

# Optymalne dawkowanie litu, kwasu walproinowego i lamotryginy w leczeniu zaburzeń nastroju

Anna Lembke, MD

- Lit, kwas walproinowy i lamotrygina są podstawowymi lekami stosowanymi w terapii zaburzeń nastroju.
- Stosowanie litu, kwasu walproinowego lub lamotryginy może wiązać się z potencjalnie zagrażającymi życiu działaniami niepożądanymi.
- Optymalizacja dawkowania litu, kwasu walproinowego i lamotryginy w leczeniu zaburzeń nastroju poprawia skuteczność tych środków, zwiększa współpracę chorego w leczeniu, jak również zmniejsza ryzyko poważnych objawów niepożądanych.

## Streszczenie

*Lit, kwas walproinowy i lamotrygina są skutecznymi lekami pierwszego rzutu w terapii zaburzeń nastroju, jednak ich stosowanie może wiązać się z poważnymi objawami niepożądanymi. Wiadomo, że lit może działać nefrotoksycznie, tyreotoksycznie i teratogenicznie. Stosowanie kwasu walproinowego może wiązać się z wystąpieniem piorunującej martwicy wątroby, ostrego krwotocznego zapalenia trzustki, agranulocytozy, trombocytopenii, obserwuje się również działanie teratogenne tego leku. Lamotrygina może być przyczyną zespołu Stevensa-Johnsona – zmian skórnych potencjalnie zagrażających życiu. Podstawą do odpowiedniego prowadzenia chorych jest znajomość cechujących się potwierdzoną przydatnością strategii dawkowania poszczególnych leków. Optymalizacja dawkowania litu, kwasu walproinowego i lamotryginy może skutkować poprawą w zakresie kontroli objawów choroby, skróceniem czasu do wystąpienia reakcji na leczenie, zmniejszeniem nasilenia objawów niepożądanych, zmniejszeniem częstości występowania poważnych powikłań oraz lepszym stosowaniem się chorych do zaleceń. Na przykład staranne monitorowanie stężenia litu we krwi może zmniejszać ryzyko jego działania neurotoksycznego, a stosowanie dawek uderzeniowych kwasu walproinowego może skracać czas do wystąpienia poprawy objawowej. Powolne, stopniowe zwiększanie dawki lamotryginy może znacznie zmniejszyć ryzyko wystąpienia zmian skórnych. Znajomość zasad optymalizacji dawkowania jest podstawą ustalenia najbezpieczniejszej i najskuteczniejszej metody leczenia dostosowanej do potrzeb każdego pacjenta.*

## Wprowadzenie

Dostosowanie metod leczenia do potrzeb poszczególnych pacjentów jest podstawą prawidłowego prowadzenia chorych. Dawka leku, która wpływa korzystnie na przebieg choroby, a nie powoduje uciążliwych objawów niepożądanych ani powikłań, jest dawką optymalną. W artykule przedstawiono oparte na dowodach wskazówki dotyczące optymalnego dawkowania trzech leków normotymicznych: litu, kwasu walproinowego i lamotryginy. Dane dotyczące optymalnego dawkowania pochodzą z licznych badań kontrolowanych z podwójnie ślepą próbą i placebo. Kliniczne serie przypadków oraz doświadczenie lekarzy również wpływają na ustalenie strategii dawkowania tych leków. Przy optymalizacji dawkowania należy uwzględnić cztery zasadnicze czynniki: reakcję na leczenie, objawy niepożądane/bezpieczeństwo terapii, interakcje lekowe i stosowa-

nie się do zaleceń. Reakcja na leczenie oznacza znalezienie takiej dawki leku, która wpływa korzystnie na występujące u chorych pierwszorzędowe objawy psychopatologiczne. W przypadku leków normotymicznych reakcja na leczenie oznacza ustępowanie objawów depresji, manii lub utrzymywanie się eutymii. Objawy niepożądane i bezpieczeństwo terapii odnoszą się do stosowania strategii dawkowania wiążących się z najmniejszą częstością objawów niepożądanych i najmniejszym ryzykiem powikłań. Interakcje lekowe oznaczają, że chorzy często przyjmują więcej niż jeden lek i leki te mogą oddziaływać na siebie w sposób wpływający na stężenie w surowicy, metabolizm i profile bezpieczeństwa leków normotymicznych. Stosowanie się do zaleceń to sformułowanie przypominające o tym, że leki działają tylko wtedy, gdy są przez pacjentów przyjmowane. Różne strategie dawkowania

Dr Lembke, clinical instructor, staff physician, senior research scientist, Stanford University, California.

Dr Lembke nie zgłasza żadnych mogących powodować konflikt interesów zależności finansowych ani innych powiązań z organizacjami komercyjnymi.

Adres do korespondencji: Anna Lembke, MD, Clinical Instructor, Stanford University, 401 Quarry Road, Stanford, CA, 94305, Stany Zjednoczone; e-mail: alembke@stanford.edu.

mogą zwiększać współpracę chorych w leczeniu, gdy wiążą się ze zmniejszeniem częstości występowania i nasilenia objawów niepożądanych oraz łatwiejszym sposobem przyjmowania leków. Gdy przy ustalaniu dawki bierze się pod uwagę reakcje na leczenie, objawy niepożądane/bezpieczeństwo terapii, interakcje lekowe i współpracę chorego w leczeniu, w większości przypadków można stosować lek w sposób optymalny.

## Lit

### Reakcja na leczenie

W Stanach Zjednoczonych w 1970 roku lit został zarejestrowany przez Food and Drug Administration (FDA) do leczenia ostrej manii. Dowody przemawiające za jego skutecznością w leczeniu ostrych objawów manii są niepodważalne. W jednym z wcześniej przeprowadzonych badań ustalono, że optymalne stężenie litu w surowicy w leczeniu objawów ostrej manii powinno mieścić się w zakresie 0,9-1,4 mEq/l.<sup>1</sup> Stężenie to jest większe niż obecnie zwykle stosowane. W późniejszych badaniach, na przykład Stokesa i wsp.,<sup>1</sup> wykazano że leczenie objawów ostrej manii za pomocą litu może być skuteczne przy użyciu dawek mieszczących się w zakresie 0,5-0,72 mEq/kg/24 h, co odpowiada stężeniu litu wynoszącemu około 1,0 mEq/l. W licznych badaniach kontrolowanych z podwójnie ślełą próbą, przeprowadzonych w ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat, ustalono, że przy stosowaniu dawek litu w zakresie 900-1200 mg/24 h jego skuteczność terapeutyczna w monoterapii epizodów ostrej manii wynosi 70-80%, co odpowiada stężeniu litu we krwi wynoszącemu 0,6-1,2 mEq/l.

Dawka litu skuteczna w leczeniu objawów ostrej manii różni się od optymalnej dawki stosowanej w leczeniu profilaktycznym, czyli w terapii prowadzonej w celu zapobiegania epizodom depresji lub manii. W rzeczywistości gdyby kontynuowano stosowanie dużych dawek po ustąpieniu objawów manii, to u chorych obserwowano by zwiększone ryzyko występowania objawów niepożądanych, zatrucia lub innych powikłań związanych z przyjmowaniem zbyt dużej dawki leku. Przyczyny tej różnicy nie są do końca zrozumiałe. Mania wydaje się stanem uogólnionego pobudzenia fizjologicznego, czego wynikiem może być zwiększenie przepływu krwi przez nerki, zwiększenie filtracji w kłębuszkach nerkowych lub zwiększenie absorpcji litu do tkanek pobudliwych.<sup>3</sup> Jakikolwiek są tego przyczyny, to zwykle dawki litu po ustąpieniu objawów manii należy zmniejszyć.

W 1974 roku, cztery lata po zarejestrowaniu litu do leczenia ostrej manii, FDA zaaprobowwała jego stosowanie w leczeniu profilaktycznym zaburzenia afektywnego

dwubiegunowego. Decyzja FDA była w dużej mierze oparta na wynikach badania Priena i wsp.,<sup>4</sup> w którym stwierdzono, że lit był skuteczniejszy od placebo w zapobieganiu nawrotom zarówno depresji, jak i manii. Od tego czasu przeprowadzono 10 badań kontrolowanych placebo z podwójnie ślełą próbą.<sup>3</sup> Po zsumowaniu ich wyników ustalono, że u 34% pacjentów w remisji, leczonych litem, wystąpiła faza maniackalna lub depresyjna, a w grupie placebo nawrót obserwowano u 81% chorych. Kontrowersyjne pozostaje zagadnienie, jaka dawka litu jest skuteczna w zapobieganiu występowania epizodów maniackalnych i depresyjnych w przyszłości. Coppen i wsp.<sup>5</sup> wykazali, że skuteczne w leczeniu profilaktycznym są dawki litu odpowiadające stężeniu we krwi wynoszącym zaledwie 0,4-0,6 mEq/l, które ponadto znacznie rzadziej powodowały objawy nietolerancji. Dla odmiany Gelenberg i wsp.<sup>6</sup> obserwowali, że u chorych, u których stężenie litu w surowicy wynosiło 0,4-0,6 mEq/l, częstość nawrotów była trzykrotnie większa w porównaniu z badanymi, u których stężenie litu wynosiło 0,8-1,0 mEq/l (odpowiednio 38 i 13%). Większość lekarzy przy prowadzeniu leczenia profilaktycznego stara się utrzymać stężenie litu w zakresie 0,6-1,2 mEq/l.<sup>3</sup> [W Polsce w praktyce zwykle stosuje się dawki pozwalające na utrzymanie stężenia <1 mEq/l. – przyp. tłum.]. Gdy zachodzi potrzeba odstawienia litu z powodów innych niż ostre objawy zatrucia lub inne działania niepożądane, to – jak wynika z badań klinicznych – należy go odstawiać bardzo powoli. Stwierdzono, że szybsze odstawienie leku wiąże się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia nawrotu. Faedda i wsp.<sup>7</sup> wykazali, że częstość nawrotów jest większa u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym, którzy odstawili lit, w porównaniu z chorymi, którzy nadal go stosowali, ale częstość nawrotów jest mniejsza u pacjentów, którzy lek odstawiali powoli, niż u chorych, którzy gwałtownie przerwali leczenie.

### Objawy niepożądane/bezpieczeństwo

W przypadku litu FDA nakazała umieszczenie na opakowaniu leku ostrzeżenia, informującego, że stosowanie litu może wiązać się z występowaniem potencjalnie śmiertelnych powikłań. Lit może wykazywać toksyczne działanie na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), nerki, tarczycę oraz może działać teratogenicznie. Wszystkie powyższe powikłania mogą potencjalnie zagrażać życiu. Stosowanie litu może również wiązać się z występowaniem licznych, niezagrażających życiu, niemniej bardzo uciążliwych objawów niepożądanych. Najczęstszymi są: drżenie, poliuria, suchota w ustach, nudności, nadmierna sedacja, zaostrenie zmian trądzikowych i łuszczycowych oraz zaburzenia procesów poznawczych.<sup>3</sup>

Toksyczne działanie litu na OUN wiąże się z największą śmiertelnością. Umiarkowane zatrucie litem objawia się występowaniem niepokoju, drażliwości i nadmiernej sedacji. Przy ciężkim zatruciu mogą występować: majaczenie, ataksja, drżenia grubofaliste, napady drgawkowe, a w skrajnych przypadkach śpiączka i zgon. Objawy ciężkiego zatrucia występują przy stężeniu litu przekraczającym 1,6 mEq/l, ale u osób podatnych na jego neurotoksyczne działanie mogą wystąpić nawet przy stężeniu mieszczącym się w oknie terapeutycznym. Oakley i wsp.<sup>8</sup> przeprowadzili badanie retrospektywne, w którym analizowali dokumentację medyczną 97 pacjentów, u których obserwowano toksyczne działanie litu, i stwierdzili, że w 26 na 28 przypadków ciężkiego działania neurotoksycznego litu objawy wystąpiły przy jego przewlekłym stosowaniu, a jedynie dwa pozostałe były związane z ostrym przedawkowaniem. Innymi słowy, większość przypadków toksycznego działania litu występowała u chorych stosujących ten lek zgodnie z zaleceniami lekarza. Badacze ustalili również, że stężenie litu w surowicy było istotnie większe u pacjentów z objawami ciężkiego działania neurotoksycznego (2,3 mEq/l) w porównaniu z chorymi z łagodniejszymi postaciami neurotoksycznego wpływu tego leku (1,6 mEq/l), ale obserwowali również u chorych ze zbliżonymi stężeniami litu różnego nasilenia objawów neurotoksycznych. W tym badaniu próbowano także ustalić czynniki sprzyjające występowaniu objawów neurotoksycznych i stwierdzono, że niezależnymi czynnikami ryzyka zatrucia litem były: podeszły wiek, moczówka prosta, niewydolność nerek, niedoczynność tarczycy oraz polipragmazja.

Staranne monitorowanie stężenia litu we krwi może zapobiec wystąpieniu objawów jego toksyczności. Stężenie powinno być oznaczane dwa razy w tygodniu do momentu ustabilizowania się w surowicy, a następnie co 6 miesięcy. Stężenie litu we krwi nie powinno przekraczać 1,2 mEq/l. Świadomość istoty i znaczenia regularnego pomiaru stężenia litu w surowicy jest niezbędna do prawidłowej oceny innych danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności leczenia. Stężenie litu we krwi należy oznaczać w 8-12 godzin po przyjęciu poprzedniej dawki, zwykle rano. Poza regularnym monitorowaniem stężenia należy również starannie oceniać stan somatyczny pacjentów, w szczególności pod kątem występowania objawów moczówki prostej, zaburzeń czynności tarczycy, niewydolności nerek oraz interakcji z innymi lekami. W przypadku wystąpienia objawów powyższych zaburzeń należy rozważyć zmniejszenie dawki litu oraz zwiększenie częstości oznaczania jego stężenia we krwi. Gdy chorzy przez wiele lat leczeni litem w okre-

lonej dawce, ze stabilnym stężeniem leku we krwi, osiągną podeszły wiek, należy starannie monitorować przebieg leczenia, nawet mimo niewystępowania powikłań w trakcie dotychczasowej terapii, gdyż wydaje się, że podeszły wiek jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia objawów neurotoksyczności tego leku.

### Interakcje lekowe

Każda substancja potencjalnie zmieniająca klirens nerkowy powinna być łączona z litem ostrożnie, bo może wpływać na jego dawkowanie. Największą grupą leków, które mogą potencjalnie wchodzić w istotne kliniczne interakcje z litem, są leki moczopędne. Zmniejszają one klirens nerkowy, co może być przyczyną zwiększenia stężenia litu we krwi i wystąpienia objawów zatrucia. W przypadku konieczności podawania litu z lekami moczopędnymi zaleca się stosowanie jego najmniejszej skutecznej dawki. Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), takie jak ibuprofen i naproksen, mogą zwiększyć stężenie litu we krwi, co może nasilać objawy niepożądane i ryzyko zatrucia. Pacjentów przyjmujących lit należy poinstruować, żeby stosowali leki z grupy NLPZ sporadycznie albo nie stosowali ich wcale. Stężenie litu przy nagłym odstawieniu kofeiny u pacjentów leczonych litem, a przyjmujących przewlekłe znaczne dawki kofeiny, może wzrosnąć o 24%, teoretycznie zwiększając ryzyko wystąpienia objawów zatrucia.<sup>9</sup> Chorych leczonych litem, którzy codziennie przyjmują określoną ilość kofeiny, należy więc uprzedzić, żeby gwałtownie nie zwiększali ani nie zmniejszali spożycia tej substancji.

### Stosowanie się do zaleceń

Dawkowanie to nie tylko liczba miligramów na dawkę, ale także liczba dawek na dobę (częstotliwość dawkowania). Wiadomo, że częstotliwość dawkowania istotnie wpływa na stosowanie się chorych do zaleceń (im większa częstotliwość, tym gorsza współpraca). Claxton i wsp.<sup>10</sup> przeprowadzili przegląd 76 różnych badań pod kątem stosowania się do zaleceń i stwierdzili, że w przypadku dawkowania raz dziennie 79% chorych spełniało zalecenia lekarskie (współpracowało w leczeniu), przy dawkowaniu 2 razy dziennie 69% badanych stosowało się do zaleceń, trzy razy dziennie – 65%, a cztery razy dziennie – tylko 51% chorych współpracowało w leczeniu.

Standardowo stosowany preparat – węglan litu – powinien być stosowany trzy razy na dobę, aby można było uzyskać stałe, stabilne stężenie litu w surowicy. Jak wynika z danych z badania Claxtona i wsp.,<sup>10</sup> stosowanie się chorych do zaleceń przy tego typu dawkowaniu jest istotnie gorsze. Aby je poprawić, wielu lekarzy zaleca przyjmowanie litu w jednej dawce, nie zważając na jego krótki

okres półtrwania. Pozytywną stroną takiego postępowania może być poprawa współpracy chorych w leczeniu, ale negatywną stroną jest utrzymywanie się małego stałego stężenia litu we krwi z większą częstością występowania objawów niepożądanych podczas szczytowego stężenia leku we krwi w kilka godzin po przyjęciu dawki.

Lit jest również dostępny pod postacią preparatu o przedłużonym uwalnianiu zawierającym węglan litu [nie w Polsce – przyp. tłum.]. Cechą charakterystyczną postaci o przedłużonym uwalnianiu jest wydłużenie okresu półtrwania, tak aby można było zmniejszyć liczbę dawek na dobę i w konsekwencji poprawić stosowanie się do zaleceń. Zniesienie wahań stężenia we krwi przy stosowaniu preparatu o przedłużonym uwalnianiu może zmniejszyć częstość zależnych od dawki objawów niepożądanych występujących w czasie, gdy lit osiąga szczytowe wartości stężeń we krwi. Zwiększenie stałego stężenia litu we krwi (między szczytami) może przyczynić się do większej skuteczności tego leku w terapii objawów chorobowych.

## Kwas walproinowy

### Reakcja na leczenie

Kwas walproinowy jest zarejestrowany przez FDA do leczenia ostrej manii i stosowany w Stanach Zjednoczonych od 1978 roku. Choć nie jest on zarejestrowany do leczenia profilaktycznego, uznawany jest również za lek normotymiczny pierwszego rzutu. W wielu badaniach kontrolowanych placebo wykazano, że kwas walproinowy jest skuteczny w terapii ostrych objawów maniakalnych, a pierwsze skutki leczenia obserwuje się kilka dni po osiągnięciu stężenia w surowicy wynoszącego co najmniej 50 mg/l. Optymalna dawka wynosi zazwyczaj 15 mg/kg/24 h, co zwykle odpowiada dawce 500-1000 mg/24 h w dwóch-czterech dawkach podzielonych. Dawkę kwasu walproinowego należy co 1-3 dni stopniowo zwiększać o 250-500 mg/24 h, mając na względzie skuteczność terapii i tolerancję leku, aż do osiągnięcia stężenia w surowicy mieszczącego się w zakresie 50-150 mg/l.<sup>3</sup>

Wyniki badań wskazują na to, że przy stosowaniu standardowego sposobu wprowadzania leku: początkowo 250 mg trzy razy dziennie przez 2 dni, a następnie stopniowego zwiększania dawki o 5-10 mg/kg/24 h, jedynie 30% pacjentów osiąga pożądane stężenie kwasu walproinowego we krwi (50 mg/l) w ciągu 3 dni.<sup>12</sup> W celu uzyskania szybszej reakcji na leczenie u chorych z ostrą manią, stosowanie kwasu walproinowego należy rozpocząć od dawki uderzeniowej wynoszącej 30 mg/kg/24 h przez pierwsze 2 dni, a następnie podawać ten lek w dawce 30 mg/kg/24 h<sup>12</sup>.

### Objawy niepożądane/bezpieczeństwo

Podobnie jak w przypadku litu na opakowaniu kwasu walproinowego i jego pochodnych FDA nakazała umieścić ostrzeżenie o jego stosowaniu. Do potencjalnie śmiertelnych powikłań należą: niewydolność wątroby, działanie teratogenne leku, ostre krwotoczne zapalenie trzustki oraz bardzo rzadko obserwowane agranulocytoza i trombocytopenia. W przeciwieństwie do litu te rzadkie i nagle występujące powikłania leczenia kwasem walproinowym wydają się niezależne od dawki, tak więc rutynowe oznaczanie stężenia leku we krwi niekoniecznie zmniejsza ryzyko ich wystąpienia. Mimo to zaleca się monitorowanie czynności wątroby i obrazu krwi co 6-12 miesięcy w celu ewentualnego wykrycia zwiększonej aktywności transaminaz, cech zapalenia trzustki oraz bardzo rzadko występujących agranulocytozy i trombocytopenii.

Ostre zatrucie kwasem walproinowym charakteryzuje się przede wszystkim nadmierną sedacją oraz zaburzeniami procesów poznawczych. W przeciwieństwie do litu nie ma określonego stężenia kwasu walproinowego w osoczu, które wiąże się z występowaniem objawów zatrucia, chociaż klinicyści zgadzają się, że nie należy przekraczać 150 mg/l. Kwas walproinowy jest lekiem przeciwpadaczkowym, który w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza, i u pacjentów z chorobami mogącymi wpływać na stężenie albuminy wiążącej walproinian zaleca się oznaczanie stężenia wolnego kwasu walproinowego we krwi, a nie stężenia całkowitego. Na przykład u osób z przewlekłymi chorobami wątroby i chorych z hypoalbuminemią (chorzy z porażeniami, w podeszłym wieku, w ciąży, z AIDS, itp.) powinno oceniać się stężenie wolnego leku we krwi.<sup>13</sup>

Stosunkowo często występującymi objawami niepożądanymi zależnymi od dawki są: dolegliwości żołądkowo-jelitowe, nadmierna sedacja, wypadanie włosów i przyrost masy ciała.<sup>3</sup> Smith i wsp.<sup>14</sup> przeprowadzili analizę danych z badań klinicznych i stwierdzili, że tolerancja leku poprawia się przy zastosowaniu postaci walproinianu sodu rozpuszczalnej w jelitach (enteric coated). Przy zastosowaniu tej odmiany leku obserwowano istotne zmniejszenie częstości występowania przyrostu masy ciała, drżenia, wypadania włosów oraz dolegliwości żołądkowo-jelitowych.<sup>14</sup> Dolegliwości żołądkowo-jelitowe będzie można w przyszłości ograniczać dzięki zastosowaniu kapsułek zawierających walproinian w formie płynu (sprinkles), które będzie można dodawać bezpośrednio do jedzenia. Ogólnie rzecz ujmując, stosowanie mniejszej dawki leku wiąże się z mniejszą częstością występowania objawów niepożądanych i lepszym profilem bezpieczeństwa terapii. Kwas walproinowy, tak jak wszystkie leki przeciwpadaczkowe, należy odstawiać powoli, gdyż



jego nagłe odstawienie może być przyczyną wystąpienia napadów padaczkowych nawet u osób, u których takie napady w przeszłości nie występowały.

### Interakcje lekowe

Jak już zaznaczono powyżej, kwas walproinowy wiąże się w dużym stopniu z białkami osocza i jest metabolizowany głównie w wątrobie, więc objawy zatrucia mogą wystąpić przy jednoczesnym zastosowaniu innego leku wiążącego się silnie z białkami lub metabolizowanego w wątrobie. Na przykład kwas acetylosalicylowy, który również w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza, może wypierać kwas walproinowy z jego miejsca wiązania z białkami, co może być powodem toksycznego działania wolnego walproinianu. Stężenie walproinianu we krwi może ulec znacznemu zmniejszeniu w przypadku zastosowania leków indukujących aktywność metaboliczną wątroby. Fluoksetyna może zwiększać stężenie kwasu walproinowego, gdyż hamuje metabolizm w wątrobie. Walproinian może znacznie zwiększać stężenie lamotryginy w surowicy i zwiększać ryzyko wystąpienia zagrażających życiu zmian skórnych w przypadku jednoczesnego stosowania tych leków. Ryzyko wystąpienia niewydolności wątroby rośnie przy stosowaniu kwasu walproinowego w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi.<sup>3</sup>

### Stosowanie się do zaleceń

W Stanach Zjednoczonych dostępnych jest pięć preparatów walproinianów do stosowania doustnego: kwas walproinowy, walproinian sodu, dwuwalproinian sodu, diwalproinian sodu o przedłużonym uwalnianiu (ER) oraz dwuwalproinian sodu w postaci kapsułek zawierających płyn, które można rozpuścić w jedzeniu (sprinkles). Są również dostępne postaci w czopkach i do stosowania dożylnego. Kwas walproinowy i walproinian sodu są szybko wchłaniane po podaniu doustnym. Największe stężenie w surowicy uzyskują po 2 godzinach od przyjęcia dawki. Dwuwalproinian sodu – postać rozpuszczalna w jelitach, zawierająca takie same ilości kwasu walproinowego i walproinianu sodu – uzyskuje największe stężenie we krwi w 3-8 godzin po podaniu doustnym. W przypadku stosowania postaci w kapsułkach do rozgniatania zawierających płynną postać leku (sprinkles) – nawet jeszcze później, szczególnie przy podaniu leku z posiłkiem. Wszystkie preparaty do stosowania doustnego, poza postacią ER, powinno się przyjmować dwa razy na dobę, jeśli zalecana dawka przekracza 250 mg/24 h.<sup>3</sup>

Postać diwalproinianu o przedłużonym uwalnianiu można stosować raz na dobę, gdyż w przypadku tej formuły substancja czynna uwalnia się z preparatu ze stałą prę-

kością przez ponad 18 godzin. Ponieważ preparat ten można stosować raz dziennie i charakteryzuje się on lepszym niż klasyczne formuły profilem tolerancji, to stosowanie diwalproinianu sodu ER może poprawić stosowanie się do zaleceń. Przy zmianie preparatu na formę ER należy zwiększyć pojedynczą dawkę o 8-20% w celu kompensacji zmniejszenia całkowitej dobowej dawki leku.<sup>15</sup>

## Lamotrygina

### Reakcja na leczenie

Lamotrygina została po raz pierwszy zarejestrowana w 1994 roku do stosowania w leczeniu skojarzonym (po dodaniu do wcześniej prowadzonej terapii) dorosłych pacjentów z padaczką z napadami częściowymi, a dawka optymalna mieściła się w zakresie 200-400 mg/24 h.<sup>16</sup> W 2003 roku lamotrygina została zarejestrowana przez FDA do leczenia profilaktycznego dorosłych z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym typu I w celu zapobiegania wystąpieniu epizodów zaburzeń nastroju (depresji, manii, hipomanii, stanów mieszanych). W badaniach kontrolowanych placebo z użyciem podwójnie ślepej próby wykazano, że lamotrygina jest skuteczna w zapobieganiu występowania epizodów chorobowych.<sup>17</sup> Stwierdzono jednak, że jest skuteczniejsza w zapobieganiu nawrotom depresji, ale może nie być skuteczniejsza niż placebo w zapobieganiu nawrotom manii lub hipomanii u chorych krótko po epizodzie manii lub hipomanii.<sup>18</sup> W badaniach kontrolowanych z podwójnie ślepa próbą wykazano również, że lamotrygina jest skuteczna w leczeniu depresji, ale nie poprawia stanu psychicznego chorych maniakalnych.<sup>19</sup>

Dawka początkowa oraz sposób zwiększania dawki przy wprowadzaniu lamotryginy zależą od obecności i rodzaju innych leków (zob. Interakcje lekowe lamotryginy). Gdy nie ma ryzyka interakcji, podawanie lamotryginy należy rozpocząć od dawki 25 mg/24 h przez 2 tygodnie, a następnie zwiększać o 25-50 mg/24 h co 1-2 tygodnie aż do osiągnięcia dawki docelowej. Z danych z piśmiennictwa wynika, że skuteczne są dawki między 100 a 200 mg/24 h, a efektywność dawek przekraczających 400 mg/24 h jest ograniczona.<sup>20</sup> Nie określono swoistych stężeń terapeutycznych lamotryginy we krwi, więc przy jej dawkowaniu należy opierać się na obserwacji działania klinicznego. Można oznaczać stężenie lamotryginy w surowicy, ale w większości przypadków znaczenie kliniczne tych pomiarów jest niewielkie. Wyniki badań klinicznych skuteczności lamotryginy w leczeniu padaczki w odniesieniu do korelacji między stężeniem leku we krwi a sku-

tecznością działania są rozbieżne. W dwóch badaniach<sup>21,22</sup> wykazano istotną statystyczną korelację między stężeniem lamotryginy we krwi a jej skutecznością kliniczną, a w czterech innych nie stwierdzono istotnej klinicznej korelacji między tymi zmiennymi.<sup>23-26</sup> W piśmiennictwie neurologicznym przyjmuje się, że stężenie terapeutyczne lamotryginy w surowicy w leczeniu padaczki mieści się w zakresie 1,5-10 µg/ml.<sup>27</sup> Nie wiadomo, na ile dane te można zaadaptować do leczenia zaburzeń nastroju.

### Objawy niepożądane/bezpieczeństwo

Również w przypadku lamotryginy FDA zaleca umieszczanie na opakowaniu leku ostrzeżenia dotyczącego możliwości wystąpienia zagrażających życiu zmian skórnych, ale ryzyko to może być znacznie ograniczone przez zgodne ze wskazówkami terapeutycznymi rozpoczęcie leczenia od małej dawki i powolne, stopniowe jej zwiększanie.<sup>26</sup> Większość zmian skórnych to niegroźne wysypki polekowe, ale u 0,3% pacjentów występują zmiany skórne wymagające leczenia szpitalnego – w tym w 0,1% przypadków zespół Stevensa-Johnsona.<sup>15</sup> Wysypka niemal zawsze występuje w ciągu pierwszych 8 tygodni leczenia i jest zwykle związana z jednoczesnym stosowaniem innych leków przeciwpadaczkowych, w szczególności kwasu walproinowego. Dane z badań klinicznych wykazują, że powstawanie wysypki jest zależne od dawki i stężenia leku we krwi. Im większa dawka początkowa, tym większe ryzyko wystąpienia zmian skórnych. Podczas przeglądu piśmiennictwa ustalono, że zależność między dawką początkową a częstością powstawania zmian skórnych jest następująca: 25 mg – 1% zmian skórnych, 50 mg – 9% zmian skórnych, 100 mg – 12% zmian skórnych i 200 mg – 38% zmian skórnych.<sup>15</sup> Co więcej, im szybciej zwiększa się dawkę lamotryginy, tym ryzyko wystąpienia zmian skórnych jest większe. Ustalenie tych zależności było powodem opracowania zaleceń, że aby zmniejszyć ryzyko powstawania zmian skórnych, należy zaczynać podawanie lamotryginy od małej dawki i zwiększać ją bardzo powoli, w szczególności gdy lamotryginę dodaje się do innych leków przeciwpadaczkowych. Od czasu ustalenia tych zaleceń w badaniach<sup>15</sup> wykazano, że ryzyko wystąpienia zmian skórnych w czasie leczenia lamotryginą jest obecnie porównywalne z występującym w przypadku stosowania fenytoiny, karbamazepiny i fenobarbitalu.

Poza zmianami skórnymi do objawów niepożądanych spowodowanych stosowaniem lamotryginy należą: nudności, uczucie zmęczenia, bóle brzucha, suchość w ustach, wymioty, zawroty głowy i zaburzenia równowagi. Tak jak w przypadku innych leków

przeciwpadaczkowych, tak przy nagłym odstawieniu lamotryginy istnieje ryzyko wystąpienia napadów drgawkowych. Hirsch i wsp.<sup>27</sup> oceniali stężenie lamotryginy we krwi oraz profil tolerancji i w badaniu z udziałem 811 pacjentów przyjmujących lamotryginę z powodu padaczki stwierdzili, że jej toksyczność (definiowana jako wystąpienie objawów niepożądanych o nasileniu wymagającym zmniejszenia dawki leku lub zmiany terapii) rosła wraz ze stężeniem w osoczu. W innych badaniach klinicznych nie obserwowano jednak zależności między stężeniem leku a rozwojem objawów nietolerancji.

### Interakcje lekowe

Jak wspomniano powyżej, ryzyko wystąpienia zmian skórnych, włącznie ze zmianami zagrażającymi życiu, jest większe, gdy lamotryginę stosuje się w skojarzeniu z kwasem walproinowym. Zjawisko to może mieć związek z gwałtownym zwiększeniem stężenia substancji we krwi. Okres połowicznego rozpadu lamotryginy wynosi 24 godziny, a w przypadku stosowania jej z kwasem walproinowym wydłuża się on do 60 godzin. Przy leczeniu skojarzonym z preparatami zawierającymi kwas walproinowy dawka początkowa lamotryginy powinna wynosić 25 mg/24 h przez 2 tygodnie, którą następnie należy zwiększyć o 25 mg w 3 i 4 tygodniu leczenia. Po 4 tygodniach dawkę lamotryginy można zwiększać o 25-50 mg co 1-2 tygodnie.

Okres półtrwania lamotryginy może także ulec skróceniu z 24 do 12 godzin, w przypadku gdy jest stosowana łącznie z lekami indukującymi czynność wątroby, takimi jak fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, syntetyczne pochodne estrogenów i progesteronu, inhibitory proteazy HIV, rifampicyna, sertralina, escitalopram, risperidon i preparaty ginkgo biloba. W przypadku stosowania lamotryginy u chorych przyjmujących leki indukujące metabolizm wątrobowy należałoby stosować większą dawkę, a w niektórych przypadkach rozłożyć na więcej dawek w ciągu doby, aby krzywa stężenia we krwi w czasie była jak najbardziej płaska.<sup>15</sup> Na przykład przy stosowaniu jednocześnie z doustnymi środkami antykoniecznymi zawierającymi

estrogeny dawka lamotryginy powinna być zwiększona dwukrotnie, gdyż wykazano, że doustne środki antykoncepcyjne zmniejszają stężenie lamotryginy o blisko 50%.<sup>30</sup> Podejrzanie interakcji lekowych jest jedynym przypadkiem, w którym kontrola stężenia lamotryginy we krwi może być użyteczna klinicznie. Na przykład oznaczenie stężenia leku przed dołączeniem i po dołączeniu kwasu walproinowego lub środków antykoncepcyjnych zawierających estrogeny może być użytecznym narzędziem pomocnym przy dostosowywaniu dawek w trakcie leczenia skojarzonego w celu utrzymania względnie stałych poziomów leków.<sup>27</sup>

### Stosowanie się do zaleceń

U pacjentów, którym nie podaje się kwasu walproinowego, preparaty lamotryginy o natychmiastowym uwalnianiu powinno się stosować dwa razy na dobę, chociaż dla wygody chorych często zaleca się przyjmowanie tego leku raz dziennie – wieczorem. U chorych, którzy stosują kwas walproinowy, lamotryginę należy stosować raz na dobę, gdyż kwas walproinowy wydłuża dwukrotnie okres półtrwania lamotryginy. Osoby przyjmujące leki indukujące metabolizm wątroby powinny przyjmować lamotryginę co najmniej dwa razy na dobę. Obecnie opracowywane są preparaty lamotryginy o przedłużonym uwalnianiu. Mimo że na razie nie są dostępne w Stanach Zjednoczonych, można je stosować w jednej dawce dobowej, chociaż prawdopodobnie u chorych przyjmujących leki indukujące metabolizm wątrobowy może być konieczne częstsze ich podawanie.

### Podsumowanie

W celu optymalizacji leczenia litem, kwasem walproinowym i lamotryginą należy zwrócić szczególną uwagę na wiele czynników. Między innymi, ale nie tylko, należy prawidłowo dobrać dawkę początkową, tempo zwiększania dawki, oceniać stężenie we krwi pod względem bezpieczeństwa (lit i kwas walproinowy) i toksyczności (lit), ocenić możliwość występowania interakcji lekowych, odpowiednio dobrać częstość dawko-

wania i ocenić przyczyny ewentualnego odstawienia. Stosowanie litu – leku zarejestrowanego przez FDA do leczenia manii i leczenia profilaktycznego – wymaga starannego monitorowania stężenia we krwi i szczególnej oceny stanu klinicznego pacjenta, co ma na celu zapobieżenie wystąpieniu toksycznego wpływu na układ nerwowy, nerki i tarczycę. Większość przypadków toksycznego wpływu litu na układ nerwowy obserwuje się u chorych długotrwale nim leczonych. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku stosowania litu w skojarzeniu z lekami wpływającymi na klirens nerkowy.

Kwas walproinowy jest lekiem zarejestrowanym przez FDA do leczenia manii. Jest również, mimo braku rejestracji, stosowany jako lek pierwszego rzutu w leczeniu profilaktycznym u chorych z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym. Podobnie jak w przypadku litu ocena stężenia kwasu walproinowego w surowicy krwi jest użyteczna w ustalaniu dawki leku, której skuteczność terapeutyczna jest optymalna. Wyniki badań wskazują na to, że już minimalne stężenia terapeutyczne, rzędu 50 mg/l, są skuteczne w leczeniu manii. W przeciwieństwie do litu stężenia walproinianów we krwi nie są bezpośrednio związane z ryzykiem wystąpienia poważnych objawów niepożądanych, a oznaczanie stężenia leku we krwi nie pomaga zapobiec powstawaniu powikłań. Klinicyści są zgodni, że aby maksymalnie ograniczyć częstość występowania objawów toksyczności, nie należy stosować dawek kwasu walproinowego, w przypadku których jego stężenie we krwi przekracza 150 mg/l. U pacjentów z obniżonym stężeniem albumin, niezależnie od przyczyny, należy kontrolować stężenie wolnego kwasu walproinowego. Stosowanie jakichkolwiek leków wiążących się z białkami krwi (np. kwasu acetylosalicylowego) lub metabolizowanych w wątrobie wiąże się z ryzykiem wystąpienia interakcji lekowych i zwiększeniem ryzyka objawów toksyczności tego kwasu walproinowego.

Lamotrygina jest lekiem zarejestrowanym przez FDA do leczenia profilaktycznego u chorych z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym. Lamotrygina jest również

**TABELA**  
**Dawkowanie w monoterapii (w przypadku politerapii zob. tekst)**

	Dawka początkowa	Stężenie terapeutyczne we krwi	Stężenie toksyczne	Zalecana częstość kontroli stężenia
Lit	300 mg/24 h	0,6-1,2 mEq/l (0,9-1,4 mEq/l w ostrej manii)	>1,6 mEq/l	Co 6 m-cy, poza osobami podatnymi (zob. powyżej)
Walproinian	15 mg/kg/24 h (500-1000 mg/24 h w 2-4 dawkach podzielonych)	50-150 mg/l w ostrej manii	Brak danych	Co 6 m-cy
Lamotrygina	25 mg/24 h	Brak danych	Brak danych	Obserwacja zmian skórnych

Lembke A. *Primary Psychiatry*. Vol 16, No 10. 2009.

lekiem pierwszego rzutu w leczeniu depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, ale nie ma rejestracji FDA w tym wskazaniu. Najpoważniejszym objawem niepożądanym leczenia lamotryginą jest występowanie zmian skórnych, w tym zmian skórnych zagrażających życiu. Ryzyko wystąpienia zmian skórnych wydaje się zależne od dawki i jest mniejsze w przypadku rozpoczęcia kuracji od małych dawek i powolnego ich zwiększania. Chociaż lamotrygina nie wpływa na metabolizm innych substancji, to stosowanie innych leków w skojarzeniu z tym środkiem ma istotny wpływ na jej własny metabolizm oraz profil tolerancji. Jednoczesne stosowanie kwasu walproinowego i lamotryginy może zwiększać ryzyko wystąpienia znacznie nasilonych zmian skórnych, a przyjmowanie leków indukujących metabolizm wątrobowy, takich jak estrogeny, może zmniejszyć poziom lamotryginy we krwi nawet o połowę. Chociaż oznaczanie stężenia lamotryginy we krwi w większości przypadków jest bezużyteczne, to w przypadku leczenia skojarzonego monitorowanie stężenia leku w surowicy może być pomocne przy optymalizowaniu dawki.

Wiedza dotycząca dawkowania litu, kwasu walproinowego i lamotryginy umożliwia lekarzom prowadzenie terapii w sposób optymalny i jej dostosowanie do indywidualnych potrzeb pacjenta. Dostosowanie metod leczenia do potrzeb konkretnych chorych jest niezbędne w prawidłowym prowadzeniu pacjentów, w szczególności w psychiatrii, gdzie dużym problemem jest występowanie indywidualnej reakcji na leki psychotropowe. Niezwykle ważne jest uświadomienie sobie, że optymalną dawką jest dawka, która umożliwia choremu funkcjonowanie na w miarę możliwości najwyższym poziomie i która jest bezpieczna. W niektórych przypadkach dawka optymalna może być większa lub mniejsza od zalecanego przez FDA zakresu dawek te-

rapeutycznych (tabela). Właśnie na tym polega sztuka w medycynie.

## Piśmiennictwo

- Prien RF, Caffey EM Jr, Klett CJ. Relationship between serum lithium level and clinical response in acute mania treated with lithium. *Br J Psychiatry*. 1971;120 (557):409-414.
- Stokes PE, Kocsis JH, Arcuni OJ. Relationship of lithium chloride dose to treatment response in mania. *Arch Gen Psychiatry*. 1976;33 (9):1080-1084.
- Schatzberg AF, Nemeroff CB, eds. Textbook of Psychopharmacology. 2nd ed. Washington, D. C.: American Psychiatric Press; 1998.
- Prien RF, Caffey EM Jr. The current status of lithium prophylaxis. *Dis Nerv Syst*. 1974;35 (10):470-471.
- Coppen A, Abou-Saleh M, Milln P, Bailey J, Wood K. Decreasing lithium dosage reduces morbidity and side effects during prophylaxis. *J Affect Disord*. 1983;5 (4):353-362.
- Gelenberg AJ, Kane JM, Keller MB, et al. Comparison of standard and low serum levels of lithium for maintenance treatment of bipolar disorder. *N Engl J Med*. 1989;321 (22):1489-1493.
- Faedda GL, Tondo L, Baldessarini RJ, Suppes T, Tohen M. Outcome after rapid vs gradual discontinuation of lithium treatment in bipolar disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50 (6):448-455.
- Oakley PW, Whyte IM, Carter GL. Lithium toxicity: an iatrogenic problem in susceptible individuals. *Aust N Z J Psychiatry*. 2001;35 (6):833-840.
- Mester R, Toren P, Mizrahi I, Wolmer L, Karni N, Weizman A. Caffeine withdrawal increases lithium blood levels. *Biol Psychiatry*. 1995;37 (5):348-350.
- Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001;23(8):1296-1310.
- Gyulai L, Bowden CL, McElroy SL, et al. Maintenance efficacy of divalproex in the prevention of bipolar depression. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28 (7):1374-1382.
- Hirschfeld RM, Allen MH, McEvoy JP, Keck PE Jr, Russell JM. Safety and tolerability of oral loading divalproex sodium in acutely manic bipolar patients. *J Clin Psychiatry*. 1999;60 (12):815-818.
- Dasgupta A. Usefulness of monitoring free (unbound) concentrations of therapeutic drugs in patient management. *Clin Chim Acta*. 2007;377 (1-2):1-13.
- Smith MC, Centorrino F, Welge JA, Collins MA. Clinical comparison of extended-release divalproex versus delayed-release divalproex: pooled data analyses from nine trials. *Epilepsy Behav*. 2004;5 (5):746-751.
- Werz MA. Pharmacotherapeutics of epilepsy: use of lamotrigine and expectations for lamotrigine extended release. *Ther Clin Risk Manag*. 2008;4 (5):1035-1046.
- Fraser AD. New drugs for the treatment of epilepsy. *Clin Biochem*. 1996;29 (2):97-110.
- Goodwin GM, Bowden CL, Calabrese JR, et al. A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(3):432-441.
- 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 (4):392-400.
- Geddes JR, Calabrese JR, Goodwin GM. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *Br J Psychiatry*. 2009;194 (1):4-9.
- Marangell LB, Martinez JM, Ketter TA, et al. Lamotrigine treatment of bipolar disorder: data from the first 500 patients in STEP-BD. *Bipolar Disord*. 2004;6 (2):139-143.
- Loiseau P, Yuen AW, Duché B, Ménager T, Arné-Bès MC. A randomised double-blind placebo-controlled crossover add-on trial of lamotrigine in patients with treatment-resistant partial seizures. *Epilepsy Res*. 1990;7 (2):136-145.
- Schapel GJ, Beran RG, Vajda FJ, et al. Double-blind, placebo controlled, crossover study of lamotrigine in treatment resistant partial seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56 (5):448-453.
- Jawad S, Richens A, Goodwin G, Yuen WC. Controlled trial of lamotrigine (Lamictal) for refractory partial seizures. *Epilepsia*. 1989;30(3):356-363.
- Messenheimer J, Ramsay RE, Willmore LJ, et al. Lamotrigine therapy for partial seizures: a multicenter, placebo-controlled, double-blind, cross-over trial. *Epilepsia*. 1994;35 (1):113-121.
- Reunanen M, Dam M, Yuen AW. A randomised open multicentre comparative trial of lamotrigine and carbamazepine as monotherapy in patients with newly diagnosed or recurrent epilepsy. *Epilepsy Res*. 1996;23 (2):149-155.
- Smith D, Baker G, Davies G, Dewey M, Chadwick DW. Outcomes of add-on treatment with lamotrigine in partial epilepsy. *Epilepsia*. 1993;34 (2):312-22.
- Hirsch LJ, Weintraub D, Du Y, et al. Correlating lamotrigine serum concentrations with tolerability in patients with epilepsy. *Neurology*. 2004;63(6):1022-1026.
- Joe SH, Chang JS, Won S, Rim HD, Ha TH, Ha K. Feasibility of a slower lamotrigine titration schedule for bipolar depression: a naturalistic study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2009;24 (2):105-110.
- Binnie CD, Debets RM, Engelsman M, et al. Double-blind crossover trial of lamotrigine (Lamictal) as add-on therapy in intractable epilepsy. *Epilepsy Res*. 1989;4 (3):222-229.
- Sabers A, Ohman I, Christensen J, Tomson T. Oral contraceptives reduce lamotrigine plasma levels. *Neurology*. 2003;61 (4):570-571.