

Lamotrijin Ekleme Tedavisi Sonrası Manik Kayma

Meliha Zengin Eroğlu¹, Gonca Karakuş², Lut Tamam²

ÖZET:

Lamotrijin ekleme tedavisi sonrası manik kayma

Kayma fenomeninin nörobiyolojisi tam olarak bilinmemektedir ve bu durumu açıklayan net bir tanımlama bulunmamaktadır. Nörobiyolojik sorunlar, uyku yoksunluğu ve ilaçlar gibi pek çok etmen duygudurum oynamalarıyla ilişkili gibi görünmektedir. En sık suçlanan ilaçlar dış kaynaklı kortikosteroidler, dopaminerjik agonistler ve antidepresanlardır. Lamotrijin tedaviye dirençli tek uçlu ve iki uçlu depresyon tedavisinde kullanılan bir duygudurum dengeleyicidir. Pek çok klinik çalışmada lamotrijinin mani ya da hipomani yapma riskinin plasebodan fazla olmadığı gösterilmiştir. Bu olgu sunumunda tekrarlayan depresif atakları olan ve lamotrijin ekleme tedavisi sonrası manik kayma yaşayan bir kadın hasta sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: manik kayma, lamotrijin, ekleme tedavisi

Journal of Mood Disorders 2012;2(3):129-32

ABSTRACT:

Manic switch after adjuvant lamotrigine treatment

The neurobiology of switching phenomenon is unclear and no common definition exists to describe it. Several factors such as neurobiological problems, sleep deprivation, and drugs appear to be associated with mood switches. Frequently accused drugs are exogenous corticosteroids, dopaminergic agonists, and antidepressants. Lamotrigine is a mood stabilizer that is used in the treatment of treatment-resistant unipolar depression and bipolar depression. In many clinical trials, manic or hypomanic switch risk of lamotrigine has been reported to be not more than placebo. Here, we report a female patient with recurrent depressive disorder who developed manic switch after adding lamotrigine to her treatment regimen.

Key words: manic switch, lamotrigine, adjunctive therapy

Journal of Mood Disorders 2012;2(3):129-32

¹Osmaniye Devlet Hastanesi, Osmaniye-Türkiye
²Çukurova Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Meliha Zengin Eroğlu, Osmaniye Devlet Hastanesi Osmaniye-Türkiye

Telefon / Phone: +90-328-826-1200

Elektronik posta adresi / E-mail address:
melihazengin@gmail.com

Kabul tarihi / Date of acceptance:
11 Haziran 2012 / June 11, 2012

Bağınıt beyanı:

M.Z.E., G.K., L.T.: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Declaration of interest:

M.Z.E., G.K., L.T.: The authors reported no conflict of interest related to this article.

GİRİŞ

Pek çok nörobiyolojik etmenin kendiliğinden ya da tedavinin tetiklediği duygudurum kaymalarıyla ilişkili olduğu bilinmektedir. Nörobiyolojik sorunlar, uyku yoksunluğu ve ilaçlar gibi pek çok etmen duygudurum kaymalarıyla ilişkilidir. Bunların başında katekolamin düzeyindeki anormallikler, nörotrofik ve nöroplastik etmenlerin upregülasyonu, hipotalamik pituitar adrenal eksen hiperaktivitesi ve sirkadyen ritm bozuklukları yer almaktadır. İki uçlu bozukluk hastalarında ise uyku yoksunluğu, dış kaynaklı kortikosteroidler ve dopaminerjik agonistler farklı mekanizmalarla duygudurum kaymalarını tetikleyebilir (1).

Geçmişte, özellikle tedaviye bağlı kaymalarda antidepresan ilaçlar ilgi odağı olmuşsa da literatürde antiepileptik ilaçlardan lamotrijinle ilgili de bildirimler mevcuttur (2,3). Lamotrijin, duygudurum bozukluklarının tedavisinde gerek tekli tedavi gerekse ekleme tedavisi şeklinde kulla-

nıldığında etkinliği gösterilmiş ilaçlardan biridir (2,4). Ana etki mekanizması eksitatör bir nörotransmitter olan glutamatın salınımını engelleme şeklindedir. Bu yolla sodyum bağımlı kanallar, P-tip ve N-tip kalsiyum kanalları ve potasyum kanallarını engeller (5). Tedavi edici dozlarda nöroprotektif ve antiapapitotik etkilerinin yanı sıra engelleyici nörotransmitter olan GABA düzeyini artırır (6). Manik ve hipomanik kaymayı tetikleyici etkisinin plasebodan farksız olduğu daha önce yapılan pek çok klinik çalışmayla gösterilmesine rağmen aksi yönde olgu bildirimleri de mevcuttur (2,3). Bu yazıda tekrarlayan depresif atakları nedeniyle antidepresan tedaviye lamotrijin eklenmesi sonrasında manik kayma görülen bir olgu sunulmuştur.

OLGU

47 yaşında kadın hasta çok konuşma, huzursuzluk, hareketlilik, çabuk öfkelenme ve dini uğraşılarda artış

yakınmalarıyla kliniğimize başvurdu. 14 yıl önce içe kapanklık, karamsarlık, hayattan zevk alamama, ilgi ve istek azlığı, uykusuzluk, halsizlik yakınmaları başlamış. Bu yakınmalarla başvurduğu psikiyatristler tarafından depresif bozukluk tanısı konmuş ve ilaç tedavisi önerilmiş. Depresif yakınmaları ağırlaştığı ya da ilaç tedavisine yanıt alınmadığı için 14 yıl içinde yaklaşık 12 kez psikiyatri kliniklerinde yatarak tedavi görmüş. Depresif atakların hiç birinde özkıyım girişimi olmamış. Daha önce hiç mani ya da hipomani atağı geçirmemiş. Son olarak Venlafaksin 225 mg/gün ile 1 yıldır düzenli izlenen ve belirgin bir yakınması olmayan olgu yeniden depresif yakınmaları arttığı için kliniğimize yatırıldı. Venlafaksin 225 mg/gün tedavisine lamotrijin eklendi. Lamotrijin 25 mg/gün başlanıp doz artırılarak 4. hafta sonunda 100 mg'ye yükseltildi. Yakınmaları azalan hasta ayaktan takip önerilerek taburcu edildi. Hasta yaklaşık 3 ay sonra hareketlilik ve uyku ihtiyacında azalma yakınmalarıyla yeniden polikliniğimize başvurdu. Alınan anamnez sonucunda yakınmalarının 6 hafta önce başladığı ve giderek şiddetlendiği öğrenildi. Yakınmalarına çok konuşma, çabuk öfkelenme, cinsel istek ve dini uğraşılarda artış eklenmiş. Üzerindeki kıyafetleri yırtan hastanın taşkınlığı iyice artmış. Dini güçlerinin olduğunu söylüyor, çabuk öfkeleniyor, öfkesini denetleyemiyor, çevresindeki insanlara ve eşyalara karşı saldırganlığı oluyormuş. Bu yakınmalarla kliniğimize yatırıldı.

Yatırıldıktan sonraki ilk ruhsal muayenesinde çağrışimleri hızlıydı. Benlik saygısı belirgin biçimde artmıştı. Düşünce içeriğinde dini güçlerinin olduğu şeklinde mistik sanrıları mevcuttu. Psikomotor ajitasyonu olduğu gözlemlendi, engellenme eşiği çok düşüktü.

Soygeçmişinde ağabeyinde psikotik bozukluk olduğu öğrenildi.

Organik incelemelerinde tam kan sayımı, rutin biyokimya incelemeleri, tiroid fonksiyon testleri normaldi. Beyin manyetik rezonans görüntülemesi ve elektroensefalografi incelemesi normal sınırlardaydı.

Kliniğe yatışının ilk günlerinde hastanın yoğun mistik sanrıları ve psikomotor ajitasyonu vardı. Sanrıları duygudurumla uyumluydu. Çok konuşuyor, etrafa sataşıyor ve cinsel dürtülerini denetlemekte zorlanıyordu. Young mani puanı 37 idi. Kullanmakta olduğu venlafaksin ve lamotrijin kesildi. Hastaya lityum 1200 mg/gün, olanzapin 5 mg/gün ve klonazepam 2 mg/gün önerildi. 4. haftada manik belirtileri baskılandı. Young mani değerlendirme ölçeği puanı 5'e geriledi. 5. haftada manik belirtileri

tamamen ortadan kalkmıştı ve halsizlik, iştahsızlık şeklinde yakınmaları başladı. İlerleyen günlerde yakınmaları artarak devam etti. Klinik görevlilerinin ısrarıyla yemek yiyordu, isteksizlik, hayattan zevk alamama ve ölüm düşünceleri olduğundan bahsediyordu. 6. haftada Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği puanı 39 idi. Özkıyım düşünceleri olan ve beslenme güçlüğü artan hastanın olanzapin dışındaki diğer ilaçları kesildi, 10 kez genel anestezi altında elektrokonvülfiz tedavi uygulandı. 9. haftada Hamilton depresyon ölçeği skoru 10 puana geriledi. Sonrasında lityum 1200 mg/gün, olanzapin 5 mg/gün ve venlafaksin 150 mg/gün önerildi. 11. haftada depresif yakınmaları düzelen olgunun lityum kan düzeyi: 0.62 olarak saptandı ve taburcu edildi. İlk 6 aylık süre içinde ayakta yapılan takiplerde iyilik halinin devam ettiği gözlemlendi.

TARTIŞMA

Tek uçlu depresyonda ve iki uçlu bozuklukta glutamaterjik sistem işlev bozukluğu söz konusudur. İki uçlu bozuklukla ilgili yapılan hayvan çalışmaları risk alma davranışında ve saldırganlıkta artış gibi mani benzeri davranışların ortaya çıkmasında glutamaterjik sistemin büyük rol oynadığı gösterilmiştir (1). Glutamaterjik sistem üzerinden etki eden bir ilaç olan lamotrijinin bu hastaların tedavisinde kullanılabileceği düşünülebilir. Yapılan çalışmalarda lamotrijinin tek uçlu hastalarda antidepresan özelliklerinin olduğu ve tipik antidepresanlarla birlikte kullanıldığında etki başlangıcını hızlandırdığı gösterilmiştir (7). Tedaviye dirençli major depresyon hastalarında fluoksetine lamotrijin (<100 mg/gün) ekleme tedavisi ve plasebonun karşılaştırıldığı çift kör bir çalışmada lamotrijin eklenmesinin plaseboya üstün olduğu saptanmıştır (6). Ancak literatürde bu verilerle çelişen sonuçlar da söz konusudur. Paroksetine lamotrijin ve plasebo eklenmesinin karşılaştırıldığı çift kör bir çalışmada ise iki grup arasında tedaviye yanıt açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır(6).

Olgu tekrarlayan ve dirençli depresyon ataklarında kullanıldığında lamotrijinin venlafaksin antidepresan etkisini potansiyelize ettiğini göstermesi açısından önem taşımaktadır. Konuyla ilgili bildirilen ilk olguda da major depresyon tedavisi sırasında bupropiyona lamotrijin (75 mg/gün) eklendikten sonra hipomanik belirtiler ortaya çıkmıştır (2). Bu olguda ise ilk belirtiler lamotrijin dozu 100 mg'a çıkıldıktan yaklaşık 2 hafta sonra ortaya çıkmış-

tır. Benzer bir sonuç depresif atak yaşayan iki uçlu bozukluk hastalarıyla yapılan geriye dönük bir çalışmada da saptanmıştır. Bu çalışmada lamotrijin ekleme tedavisiyle iki hastada manik kayma olduğu görülmüştür (4).

Serotonerjik, noradrenerjik ve dopaminerjik sistem üzerinden etki eden ilaçlar çeşitli derecelerde tedaviye bağlı kayma ile ilişkilendirilmiş olup süreçle ilgili altta yatan mekanizmalara dair önemli ipuçları sağlayabilir gibi görünmektedir. Bu grup ilaçlara en iyi örnek antidepresanlardır. Yatkinlığı olan hastalarda tüm antidepresanlar manik kaymayı tetikleyebilir. Eldeki veriler iki uçlu bozukluk hastalarında antidepresan ilaçlara bağlı kayma oranının %10-70 olduğunu göstermektedir (1). Antidepresanlar arasında en yüksek riski trisiklik antidepresanlar taşımaktadır (1). Güçlü antidepresan etkisi olduğu bilinen seçici norepinefrin geri alım inhibitörü olan venlafaksin de kayma yaratma riski yüksektir. Venlafaksin kullanan iki uçlu depresyon hastalarında tedaviye bağlı kayma oranı %13.3-25 civarındadır (1). Bu oran çalışmada kullanılan diğer antidepresan ilaçlardan (paroksetin, sertralin ve bupropiyon) belirgin şekilde yüksektir. Bu durum iki monoaminerjik sistem üzerine etki eden bir ilacın tek sistem üzerine etki eden ilaçlara göre kaymayı tetikleyici etkisinin daha yüksek olduğunu işaret etmektedir (8). Ancak literatürde bu durumla ilgili çelişen bilgiler de mevcuttur. İki uçlu bozukluk tip II hastalarıyla yapılmış bir çalışmada venlafaksin tekli tedavi olarak kullanılsa bile tedaviye bağlı kayma oranının son derece düşük (%2.4) olduğu gözlenmiştir (9).

Olgumuz açısından bakıldığında; hastane yatışı gerektirecek denli ağır depresif ataklar yaşamaktadır. Daha önce venlafaksin 225 mg ile olumlu yanıt alınmasına ve düzenli ilaç kullanımına rağmen yine ağır bir depresyon atağının yinelemesi sözkonusudur. Venlafaksin tek başına riskli bir ilaç olmasına rağmen olguda manik kaymaya

yol açmamıştır. Bu kez tedaviye lamotrijin eklenmesi depresyon tedavisi açısından olumlu bir etki yaratmış gibi görüne de yaklaşık 6 hafta içinde bir manik kaymaya yol açmıştır. Lamotrijin için bu durumun ilaç yan etki olasılığı skalası skoru 2 idi ve olası ilaç yan etkisi olarak değerlendirildi (10). Venlafaksin ve lamotrijinin birlikte kullanımı kümülatif etki ederek böyle bir sonuca yol açma olasılığı yüksektir. Bu durum klinik açıdan çok da öngörülen bir durum değildi. Eskiden beri psikomotor retardasyon gibi bazı atak özelliklerinin kayma riskiyle ilişkili olabileceği bilinmektedir (1). Olgumuzda da depresif ataklar sırasında vejetatif belirtiler ön planda gözlemlenmekteydi. Yapılan çalışmalarda depresif dönem sırasında karma belirtilerin varlığı manik kayma ile, karma manik atağın varlığı ise depresyona kaymayla ilişkili bulunmuştur (11,12). Olgumuzda karma belirtiler gözlenmemesine rağmen manik atağın tedavisi sırasında da depresyona doğru bir kayma gerçekleşmiştir. Sonuçta tedaviye bir duygudurum dengeleyici eklenmesi planlanmış ve lityum tercih edilmiştir.

Literatürde lamotrijinin duygudurum dengeleyici ilaçlarla (lityum, valproik asit ve karbamazepin) kullanımı sırasında da manik kaymaya yol açtığı şeklinde olgu bildirimleri mevcuttur (13). Dolayısıyla olası riskler göz önünde bulundurularak olgunun tedavi planına lamotrijin yeniden dahil edilmemiştir. Olgumuzun bir diğer ilginç özelliği de manik belirtilerin literatürde bildirilen diğer olgulara göre daha geç bir sürede ortaya çıkmış olmasıdır. Daha önce en geç 4.haftada belirtiler ortaya çıktığı bildirilmiştir ancak olgumuzda belirtiler 6. haftada ortaya çıkmıştır (13).

Bu olgu tek uçlu ya da iki uçlu depresyon tedavisi sırasında lamotrijin tercih edildiği takdirde nadir ancak önemli bir durum olan manik kayma riskine dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur.

Kaynaklar:

1. Salvadore G, Quiroz JA, Machado-Vieira R, Henter ID, Manji HK, Zarate CA Jr. The neurobiology of the switch process in bipolar disorder: a review. *J Clin Psychiatry* 2010;71:1488-501.
2. Margolose HC, Beauclair L, Szkrumelak N, Chouinard G. Hypomania induced by adjunctive lamotrigine. *Am J Psychiatry* 2003;160:183-4.
3. Desarkar P, Sinha VK. Lamotrigine-induced severe manic switch. *Aust N Z J Psychiatry* 2006;40:718.
4. Savas HA, Selek S, Bulbul F, Kaya MC, Savas E. Successful treatment with lamotrigine in bipolar depression: a study from Turkey. *Aust N Z J Psychiatry* 2006; 40:498-500.
5. Kugaya A, Sanacora G. Beyond monoamines: glutamatergic function in mood disorders. *CNS Spectr* 2005;10:808-19.
6. Bhagwagar Z, Goodwin GM. Lamotrigine in the treatment of bipolar disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:1401-8.
7. Rocha FL, Hara C. Lamotrigine augmentation in unipolar depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18:97-9.

8. Post RM, Altshuler LL, Leverich GS, Frye MA, Nolen WA, Kupka RW, Suppes T, McElroy S, Keck PE, Denicoff KD, Grunze H, Walden J, Kitchen CM, Mintz J. Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline. *Br J Psychiatry* 2006;189:124-31.
9. Amsterdam JD, Shults J. Comparison of short-term venlafaxine versus lithium monotherapy for bipolar II major depressive episode:a randomized open-label study. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:171-81.
10. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-43.
11. Bottlender R, Sato T, Kleindienst N, Strauss A, Möller HJ. Mixed depressive features predict maniform switch during treatment of depression in bipolar I disorder. *J Affect Disord* 2004;78:149-52.
12. Zarate CA Jr, Tohen M, Fletcher K. Cycling into depression from a first episode of mania:a case-comparison study. *Am J Psychiatry* 2001;158:1524-6.
13. Raskin S, Teitelbaum A, Zislin J, Durst R. Adjunctive lamotrigine as a possible mania inducer in bipolar patients. *Am J Psychiatry* 2006;163:159-60.