

Antiepileptika v psychiatrii

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

Valproát, karbamazepin a lamotrigin mají svoje pevné místo v léčbě bipolární poruchy na základě kontrolovaných studií. Vedle lithia jsou považována za nejvýznamnější zástupce stabilizátorů nálady (MS). MS jsou dle dostupných guidelines doporučovány ve všech fázích bipolární poruchy. Cílem této retrospektivní studie bylo zmapovat, jak léčíme bipolární poruchu v klinické praxi. Na základě analýzy chorobopisů jsme zjistili, že v průběhu 2 roků bylo hospitalizováno 71 nemocných (37 žen a 34 mužů) celkem 92× (35 pro mánii, 53 pro depresi). V léčbě depresivních i manických příznaků byla nejčastěji užitou léčebnou strategií kombinace MS a atypických antipsychotik. Toto koresponduje s údaji o razantnějším efektu kombinací u závažných stavů vyžadujících hospitalizaci. Z antipsychotik byl preferován olanzapin a quetiapin, z MS valproát. Při dlouhodobém podávání však mohou být problematické některé vedlejší účinky (přírůstek hmotnosti, teratogenita).

Klíčová slova: antiepileptika, bipolární porucha, stabilizátory nálady, atypická antipsychotika, kombinace.

Antiepileptics in psychiatry

Based on controlled studies valproate, carbamazepine and lamotrigine have a firm position in the treatment of bipolar disorder. Besides lithium they are considered to be the most important representatives of mood stabilizers (MS). According to available guidelines MS are recommended in all phases of bipolar disorder. The aim of this retrospective study was to assess the treatment of bipolar disorder in clinical practice. Analyzing charts of patients we found that totally 71 patients (37 female, 34 male) were hospitalized 92 times (35 with mania, 53 with depression) during the 2-year period. In both mania and depression the most frequently used treatment strategy was the combination of MS and atypical antipsychotic. This is corresponding with the data about a more robust effect of combination in severe disorders requiring hospitalization. The most frequently used MS was valproate, the most frequently used antipsychotics were olanzapine and quetiapine. However, with long-term treatment the issue of side effects has to be considered (weight increase, teratogenity).

Key words: antiepileptics, bipolar disorder, mood stabilizers, atypical antipsychotics, combination.

Neurol. pro praxi 2010; 11(3): 188–190

Seznam zkratek

AEP – antiepileptika
BP – bipolární porucha
MS – stabilizátory nálady
AP – antipsychotika
AD – antidepresiva
FDA – Food and Drug Administration
MKN – Mezinárodní klasifikace nemocí
OR – odds ratio

Úvod

Neurologie a psychiatrie byly dříve společným oborem a nyní opět k sobě nachází cestu v rámci neurověd a neuropsychiatrie. Kromě jiného sdílí i řadu terapeutických přístupů. Z psychofarmak jsou to v první řadě antiepileptika (AEP). V současné době se spektrum užití AEP v psychiatrii rozšiřuje. Nejvíce důkazů pro jejich účinnost je nepochybně u bipolární poruchy (BP). AEP, konkrétně valproát, karbamazepin a lamotrigin jsou již pevně zakotveni v algoritmech léčby bipolární poruchy. AEP jsou považována za nejvýznamnější zástupce tzv. stabilizátorů nálady (MS). MS jsou nejčastěji definovány jako látky, které jsou účinné v akutní a dlouhodobé léčbě manické (depresivní) epizody a nezhoršující intenzitu a frekvenci epizody opačné. Všechny mezinárodní i národní

guidelines považují podávání MS za nezbytné u všech fází bipolární poruchy (tj. u manické, depresivní a smíšené fáze při akutní a dlouhodobé, profylaktické léčbě) (Češková et al., 2006; Fountoulakis et Vieta, 2008).

Je obecně známo, že klinická praxe se často liší od doporučených postupů. Proto jsme se rozhodli zjistit, jak léčíme nemocné s BP v realitě klinické praxe.

Vlastní zkušenosti

Cílem bylo zmapování diagnostického spektra a léčby hospitalizovaných nemocných s BP.

Metoda

Byla provedena retrospektivní analýza chorobopisů nemocných konsekutivně hospitalizovaných v období leden 2005 – prosinec 2006 na Psychiatrické klinice v Brně s diagnózou BP, tj. F30–F31 dle MKN 10.

Pro statistickou analýzu byla použita deskriptivní statistika, t-test a χ^2 test.

Výsledky

Během sledovaného dvouletého období bylo hospitalizováno 71 pacientů (37 žen, 34 mužů) celkem 92×; 35× (38 %) pro manické, 53×

pro depresivní příznaky, 4× pro jiné (remise). Průměrný věk byl 45,8 a u mužů byl nesignifikantně nižší než u žen.

Somatická komorbidita byla pozorována u 46/71 (64,7 %) nemocných a byla signifikantně vyšší u žen než u mužů ($p < 0,01$). Nejčastěji byla pozorována hypertenze (12/71, tj. 16,9 % nemocných), hypothyreoidismus, který byl nacházen pouze u žen (11/37, tj. 29,7 % žen), pak diabetes (4/71, tj. 5,6 %). Charakteristika souboru je uvedena v tabulce 1.

Opakované hospitalizace

19/71 (26,7 %) nemocných bylo hospitalizováno během sledovaného období opakovaně: 17/19 (89,5 %) 2× a 2/19 (10,5 %) 3×. Ženy byly opakovaně hospitalizovány více často (14/37, 37,8 %) než muži (5/34, 14,7 %). Léčba mánie (35 hospitalizací).

Monoterapie

Monoterapie antipsychotiky (AP) byla užitá u 9/35 (26 %) hospitalizací. Nejčastěji byl podáván olanzapin (6/9, 54 %), dále risperidon (2/9, 22,2 %), cisordinol acutard (1/9, 11,1 %). Monoterapie MS (valproátem) byla aplikována u 2/35 (6 %) hospitalizací.

Tabulka 1. Charakteristiky souboru

	celý soubor	muži	ženy
Počet léčených	71	34	37
Počet hospitalizací	92	40	52
pro mánii/hypománii	35	14	21
pro depresi	53	23	30
jiné	4	3 remise	1 nespecifikováno
Průměrný věk	45,8 (13,3)	42,47 (15,75)	48 (11)
Tělesná komorbidita	46/71 (64,7%)	16/34 (47,05%) *	30/37 (81,08%)
hypertenze	14/71 (19,7%)	8/34	6/37
hypotyroidizmus	11/71 (15,4%)	0/34	11/37
diabetes	4/71 (5,6%)	3/34	1/37

* signif. rozdíl mezi muži a ženami ... * p < 0,05

Tabulka 2. Průměrné denní dávky při monoterapii a kombinaci s MS

	monoterapie dávky při propuštění	kombinace MS + AP dávky při propuštění
olanzapin	15 mg	15,1 mg
quetiapin	525 mg	600 mg
risperidon	6 mg	3 mg**

** signif. rozdíl mezi monoterapií a kombinací (p < 0,01)

Kombinace

Kombinace MS a AP byla užita u 24/35 (68%) hospitalizací. Nejčastěji podávaným MS byl valproát (15/24, 62,5%), dále lithium (9/24, 37,5%). Nejčastěji užitým AP byl olanzapin (13/24, 54%), dále risperidon (5/24, 20,8%), quetiapin (2/24, 8,3%) a ostatní (klozapin, haloperidol a amisulprid celkem u 4/24, tj. 16,6%).

Léčba deprese (53 hospitalizací)

Monoterapie

Monoterapie byla použita pouze u 11/53 (20,7%) hospitalizací: AP (quetiapin, olanzapin) u 5/53 (9,4%), MS (lithium, lamotrigin) u 4/53 (7,5%) a AD (mirtazapin) u 2/53 (3,7%) hospitalizací.

Kombinace

Kombinace MS a AP byla užita u 20/53 (38%) hospitalizací. Nejvíce byl podáván valproát (12/20, 60%), dále lithium (4/20, 20%), lamotrigin (3/20, 15%), karbamazepin (1/20, 5%); z AP quetiapin (9/20, 45%), olanzapin (5/20, 25%), risperidon (2/20, 10%) a ostatní (olanzapin, sulpirid, amisulprid celkem u 4/20, tj. 20% hospitalizací).

Kombinace MS a AD byla použita u 16/53 (30%) hospitalizací. Nejčastěji byl podáván lamotrigin (8/16, 50%), dále valproát (5/16, 31,2%), lithium (2/16, 12,5%), karbamazepin (1/16, 6,2%); z AD SSRI (10/16, 62,5%), duální AD (mirtazapin, venlafaxin u 4/16, 25%) a ostatní (bupropion, trazodon u 2/16, 12,5%).

Kombinace AP a AD, konkrétně risperidonu s mirtazapinem byla aplikována při 1/53 (1,8%) a kombinace 2 MS u 5/53 (9,4%) hospitalizací.

Dávky

Průměrná denní dávka olanzapinu a quetiapinu při propuštění byla stejná u obou léčebných strategií, tj. při monoterapii i v kombinaci s MS. Průměrná denní dávka risperidonu při propuštění byla signifikantně nižší v kombinaci s MS ve srovnání s monoterapií (p < 0,01) – viz tabulka 2.

Diskuze

V dlouhodobém průběhu BP převažuje depresivní symptomatologie, což potvrzují nepřímo i naše údaje o častějších hospitalizacích pro depresivní příznaky. Dle Juddovy studie nemocní s BP stráví 53 % délky svého života jako asymptomatictí, 32 % depresivní, 9 % maničtí a 6 % v rychlém cyklování nebo smíšených stavech (Judd et al., 2002). Somatická komorbidita byla vysoká, korespondující s údaji z literatury (McIntyre et al., 2007). Údaj o vysokém výskytu hypotyroidizmu není překvapující v souvislosti s nedávnou publikací, která se zabývala metaanalýzou studií s touto problematikou (Sintzel et al., 2004). Z metaanalýzy 6 studií vyplynulo, že u nemocných s rezistentní depresí vykazovalo 52 % známky subklinického hypotyroidizmu, oproti 8,17 % s depresí a 5 % běžné populace. Uvedená publikace poukazuje také na nové údaje o úloze transthyretinu, a jeho nízkých hladinách u těžkých depresí. Zda a jakým

způsobem ovlivnila komorbidita volbu léčby nelze retrospektivně z dostupného materiálu posoudit.

V našem přehledu byla nejčastější léčebnou strategií kombinace MS a atypického antipsychotika u manických i depresivních epizod (68 % respektive 38 % všech hospitalizací). Z MS byl nejvíce preferován valproát, z antipsychotik olanzapin. U deprese byla další nejčastěji použitou strategií kombinace MS a antidepressiv (30%), preferován byl lamotrigin. Tuto strategii zatím potvrzují pouze otevřené studie (Bowden et al., 2008). Relativně časté užívání kombinace AD a lamotriginu u našeho souboru nemocných by mohlo být dáno skutečností, že se u našich nemocných jednalo o závažnou depresivní symptomatologii. Lamotrigin je poněkud handicapován nutností pomalejší titrace dávky. Kombinace s AD tento handicap kompenzuje a dále dává prostor pro udržovací a profylaktickou léčbu lamotriginem a postupné vysazení AD.

Převaha kombinací dokumentuje, že u většiny hospitalizovaných nemocných se jedná o závažné stavy. Nedávno publikovaná metaanalýza potvrdila větší efekt kombinace MS a antipsychotik vzhledem k monoterapii u mánie (Smith et al., 2007). Nevýhodou je však vyšší výskyt vedlejších účinků, zvláště přírůstků hmotnosti. Z atypických antipsychotik olanzapin a z AEP valproát je nejčastěji spojován s přírůstkem hmotnosti a z toho plynoucích důsledků (Torrent et al., 2007).

Bývá více méně pravidlem, že léčba se po propuštění do ambulantního zařízení nemění, pokud nedojde ke zhoršení psychického stavu. Proto bychom měli při volbě léčby zohlednit i individuální náchylnost nemocného k nežádoucím účinkům. Důležité je také pohlaví. Ženy v reprodukčním věku s BP berou často kontraceptiva. Karbamazepin může snižovat hladiny perorálních kontraceptiv a tím významně zvýšit riziko neplánovaného těhotenství. Lamotrigin zřejmě indukuje metabolismus progestogenní komponenty kontraceptiv, z druhé strany však kontraceptiva hladiny lamotriginu snižují (Harden et Leppik, 2006). Valproát, karbamazepin i lithium jsou teratogenní a jsou zařazeny do skupiny D dle FDA. Relativně bezpečnější je lamotrigin a antipsychotika (skupina C). Přitom vysazení léčby v graviditě je spojeno s vysokým výskytem rozvoj nové epizody (Steinhoff, 2008; Freeman, 2007). Pozornost si zaslouží údaj o spojení AEP se zvýšenou suicidalitou, i když u psychiatrických indikací méně než u epilepsie (OR 1,51 vs. 3,53). Riziko je zvýšeno od 1. týdne léčby (Barclay, 2008).

Podávání některých atypických antipsychotik v monoterapii (quetiapin, olanzapin) má také svoje opodstatnění pro jejich vlastní antimanický a antidepresivní účinek (Fountoulakis et Vieta, 2008). Vzhledem k výskytu nežádoucích účinků je zajímavá informace, že průměrná denní dávka použitých atypických antipsychotik, s výjimkou risperidonu, byla v našem souboru stejná u monoterapie jako u kombinace s MS.

Valproát se stává nejužívanějším MS a užití lithia, které je považováno za zlatý standart v léčbě BP zvláště v Evropě, klesá (Yong et Hammond, 2007). Psychiatři se často obejdou bez stanovení krevních hladin valproátu vzhledem k relativně širokému rozpětí účinných hladin, které převzali z neurologické indikace, na rozdíl od lithia. Dále může hrát roli dostupnost retardovaných forem valproátu, u kterých lze očekávat relativně nižší výskyt vedlejších účinků.

Spektrum užití AEP v psychiatrii se postupně rozšiřuje. Kromě BP je dnes valproát, karbamazepin a lamotrigin celkem úspěšně užíván u úzkostných poruch, schizofrenie (jako augmentace), u poruch osobnosti a algických syndromů, abúzu návykových látek a poruch příjmu potravy. Zatím však chybí randomizované, kontrolované studie. Postupně se v uvedených indikacích zkouší nová AEP (Grunze, 2008; McElroy et al., 2009).

Společná patofyziologie neurologických a psychiatrických nosologických jednotek zřejmě spočívá ve stavu hyperexcitability, která se manifestuje poruchami spánku, výkyvy nálady, zlostí a impulzivitou. Ke společným mechanismům účinku lze řadit ovlivnění excesivního toku sodíku a kalcia. Antidepresivní efekt lze částečně vysvětlit modulací serotoninu (valproát a lamotrigin), dopaminu (valproát), noradrenalinu (lamotrigin), aktivity osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny (lamotrigin) a ovlivněním glutamatergního systému (lamotrigin). Anxiolytický efekt

může spočívat v GABAergní aktivitě (valproát, karbamazepin). Aktuální je možný vliv na regulaci faktorů zvyšujících celulární plasticitu CNS (Grunze, 2008; Blumberg et al., 2006).

Naše údaje a jejich interpretaci nelze generalizovat, protože se jedná o zkušenosti jednoho pracoviště a chybí údaje z většího regionu. Nutno vzít v úvahu, že běžná klinická praxe má svoje limity, nicméně výběr léčby byl v soulase se současnými názory a aktuálními guidelines.

Závěry

Indikační spektrum AEP v psychiatrii se neustále rozšiřuje. Valproát, karbamazepin a lamotrigin jsou kromě lithia považována za MS. Náladu stabilizující vlastnosti mají také některá atypická antipsychotika. Dle současných guidelines by měly být MS podávány ve všech fázích BP. Dostupné údaje naznačují, že nejvíce užívaným MS se stává valproát a preferovanou léčebnou strategií u závažných forem kombinace MS a atypických antipsychotik. Tato kombinace je účinná, avšak z hlediska dlouhodobého podávání může být u některých jedinců problematická z hlediska metabolických a některých dalších vedlejších účinků.

Finanční podpora VZ MSM0021622404.

Literatura

1. Barclay L. FDA reviews risk for suicide associated with anti-epileptic drugs. www.medscape.com/viewarticle/576115.
2. Blumberg HP, Krystal JH, Bansal R, Martin A, Dziura J, Durkin K, Martin I, Gerard E, Charney DS, Peterson BS. Age, rapid-cycling, and pharmacotherapy effects on central prefrontal cortex in bipolar disorder: a cross-sectional study. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 611–618.
3. Bowden CL, Edwards S, Evoniuk G. Open-label, concomitant use of lamotrigine and other medications for bipolar disorder. *CNS Spectr* 2008; 13: 75–83.
4. Češková E, Herman E, Doubek P, Praško J. Bipolární afektivní porucha. V: Raboch J, Anders M, Praško J, Kellerová P. Psychiatrie. Doporučené postupy léčby psychiatrické péče II. Praha: Infopharm 2006; 88–96.

5. Fountoulakis KN, Vieta E. Treatment of bipolar disorder. A systematic review of available data and clinical perspectives. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11: 999–1029.
6. Freeman MP. Bipolar disorder and pregnancy: risks revealed. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1771–1773.
7. Grunze HC. The effectiveness of anticonvulsants in psychiatric disorders. *Dialogue Clin Neurosci* 2008; 10: 77–90.
8. Harden CL, Leppik I. Optimizing therapy of seizures in women who use oral contraceptives. *Neurology* 2006; 67: S56–8.
9. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, Leon AC, Rice JA, Keller MB. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 530–537.
10. McElroy SL, Guerdjikova AI, Martens B, Keck PE Jr, Pope HG, Hudson JI. Role of antiepileptic drugs in the management of eating disorders. *CNS Drugs* 2009; 23: 139–56.
11. McIntyre RS, Soczynska JK, Beyer JL, Woldeyohannes HO, Law CW, Miranda A, Konarski JZ, Kennedy SH. Medical comorbidity in bipolar disorder: re-prioritizing unmet needs. *J Curr Opin Psychiatry* 2007; 20: 406–416.
12. Sintzel F, Mallaret M, Bougerol T. Potentializing of tricyclics and serotoninergics by thyroid hormones in resistant depressive disorders. *Encephale* 2004; 30: 267–275.
13. Smith LA, Cornelius V, Warmock A, Tacchi MJ, Taylor D. Acute bipolar mania: a systematic review and meta-analysis of co-therapy vs. monotherapy. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 115: 12–20.
14. Steinfelf BJ. Pregnancy, epilepsy, and anticonvulsants. *Dialogue Clin Neurosci* 2008; 10: 63–75.
15. Torrent C, Amann B, Sánchez-Moreno J, Colom F, Reinares M, Rosa AR, Scott J, Vieta E. Weight gain in bipolar disorder: pharmacological treatment as a contributing factor. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 118: 4–18.
16. Yong AH, Hammond JM. Lithium in mood disorders. Increasing evidence base, declining use? *Br J Psychiatry*, 191, 2007; 191: 474–476.

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

