çift-kör çalışmalar, lamotrijinin bipolar bozukluk tedavisindeki yerini belirleyecektir.

## Kaynaklar:

1. Calabrese JR, Bowden CL, Woynshville MJ. Lithium and anticonvulsant in bipolar disorder. In: Bloom FE, Kupfer DJ, editors. Psychopharmacology: The fourth Generation of Progress. New York Raven Press, 1993:1099-1111.
2. Kukopolos A, Reginaldi D, Laddomada P, Floris G, Serra G, Tondo L. Course of the manic depressive cycle and changes caused by treatment. Pharmacopsychiatria 1980; 13:156-167.
3. Bauer MS, Calabrese J, Dunner DL, Post R, Whybrow PC, Gyulai L, Tay LK, Younkin SR, Bynum D, Lavori P. Multisite data reanalysis of the validity of rapid cycling as a course modifier for bipolar disorder in DSM-IV. Am J Psychiatry 1994; 151:506-515.
4. Schachter SC, Leppik E, Matsuo F, Messenheimer JA, Faught E, Risner ME. Lamotrigine: a six month placebo controlled, safety and tolerance study. J Epilepsy 1995; 8: 201-209.
5. Lang DG, Wang CM, Cooper BR. Lamotrigine, phenytoin and carbamazepine interaction on the sodium current present in N4TG1 mouse neuroblastoma cells. J Pharmacol Exp Ther 1993; 266:829-835.
6. Pellock JM. Overview of lamotrigine and the new antiepileptic drugs: the challenge. J Child Neurol 1997; 12 Suppl 1:S48-52.

7. Bowden BL, Calabrese JR, Mc Elroy SL, Rhodes LJ, Paul KE, Cookson J, Anderson J, Bolden-Watson C, Ascher J, Monaghan E, Zhou J. The efficacy of lamotrigine in rapid cycling and non-rapid cycling patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 953-958.
8. Calabrese JR, Bowden CL, McElroy SL, Cookson J, Andersen 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.
9. Fogelson DL, Sternbach H. Lamotrigine treatment of Refractory Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 271-273.
10. Hirschfeld RMA, Clayton PJ, Cohen I. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1994; 15:S5-S15.
11. Mc Elroy SL, Keck PE, Pope HG. Sodium valproate: its use in primary psychiatric disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1987;7:16-24.
12. Kusumakar V, Yatham LN. Lamotrigine in treatment resistant bipolar depression. *Psychiatry Res* 1997; 72:145-148.
13. Berk M. Lamotrigine and the treatment of mania in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999;9 Suppl 4:S119-123.
14. 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.
15. Physicians' Desk Reference, 51st ed. Montvale, NJ, Medical Economics Co, 1997:1105-1110.