



Lamotrigine ในการรักษา Bipolar Disorder

ธวัชชัย ลิฬหานาจ พบ.วทม.*

วัตถุประสงค์ บทความนี้เป็นการรวบรวมและการประเมินข้อมูลหลักฐานต่างๆ ของการใช้ lamotrigine ในการรักษา bipolar disorder รวมทั้งฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา อาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ และปฏิกิริยาระหว่างกันของยาเมื่อต้องให้ร่วมกับยาชนิดอื่น

วิธีการศึกษา การทบทวนวรรณกรรมต่างๆ ถูกสืบค้นโดยการใช้อำนาจสำคัญ อาทิเช่น bipolar disorder, lamotrigine, safety, adverse reactions และ drug interactions เอกสารอ้างอิงในบทความต่างๆ และในหนังสือถูกพิจารณาอย่างละเอียดรอบคอบเพื่อให้ได้ข้อมูลที่สอดคล้องสำหรับบทความนี้

ผลการศึกษา การศึกษาจำนวนมากแสดงให้เห็นว่า lamotrigine มีประสิทธิภาพในการรักษา bipolar disorder โดยเฉพาะอย่างยิ่งสำหรับการรักษาระยะยาว นอกจากนี้ยังมีหลักฐานที่ชี้ให้เห็นว่า lamotrigine น่าจะมีประสิทธิภาพในการรักษา bipolar depression และ rapid cycling ฤทธิ์ในการทำให้เกิดภาวะอารมณ์คงที่ของ lamotrigine เกี่ยวข้องกับการยับยั้ง glycogen synthase kinase 3 β (GSK3 β) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีส่วนสำคัญกับการทำหน้าที่ของเซลล์หลายประการรวมทั้งการตายของเซลล์ ทำให้เกิดผลต่อต้านการตายของเซลล์และเพิ่มความเสถียรของโครงสร้างเซลล์ โดยทั่วไปแล้วผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดีแต่อาจเกิดอาการข้างเคียงของระบบประสาทส่วนกลาง และเกิดผื่นแพ้ชนิดไม่รุนแรงได้ ส่วนผื่นชนิดรุนแรง (เช่น Stevens-Johnson syndrome) สามารถเกิดขึ้นได้แต่พบได้น้อยมากหากมีการบริหารยาที่เหมาะสมปฏิกิริยาระหว่างกันของยาจากการใช้ lamotrigine ร่วมกับยาชนิดอื่นพบได้น้อยแต่หากใช้ร่วมกับ valproate (ซึ่งเป็นยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์) หรือใช้ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ก็อาจทำให้เกิดปฏิกิริยาระหว่างกันของยาที่มีผลกระทบทางคลินิกได้

สรุป lamotrigine เป็นยาชนิดหนึ่งที่มีบทบาทสำคัญในการรักษา bipolar disorder

คำสำคัญ lamotrigine, bipolar disorder, การรักษา, เภสัชวิทยา, อาการไม่พึงประสงค์, ปฏิกิริยาระหว่างกันของยา

วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย 2550; 52(2): 194-215

* กองจิตเวชและประสาทวิทยา โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี กรุงเทพฯ 10400



Lamotrigine in the Treatment of Bipolar Disorder

Thawatchai Leelahanai M.D, M.Sc.*

Objective: This review critically evaluates the support for lamotrigine use in bipolar disorder as well as discusses its pharmacology, adverse reaction profile, and interactions with other medications.

Method: A selective literature review was conducted using keywords such as bipolar disorder, lamotrigine, safety, adverse reactions and drug interactions. Bibliographies of articles and book chapters were further scrutinized for relevant literatures.

Results: Several studies have strongly suggested that lamotrigine is effective for treating bipolar disorder, particularly as maintenance therapy. Lamotrigine is promising as a treatment for bipolar depression and rapid cycling. The mood-stabilizing effects of lamotrigine have been attributed to the inhibition of glycogen synthase kinase 3β (GSK 3β), an enzyme that contributes to many cellular functions including apoptosis, leading to antiapoptotic effects and improved cell structural stability. Lamotrigine is generally well tolerated, but it can cause central nervous system side effects and a benign allergic rash. Serious rash (e.g. Stevens-Johnson syndrome) can occur but is quite uncommon with proper attention to dosing. Drug interactions are few but can be clinically meaningful with valproate (an enzyme inhibitor) and several enzyme inducers.

Conclusion: Lamotrigine has a valuable place in the management of bipolar disorder.

Key words: lamotrigine, bipolar disorder, treatment, pharmacology, adverse reactions, drug interactions

J Psychiatr Assoc Thailand 2006; 52(2): 115-136. 194-215

* Department of Psychiatry and Neurology, Phramongkutklao Hospital, Rachwitee Road, Bangkok, 10400

Lamotrigine ในการรักษา Bipolar Disorder

lamotrigine (Lamictal®) ถูกสังเคราะห์ขึ้นเพื่อใช้เป็นยากันชัก (antiepileptic drug) และนำมาใช้รักษาโรคลมชักในประเทศสหรัฐอเมริกาเป็นครั้งแรกในปี ค.ศ. 1994 และเริ่มมีรายงานว่าผู้ป่วยที่ได้รับ lamotrigine มีอารมณ์ดีขึ้น¹ นอกจากนี้ผู้ป่วยมีการทนต่อยา (tolerability) ได้ดี จึงมีการนำมาใช้ในการรักษาโรคทางจิตเวชเพิ่มขึ้นโดยเฉพาะอย่างยิ่งในการใช้รักษา bipolar disorder เช่นเดียวกับกับยากันชักชนิดอื่นๆ การศึกษาช่วงแรกเป็นการศึกษาแบบเปิดและมีขนาดตัวอย่างไม่มากนัก ในเวลาต่อมาได้มีการศึกษาประสิทธิภาพของ lamotrigine โดยมียาหลอกเป็นตัวควบคุม (placebo-controlled) แบบปกปิดสองด้าน (double-blind) เพิ่มขึ้นตามลำดับ จนปัจจุบันเป็นที่ยอมรับกันว่า lamotrigine เป็นยาขนานหนึ่งที่มีบทบาทสำคัญในการรักษา bipolar disorder โดยเป็นยากันชักชนิดแรกที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาในปี ค.ศ. 2003 ให้ใช้เป็นยาสำหรับการรักษาระยะยาว (maintenance treatment) ใน bipolar disorder และเป็นยาขนานที่สองต่อจากลิเทียม (lithium) ที่ได้รับการรับรองในข้อบ่งชี้นี้ (ลิเทียมได้รับการรับรองในปี ค.ศ. 1974)

บทความนี้เป็นบททบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับ lamotrigine ในแง่ของฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ประสิทธิภาพของยาในการรักษา bipolar disorder อาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ (adverse reactions) ปฏิกริยาระหว่างกันของยา (drug interactions) ตลอดจนแนวทางการบริหารยาสำหรับการรักษา bipolar disorder

วิธีการศึกษา

การศึกษาต่างๆ ที่เป็นภาษาอังกฤษถูกสืบค้นผ่าน PubMed โดยการใช้คำสำคัญได้แก่ bipolar disorder, lamotrigine, mood stabilizers, pharmacology, safety, adverse reactions และ drug interactions การศึกษาที่

ไม่ได้รับการตีพิมพ์จะไม่ถูกรวมเข้ามาในบทความนี้ เอกสารอ้างอิงในบทความต่างๆ และในหนังสือถูกพิจารณาอย่างละเอียดรอบคอบเพื่อให้ได้ข้อมูลที่สอดคล้องสำหรับบทความนี้

ผลการศึกษา

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ก. เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)

lamotrigine ดูดซึมผ่านทางเดินอาหารได้ดีและอาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมของ lamotrigine การจับกับโปรตีนในพลาสมาไม่มากคือร้อยละ 55 และไม่มีปัญหาในการแย่งจับโปรตีนกับยาชนิดอื่น ระดับยาในเลือดสัมพันธ์เป็นเส้นตรง (linear) กับการเปลี่ยนแปลงขนาดยาร้อยละ 85 ของยาจะถูกสลาย (metabolized) ด้วยกระบวนการ glucuronidation (phase II biotransformation) ได้ 2-N-glucuronide ซึ่งเป็นสารที่ไม่มีฤทธิ์ในการรักษา ขณะที่ประมาณร้อยละ 10 ของยาจะถูกขับออกทางปัสสาวะ^{2,4} ดังนั้นระบบ cytochromes P450 ซึ่งเป็น phase I biotransformation จึงไม่มีผลทำให้เกิดปฏิกิริยาระหว่างกันของยาสำหรับ lamotrigine อย่างไรก็ตาม ยาบางชนิด เช่น valproate ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งเอ็นไซม์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการ glucuronidation มีผลทำให้ระดับ lamotrigine ในเลือดเพิ่มสูงขึ้นได้⁵ ซึ่งจะได้กล่าวรายละเอียดต่อไป

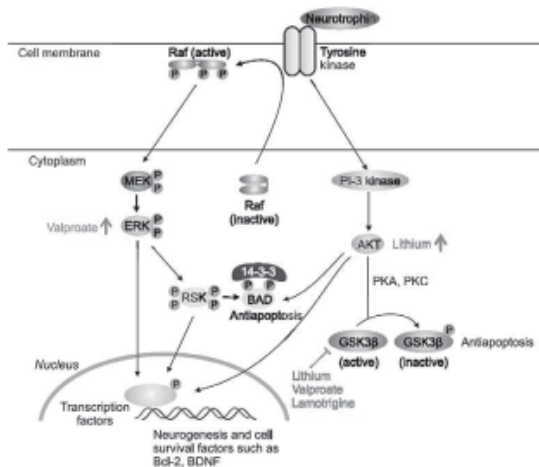
ค่าครึ่งชีวิต ($t_{1/2}$) ประมาณ 25 ชั่วโมง (จากการศึกษาในอาสาสมัครปกติพบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่าง 11.6 กับ 61.6 ชั่วโมง)⁶ ผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็งปานกลาง (moderate cirrhosis) ไม่มีการเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของ lamotrigine ขณะที่ผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็งรุนแรง (severe cirrhosis) มีการขจัดยาออกจากร่างกายลดลงจึงควรลดขนาดยาลงร้อยละ 50 ถึง 75⁷ สำหรับภาวะไตวายพบว่าผลเล็กน้อยต่อระดับยาในพลาสมาจึงอาจไม่ต้องปรับลดขนาดยาลงมากนัก⁸

ข. เภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics)

แม้จะยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่า กลไกการออกฤทธิ์ที่แท้จริงของ lamotrigine รวมถึงยากันชักชนิดอื่นๆ ที่ทำให้สามารถรักษาโรคลมชักและ bipolar disorder นั้นเป็นอย่างไร แต่การศึกษาในปัจจุบันมีเพิ่มมากขึ้นตามลำดับและมีการตั้งสมมติฐานเกี่ยวกับการออกฤทธิ์ที่ทำให้เกิดภาวะอารมณ์คงที่ (mood-stabilizing action) ของ lamotrigine รวมทั้งยาทำให้อารมณ์คงที่ (mood stabilizers) ชนิดอื่นๆ ได้แก่ ลิเทียม และ valproate ซึ่งเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษา bipolar disorder

เช่นเดียวกับยากันชักชนิดอื่นๆ lamotrigine ออกฤทธิ์ยับยั้งช่องทางไอออนโซเดียมชนิดขึ้นกับความต่างศักย์ (voltage-sensitive sodium channels) และมีผลต่อช่องทางไอออนแคลเซียมและไอออนโปแตสเซียมด้วยเช่นกัน⁹ การยับยั้งช่องทางไอออนโซเดียมนี้ทำให้เยื่อหุ้มเซลล์ของเซลล์ประสาท (neuronal membranes) เกิดความเสถียร (stable) มากขึ้น⁶ lamotrigine ไม่มีผลอย่างชัดเจนต่อการยับยั้งตัวรับ (receptors) ของสารสื่อประสาท (neurotransmitters) ไม่ว่าจะเป็น adrenergic, dopamine (D_1 และ D_2), muscarinic, γ -aminobutyric acid (GABA), histaminergic H_1 , 5-HT₂ serotonergic และ N-methyl-D-aspartate (NMDA) glutaminergic^{6,10} อย่างไรก็ตาม Ketter และคณะ¹¹ เสนอว่า “การมีกลไกการออกฤทธิ์หลายอย่าง” และการมีฤทธิ์เป็น neuroprotective กับฤทธิ์ antiglutaminergic เป็นส่วนสำคัญของการทำให้เกิดภาวะอารมณ์คงที่ในการรักษา bipolar disorder

กลไกการออกฤทธิ์ในการทำให้เกิดภาวะอารมณ์คงที่ของลิเทียม valproate และ carbamazepine เชื่อมโยงกับภาวะ inositol depletion¹²⁻¹⁵ ภาวะนี้ทำให้เกิดความเสถียรของ structural integrity ของเซลล์ประสาทและเกิด enhancement ของ synaptic plasticity¹⁶ นอกจากภาวะ inositol depletion แล้ว ภาวะอารมณ์คงที่ที่ยังเกี่ยวข้องกับการยับยั้งเอนไซม์ glycogen synthase kinase 3 β (GSK3 β) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีส่วนสำคัญกับการทำหน้าที่ของเซลล์หลายประการรวมทั้งการตายของเซลล์ที่ได้มีการวางแผนโปรแกรมไว้แล้ว (ซึ่งเรียกว่า apoptosis) ดังนั้นจึงเรียก GSK3 β อีกอย่างหนึ่งว่าเป็น “pro-apoptotic enzyme” จากการศึกษาพบว่า ลิเทียม¹⁷ valproate^{17,18} และ lamotrigine¹⁷ มีผลคล้ายคลึงกันต่อ GSK3 β คือยับยั้งการทำงานของ GSK3 β (รูปที่ 1) ขณะที่ carbamazepine ชักนำให้กระบวนการ phosphorylation ของ extracellular signal-regulated kinase1/2 (ERK1/2) และกระบวนการ phosphorylation ของ cyclic AMP response element binding protein (CREB) เกิดเร็วและยาวนานมากขึ้นโดยไม่คำนึงว่าจะมีหรือไม่มี brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (การมีความผิดปกติของการควบคุมของ BDNF เชื่อว่าเกี่ยวข้องกับพยาธิสรีรวิทยาของความผิดปกติทางอารมณ์ [mood disorders]) ดังนั้น carbamazepine ทำให้ผลของภาวะ overexpression ของ GSK3 β ที่มีต่อ CREB phosphorylation ลดลงโดย carbamazepine ช่วยให้การกระตุ้น (activation) ของ CREB เกิดขึ้นโดยสะดวก²⁰



การใช้ lamotrigine เป็นยาที่ใช้ในการรักษา bipolar depression ได้เด่นชัดกว่า bipolar mania จึงได้มีการเสนอทฤษฎีเกี่ยวกับสำหรับฤทธิ์ในการรักษาอารมณ์ซึมเศร้าว่า lamotrigine อาจกระตุ้นฤทธิ์ของ dopamine และยับยั้งฤทธิ์ของ 5-HT₃²¹ นอกจากนี้ การใช้ lamotrigine ทำให้เกิด down-regulation ของ β -adrenergic receptors เชื่อว่ามีส่วนสัมพันธ์กับการมีฤทธิ์รักษาอารมณ์ซึมเศร้าด้วยเช่นกัน²²

ประสิทธิภาพของยาในการรักษา Bipolar disorder

ก. ประสิทธิภาพในการรักษาภาวะ mania

การศึกษาแบบเปิด

แม้จะเป็นยากันชักเช่นเดียวกับ valproate และ carbamazepine แต่ lamotrigine กลับไม่มีประสิทธิภาพที่ชัดเจนในการรักษาภาวะ mania การศึกษาในระยะแรกซึ่งเป็นการศึกษาแบบเปิด (open-label) ในผู้ป่วย bipolar disorder ที่ดื้อต่อการรักษา (treatment-resistant) โดยการใช้ lamotrigine เป็นยาเสริม (add-on therapy) กับยาเดิมที่ได้รับอยู่ ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วย manic/

รูปที่ 1 ผลของ lamotrigine ต่อการส่งสัญญาณของเซลล์อื่นทำให้เกิดฤทธิ์ในการรักษา bipolar disorder (จากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 19) คำอธิบายภาพ GSK3 β เป็นเอนไซม์ที่มีบทบาทสำคัญต่อกระบวนการต่างๆ ของเซลล์ จะถูก downregulate โดยลิเทียม valproate และ lamotrigine การยับยั้ง GSK3 β เชื่อว่าส่งผลต่อการถอดรหัสทางพันธุกรรม (gene transcription) ทำให้เกิดผลต่อต้านการตายของเซลล์ (antiapoptotic effects) และเพิ่มความเสถียรของโครงสร้างเซลล์ (cell structural stability)

hypomanic/mixed จำนวนร้อยละ 84 มีการตอบสนองต่อการรักษา²³

การศึกษาเปรียบเทียบกับลิเทียมและยาหลอก

การศึกษาเบื้องต้นแบบสุ่มปกปิดสองด้าน (double-blind) ระยะเวลา 4 สัปดาห์เปรียบเทียบ lamotrigine กับลิเทียมในการรักษาผู้ป่วย mania 30 ราย โดยการปรับขนาดยาของ lamotrigine ให้ได้ 100 มก.ต่อวันภายใน 3 สัปดาห์และให้ลิเทียมขนาด 800 มก.ต่อวัน (ระดับยาในเลือด 0.77 mEq/L) ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีอาการดีขึ้นอย่างต่อเนื่องตลอดระยะเวลาของการศึกษา²⁴

อย่างไรก็ตาม การศึกษาในเวลาต่อมาจำนวน 2 ชิ้นซึ่งเป็นการศึกษาแบบสุ่มปกปิดสองด้านโดยมียาหลอกเป็นตัวควบคุมกลับพบว่า lamotrigine มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างจากยาหลอกในการรักษาภาวะ mania โดยการศึกษาชิ้นแรก²⁵ เป็นการศึกษาเปรียบเทียบ lamotrigine (N=85, ขนาดยา 50 มก.ต่อวัน) กับลิเทียม (N=36) และยาหลอก (N=95) เป็นระยะเวลา 3 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยทั้งสามกลุ่มมีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาไม่แตกต่างกัน (อัตราการตอบสนองเท่ากับ

ร้อยละ 44 สำหรับ lamotrigine, ร้อยละ 42 สำหรับลิเทียม และร้อยละ 46 สำหรับยาหลอก) การศึกษาชิ้นที่สอง²⁵ เป็นการศึกษาระยะเวลา 6 สัปดาห์เปรียบเทียบ lamotrigine กับลิเทียมและยาหลอก ในการให้เป็นยาเสริมกับให้ยารักษาโรคจิต (antipsychotics) โดยยารักษาโรคจิตให้ได้นานถึง 3 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับลิเทียมเป็นยาเสริมกับยารักษาโรคจิต มีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 62 ซึ่งสูงกว่า

กลุ่มที่ได้รับยาหลอกเป็นยาเสริมกับยารักษาโรคจิต (มีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 47) อย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับ lamotrigine เป็นยาเสริม มีการตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 55 ซึ่งไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอกเป็นยาเสริมอย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้น lamotrigine จึงมีประสิทธิภาพไม่ดีในการรักษา bipolar mania การศึกษาประสิทธิภาพของ lamotrigine ในการรักษา bipolar mania (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 งานวิจัยเกี่ยวกับประสิทธิภาพของ lamotrigine ในการรักษา bipolar mania

งานวิจัย	จำนวน	กลุ่มเปรียบเทียบ	รูปแบบวิจัย	ระยะเวลา	ผลการศึกษา
Calabrese และคณะ 1999 ²³	31	ไม่มี	การศึกษาแบบเปิด	48 สัปดาห์	ร้อยละ 81 ของผู้ป่วย manic/hypomanic/mixed มีการตอบสนองต่อการรักษาอย่างชัดเจน อีกร้อยละ 3 มีการตอบสนองปานกลาง
Ichim และคณะ 2000 ²⁴	30	ลิเทียม	สุ่มปกปิดสองด้าน	4 สัปดาห์	มีประสิทธิภาพในการรักษาเช่นเดียวกับลิเทียม
Bowden และคณะ 2000 ²⁵	215	ลิเทียมและยาหลอก	สุ่มปกปิดสองด้าน	3 สัปดาห์	อัตราการตอบสนองต่อการรักษาของทั้งสามกลุ่มไม่แตกต่างกัน
Bowden และคณะ 2000 ²⁵	229	ลิเทียมและยาหลอก ในการให้เสริมกับยารักษาโรคจิต	สุ่มปกปิดสองด้าน	6 สัปดาห์	กลุ่มที่ได้รับ lamotrigine เป็นยาเสริมมีการตอบสนองต่อการรักษาไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอกเป็นยาเสริมอย่างมีนัยสำคัญ

ข. ประสิทธิภาพในการรักษา bipolar depression การศึกษาแบบเปิด

การศึกษาในช่วงแรกพบว่า lamotrigine มีประสิทธิภาพในการรักษา bipolar depression ที่ต้องการรักษาในการให้เป็นยาเสริมกับยาเดิม โดยเมื่อครบ 4 สัปดาห์ผู้ป่วยร้อยละ 72 มีอาการดีขึ้นและร้อยละ 63 มีการทุเลาจากโรค (remission) (ค่าคะแนน Montgomery-Asberg Depression Rating Scale [MADRS] ≤ 11) เมื่อครบ 6 สัปดาห์²⁶

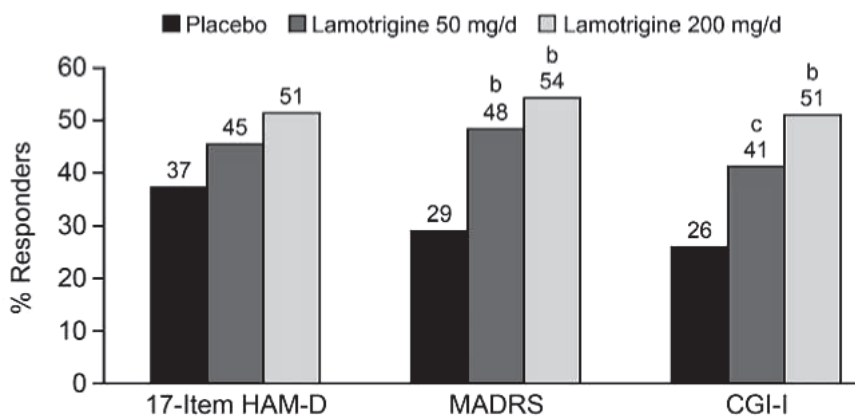
การศึกษาเปรียบเทียบกับยาหลอก

ในปี ค.ศ. 1999 Calabrese และคณะ²⁷ ได้ศึกษาประสิทธิภาพของ lamotrigine ในการรักษา bipolar I depression เป็นระยะเวลา 7 สัปดาห์โดยแบ่งผู้ป่วย

(N=195) เป็น 3 กลุ่มคือ กลุ่มที่ได้รับยาหลอก (N=66) กลุ่มที่ได้รับ lamotrigine 50 มก.ต่อวัน (N=66) (2 สัปดาห์แรกขนาด 25 มก.ต่อวัน 5 สัปดาห์ที่เหลือขนาด 50 มก.ต่อวัน) กลุ่มที่ได้รับ lamotrigine 200 มก.ต่อวัน (N=63) (2 สัปดาห์แรกขนาด 25 มก.ต่อวัน สัปดาห์ที่ 3 ขนาด 50 มก.ต่อวันแบ่งให้วันละ 2 ครั้ง สัปดาห์ที่ 4 ขนาด 100 มก.ต่อวันแบ่งให้วันละสองครั้ง สัปดาห์ที่ 5-7 ขนาด 200 มก.ต่อวันแบ่งให้วันละ 2 ครั้ง) เครื่องมือที่ใช้วัดผลได้แก่ 17-item Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D), MADRS, Mania Rating Scale (MRS) และ Clinical Global Impression Scale for Severity (CGI-S) ผลการศึกษาแสดงให้เห็นถึงฤทธิ์ในการรักษาอาการซึมเศร้าของ lamotrigine ขนาด 200 มก.ต่อวันเมื่อเทียบกับยาหลอก

ภายในสัปดาห์ที่ 3 จากการประเมินด้วย HAM-D, MADRS และ CGI-S อัตราการตอบสนองต่อการรักษา (ประเมินจากการลดลงจากค่าตั้งต้นของค่าคะแนนที่ประเมินด้วยเครื่องมือต่างๆ มากกว่าร้อยละ 50) สำหรับ lamotrigine ขนาด 50 มก.ต่อวันแตกต่างจากยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญเฉพาะการประเมินด้วย MADRS ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับ lamotrigine ขนาด 200 มก.ต่อวันจำนวนมากกว่าร้อยละ 50 มีการตอบสนองต่อการรักษาจากการประเมินด้วย HAM-D, MADRS และ CGI-S และพบ

ด้วยว่าฤทธิ์ในการรักษาอาการซึมเศร้าของ lamotrigine จะเพิ่มมากขึ้นตามขนาดยาที่เพิ่มขึ้นจาก 50 เป็น 200 มก.ต่อวัน (รูปที่ 2) นอกจากนี้ ระยะเวลา 7 สัปดาห์อาจสั้นเกินไปในการที่ lamotrigine ออกฤทธิ์และมีประสิทธิภาพสูงสุดในการรักษาด้วยวิธีการปรับขนาดยาแบบค่อยเป็นค่อยไป เนื่องจากผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยยังคงมีอาการที่ยังขึ้นอย่างต่อเนื่องแม้จะครบ 7 สัปดาห์ซึ่งแสดงว่าฤทธิ์ของ lamotrigine ไม่ได้คงที่ (plateau) ที่สัปดาห์ที่ 7



รูปที่ 2 การเปรียบเทียบการตอบสนองต่อการรักษาระหว่าง lamotrigine ขนาด 50 มก.ต่อวัน และ 200 มก.ต่อวัน กับยาหลอก ในการรักษา bipolar disorder (จากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 27) HAM-D, Hamilton Rating Scale for Depression; MADRS, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; CGI-I, Clinical Global Impression Scale for Improvement ^b $p < .05$ เทียบกับยาหลอก ^c $p < .1$ เทียบกับยาหลอก

การศึกษาเปรียบเทียบกับ olanzapine-fluoxetine combination

เร็วๆ นี้มีการศึกษาระยะเวลา 7 สัปดาห์แบบปกปิดสองด้านขึ้นแรก²⁸ ที่เปรียบเทียบยาสองชนิดที่ล้วนมีประสิทธิภาพในการรักษา bipolar depression คือ lamotrigine กับ olanzapine-fluoxetine combination (OFC) ขนาดยาของ lamotrigine เริ่มที่ 25 มก.ต่อวันและปรับขนาดยาถึง 200 มก.ต่อวันใน 5 สัปดาห์ ส่วน OFC เริ่มที่ olanzapine ขนาด 6 มก.ต่อวันและ fluoxetine 25 มก.ต่อ

วัน (6/25) หลังจากนั้น 1 สัปดาห์เพิ่มขนาดยาเป็น 12 มก.ต่อวันสำหรับ olanzapine และ 25 มก.ต่อวันสำหรับ fluoxetine (12/25) หลังจากนั้นหนึ่งวันสามารถปรับขนาดยาได้อีกโดยให้ 4 ขนาดคือ 6/25, 12/25, 6/50 และ 12/50 มก.ต่อวัน ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับ OFC (N=205) มีการลดลงของค่าคะแนนต่างๆ มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ lamotrigine (N=205) อย่างมีนัยสำคัญได้แก่ CGI-S ($p = .002$, effect size = .26), MADRS ($p = .002$, effect size = .24) และ Yong Mania Rating Scale (YMRS) total

scores ($p=.001$, effect size=.24) สำหรับอัตราการตอบสนองต่อการรักษา (มีการลดลงของค่าคะแนน MADRS $\geq$ ร้อยละ 50 จากค่าตั้งต้น) ของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน (ร้อยละ 68.8 สำหรับ OFC เทียบกับร้อยละ 59.7 สำหรับ lamotrigine, $p=.073$) ระยะเวลา (median days) ในการตอบสนองต่อการรักษาสำหรับกลุ่ม

OFC สั้นกว่า กลุ่ม lamotrigine อย่างมีนัยสำคัญ (17 วัน [14 ถึง 22] เทียบกับ 23 วัน [21 ถึง 34]; $p=.01$) อย่างไรก็ตาม ความแตกต่างต่างของประสิทธิภาพของ OFC กับ lamotrigine จัดอยู่ในระดับกลาง (modest effect size) การศึกษาประสิทธิภาพของ lamotrigine ในการรักษา bipolar depression (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 งานวิจัยเกี่ยวกับประสิทธิภาพของ lamotrigine ในการรักษา bipolar depression

งานวิจัย	จำนวน	กลุ่มเปรียบเทียบ	รูปแบบวิธีวิจัย	ระยะเวลา	ผลการศึกษา
Kusumakar และ Yatham 1997 ²⁶	22	ไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบ ให้เป็นยาเสริมกับยาเดิม	การศึกษาแบบเปิด	6 สัปดาห์	ร้อยละ 72 ของผู้ป่วยที่ต่อเนื่องการรักษามีอาการดีขึ้นใน 4 สัปดาห์และร้อยละ 63 มีการหายจากโรคเมื่อครบ 6 สัปดาห์
Calabrese และ คณะ 1999 ²⁷	195	lamotrigine 50 มก. ต่อวัน และ 200 มก. ต่อวัน กับยาหลอก	สุ่มปกปิดสองด้าน	7 สัปดาห์	lamotrigine ทั้งขนาด 50 และ 200 มก.ต่อวัน มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอก โดยขนาด 200 มก.ต่อวันมีอัตราการตอบสนองสูงกว่าขนาด 50 มก.ต่อวัน
Brown และ คณะ 2006 ²⁸	410	olanzapine/fluoxetine combination (OFC)	สุ่มปกปิดสองด้าน	7 สัปดาห์	กลุ่ม OFC มีการลดลงของค่าคะแนน CGI-S, MADRS, YMRS มากกว่ากลุ่ม lamotrigine แต่อัตราการตอบสนองต่อการรักษาไม่แตกต่างกัน

ค. ประสิทธิภาพในการรักษาระยะยาว

lamotrigine เป็นยาที่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพในการรักษาระยะยาวใน bipolar disorder อย่างชัดเจน และแสดงให้เห็นว่ามีประสิทธิภาพในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรค จนได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาในปี ค.ศ. 2003 ให้ใช้เป็นยาสำหรับการรักษาระยะยาวสำหรับผู้ป่วย bipolar disorder โดยเป็นยาชนิดแรกและชนิดเดียวในกลุ่มยากันชักที่ได้รับการรับรองสำหรับข้อบ่งชี้

การศึกษาแบบเปิด

การศึกษาระยะแรกเป็นการศึกษาแบบเปิดในผู้ป่วย 17 รายที่มีการตอบสนองต่อการรักษาไม่ดีและได้รับยามาตรฐานอย่างน้อยสองชนิด โดยการใช้ lamotrigine เป็นยาเสริมกับยาเดิมที่ผู้ป่วยกินอยู่แล้ว ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วย 11 ราย (ร้อยละ 65) มีอาการดีขึ้นมาก ขนาดยาเฉลี่ยที่ใช้คือ 187 ± 157 มก.ต่อวัน

(50-600 มก.ต่อวัน) ระยะเวลาเฉลี่ยของการศึกษาคือ 159 ± 109 วัน (14-455 วัน)²⁹

McElroy และคณะ³⁰ ได้ทำการศึกษาแบบเปิดและเป็นการศึกษาที่มีการรักษาเป็นไปตามจริงในเวชปฏิบัติ (naturalistic setting) เพื่อให้ทราบถึงประสิทธิภาพ ของ lamotrigine ในการป้องกันระยะยาว และหากต้องใช้ร่วมกับยาชนิดอื่นแล้วจะเป็นอย่างไร โดยได้ศึกษาผู้ป่วย bipolar disorder ที่มีภาวะซึมเศร้า ซึ่งผ่านการรักษาในระยะเฉียบพลันมาแล้วเป็นระยะเวลา 7 สัปดาห์ด้วย lamotrigine และยาหลอก (ทำการศึกษาโดย Calabrese และคณะ²⁷) และติดตามต่อเป็นเวลา 1 ปี ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก ($n=47$) ในช่วง การรักษาในระยะเฉียบพลัน (และได้รับ lamotrigine ในการป้องกันระยะยาว) มีอาการดีขึ้นในสัปดาห์ที่ 4 ขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับ lamotrigine ($n=77$) ซึ่งมีอาการดีขึ้นในการรักษาช่วงระยะเฉียบพลันอยู่ก่อน

แล้วยังคงมีอาการดีขึ้นอย่างต่อเนื่อง โดยมีการหายจากโรคที่สัปดาห์ที่ 4 ร้อยละ 81 และอาการที่ดีขึ้นในทั้ง 2 กลุ่มจากการประเมินด้วย MADRS ยังคงอยู่ตลอดระยะเวลา 1 ปี ($p < .05$) ระยะเวลาเฉลี่ยของการศึกษาเท่ากับ 10.4 เดือน ขนาดยาเฉลี่ยเท่ากับ 187 มก.ต่อวัน เมื่อพิจารณาถึงการใช้อื่นร่วมด้วยพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 52 (64 รายจาก 124 ราย) เคยมีการใช้อื่นร่วมด้วยอย่างน้อยระยะเวลาหนึ่งในช่วง 1 ปีของการติดตามการรักษา ยาที่มีการใช้ร่วมด้วยมากที่สุดคือยารักษาโรคซึมเศร้า (antidepressants) (ร้อยละ 31) และยากลุ่ม benzodiazepines (ร้อยละ 31) ขณะที่ยาทำให้อารมณ์คงที่ เช่น ลิเทียมและกลุ่มยากันชักอื่นๆ กลับมีการใช้ร่วมด้วยเพียงเล็กน้อย (ร้อยละ 14.5) อีกทั้งไม่ได้รับยาอย่างต่อเนื่องอีกด้วย ส่วนยารักษาโรคจิต (antipsychotics) มีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 7 เท่านั้นที่ได้รับ ผู้ป่วยที่ได้รับยารักษาโรคซึมเศร้าส่วนใหญ่จะได้รับยาชนิดใหม่ เช่น mirtazapine, bupropion หรือ serotonin selective reuptake inhibitors (SSRIs) แม้ว่ายารักษาโรคซึมเศร้าจะสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการชักนำให้เกิดภาวะ mania แต่ไม่มีผู้ป่วยแม้แต่รายเดียวที่เกิดภาวะอารมณ์ไม่คงที่ ขณะที่อาการซึมเศร้า ก็ดีขึ้นเช่นกัน ทำให้เกิดแนวคิดว่า lamotrigine น่าจะมีฤทธิ์ต่อต้านการเปลี่ยนชั่วเป็น mania ของยาแก้ซึมเศร้า

การศึกษาเปรียบเทียบกับลิเทียมและยาหลอก

Bowden และคณะ³¹ ศึกษาผู้ป่วย bipolar disorder ที่มาด้วยอาการ mania และได้รับการรักษาจนหายเป็นปกติแล้วจำนวน 175 ราย เป็นเวลา 18 เดือนเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ lamotrigine ในการให้แบบ flexible dose ปริมาณยาระหว่าง 100-400 มก.ต่อวัน โดยพิจารณาจากการตอบสนองทางคลินิก (ขนาดยาเฉลี่ย 211 มก.ต่อวัน) กับลิเทียม (ระดับยาในเลือดอยู่ระหว่าง 0.8-1.1 mEq/L) และยาหลอกในการรักษาระยะยาว โดย primary outcome คือระยะเวลาการได้รับการรักษา (time to intervention) ของการกลับเป็น

ซ้ำของ mood episode ผลการศึกษาพบว่า ทั้ง lamotrigine ($N=59$) และลิเทียม ($N=46$) มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอก ($N=70$) ในการยืดระยะเวลาการได้รับการรักษาของการกลับเป็นซ้ำของ mood episode (141 วันสำหรับ lamotrigine, $p=.02$; 292 วันสำหรับลิเทียม, $p=.006$; และ 85 วันสำหรับยาหลอก) นอกจากนี้ lamotrigine ยังมีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญในการยืดระยะเวลาการได้รับการรักษาของการกลับเป็นซ้ำด้วย depressive episode ($p=.02$) ขณะที่ลิเทียมไม่แตกต่างจากยาหลอก ($p=.17$) อย่างไรก็ตาม ประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิด manic episode ของ lamotrigine ยังไม่ชัดเจนนักและไม่แตกต่างจากยาหลอก ($p=.28$) ในขณะที่ลิเทียมกลับมีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิด manic episode ได้ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ($p=.006$)

การศึกษาระยะเวลา 18 เดือนของ Calabrese และคณะ³² ซึ่งมีรูปแบบคล้ายคลึงกันกับการศึกษาของ Bowden และคณะ³¹ คือเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ lamotrigine (ขนาด 50, 200 และ 400 มก.ต่อวัน, $N=221$) กับลิเทียม (ระดับยาในเลือดอยู่ระหว่าง 0.8-1.1 mEq/L, $N=120$) และยาหลอก ($N=119$) ต่างกันที่เป็นผู้ป่วย bipolar disorder ที่มาด้วยอาการซึมเศร้าและได้รับการรักษาจนหายเป็นปกติ สำหรับ primary outcome คือระยะเวลาการได้รับการรักษาของการกลับเป็นซ้ำของ mood episode ผลการศึกษาพบว่า ทั้ง lamotrigine (ทำการวิเคราะห์เฉพาะกลุ่มที่ได้รับยาในขนาด 200 และ 400 มก.ต่อวัน) และลิเทียมมีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกในการยืดระยะเวลาที่ต้องให้การรักษากลับเป็นซ้ำ ($p=.029$) โดยมี median survival times เท่ากับ 200, 170 และ 93 วัน ตามลำดับ นอกจากนี้ lamotrigine ยังมีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกในการยืดระยะเวลาที่ต้องให้การรักษา depressive episode ($p=.047$) ขณะที่ลิเทียมมีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกในการยืดระยะเวลาที่ต้องให้การรักษา manic episode ($p=.026$)

ทั้งการศึกษาของ Bowden และคณะ³¹ และ Calabrese และคณะ³² มีผลการศึกษาที่สอดคล้องกัน กล่าวคือ lamotrigine เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิด mood episode โดยมีประสิทธิภาพเด่นในการป้องกันการเกิด depressive episode ขณะที่ลิเทียมมีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิด mood episode โดยมีประสิทธิภาพเด่นในการป้องกันการเกิด manic episode นอกจากนี้ Goodwin และคณะ³³ ได้นำข้อมูลจากการศึกษาทั้งสองชิ้นดังกล่าวมารวมกัน (N=638) แล้วทำการวิเคราะห์พบว่า ระยะเวลาการได้รับการรักษาของการกลับเป็นซ้ำของ mood episode ทั้ง

lamotrigine (N=280) และลิเทียม (N=167) เหนือกว่ายาหลอก (N=191) โดยมี median survival time เท่ากับ 197, 184 และ 86 วัน ตามลำดับ นอกจากนี้ lamotrigine จะมีประสิทธิภาพชัดเจนในการป้องกันการเกิด depressive episode แล้ว ประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิด manic episode ก็ยังดีกว่ายาหลอก ตรงข้ามจากลิเทียมที่มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิด manic episode ได้ดี แต่มีประสิทธิภาพไม่ต่างจากยาหลอกในการป้องกันการเกิด depressive episode การศึกษาประสิทธิภาพของ lamotrigine ในการรักษาในการรักษาระยะยาว (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 งานวิจัยเกี่ยวกับประสิทธิภาพของ lamotrigine ในการรักษาระยะยาว

งานวิจัย	จำนวน	กลุ่มเปรียบเทียบ	รูปแบบวิธีวิจัย	ระยะเวลา	ผลการศึกษา
Suppes และคณะ 1999 ²⁹	17	ไม่มี (ให้เสริมกับยาเดิมที่กินอยู่)	การศึกษาแบบเปิด	14-455 วัน	ผู้ป่วยร้อยละ 65 มีอาการดีขึ้นมาก
Bowden และคณะ 2003 ³¹	175	ลิเทียมและยาหลอก	สุ่มปกปิดสองด้าน	18 เดือน	lamotrigine และลิเทียมมีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ mood episode นอกจากนี้ lamotrigine ยังมีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำด้วย depressive episode
Calabrese และคณะ 2003 ³²	463	ลิเทียมและยาหลอก	สุ่มปกปิดสองด้าน	18 เดือน	lamotrigine และลิเทียมมีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ mood episode นอกจากนี้ lamotrigine ยังมีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกในการยืดระยะเวลาที่ต้องให้การรักษา depressive episode
Goodwin และคณะ 2004 ³³	638	ลิเทียมและยาหลอก	สุ่มปกปิดสองด้าน (pooled analysis)	18 เดือน	lamotrigine และลิเทียมมีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกในการยืดระยะเวลาการได้รับการรักษาของการกลับเป็นซ้ำของ mood episode โดย lamotrigine มีประสิทธิภาพเด่นในการป้องกัน depression ส่วนลิเทียมเด่นในการป้องกัน mania
McElroy และคณะ 2004 ³⁰	124	ไม่มี	การศึกษาแบบเปิด	52 สัปดาห์	ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นอย่างต่อเนื่องตลอดระยะเวลา 1 ปี

จะเห็นว่า lamotrigine เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาระยะยาวในผู้ป่วย bipolar disorder โดยมีจุดเด่นในการป้องกันการเกิด depressive episode ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีการดำเนินโรคส่วนใหญ่เป็น depressive episode มากกว่า manic episode (depression-dominant

type) การใช้ lamotrigine สำหรับการรักษาในระยะยาวจะเป็นทางเลือกที่มีความเหมาะสมมากกว่า ขณะที่ลิเทียมมีประสิทธิภาพเด่นชัดในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ manic episode การเลือกใช้ลิเทียมในการรักษาระยะยาวจึงควรเลือกใช้ในผู้ป่วยที่มีการกลับเป็น

ซ้ำของ manic episode บ่อยกว่า depressive episode (mania-dominant type) ดังนั้นการใช้ลิเทียมร่วมกับ lamotrigine อาจช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา ระยะยาวได้ด้วยแนวคิดที่ว่าสามารถป้องกันการกลับเป็นซ้ำทั้ง manic และ depressive episode

ง. ประสิทธิภาพในการรักษา rapid-cycling bipolar disorder

จากการศึกษาที่มีมากขึ้นชี้ให้เห็นว่า นอกจาก lamotrigine จะมีประสิทธิภาพในการรักษา ระยะยาวแล้วยังมีประสิทธิภาพในการรักษา rapid-cycling bipolar disorder (RCBP) อีกด้วย (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 งานวิจัยเกี่ยวกับประสิทธิภาพของ lamotrigine ในการรักษา rapid-cycling bipolar disorder

งานวิจัย	จำนวน	กลุ่มเปรียบเทียบ	รูปแบบวิธีวิจัย	ระยะเวลา	ผลการศึกษา
Bowden และคณะ 1999 ³⁴	75	กลุ่ม RCBP กับกลุ่ม non-RCBP (ใช้เป็นยาเสริมกับยาเดิม หรือใช้เป็นยาชนิดเดียว)	การศึกษาแบบเปิด	48 สัปดาห์	ในผู้ป่วยที่มีอาการ mania รุนแรงกลุ่ม RCBP ผลการรักษาไม่แตกต่างจากเดิม สำหรับผู้ป่วยที่มาด้วยอาการซึมเศร้านั้น ทั้งกลุ่ม RCBP และกลุ่ม non-RCBP ล้วนมีอาการดีขึ้นแต่ไม่แตกต่างกัน
Walden และคณะ 2000 ³⁵	14	ลิเทียม	การศึกษาแบบเปิด	1 ปี	ผู้ป่วยที่ได้รับลิเทียมมี mood episode เกิดขึ้น ≥ 4 ครั้งระหว่างระยะเวลา 1 ปีที่ทำการศึกษาร้อยละ 57 ส่วน lamotrigine มีเพียงร้อยละ 14
Fyre และคณะ ³⁶	31	gabapentin และยาหลอก	สุ่มปกปิดสองด้าน แบบ crossover	18 สัปดาห์	lamotrigine มีประสิทธิภาพดีกว่าและแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับ gabapentin และยาหลอกในผู้ป่วยความผิดปกติทางอารมณ์ที่ต้องต่อการรักษา
Calabrese และคณะ 2000 ³⁷	182	ยาหลอก	สุ่มปกปิดสองด้าน	6 เดือน	lamotrigine มีประสิทธิภาพในการป้องกันการกำเริบของ mood episode โดยเฉพาะในผู้ป่วย bipolar II disorder

การศึกษาแบบเปิด

การศึกษาระยะเวลา 48 สัปดาห์ด้วยการใช้ lamotrigine เป็นยาเสริมกับยาเดิม (N=60) หรือใช้เป็นยาชนิดเดียว (monotherapy) (N=15) ในการรักษาผู้ป่วยที่มาด้วย manic, mixed, hypomanic และ depressive episode ที่ต้องต่อการรักษา (refractory) ผลการศึกษาพบว่า ทั้งผู้ป่วย RCBP และ non-RCBP ล้วนมีอาการดีขึ้นไม่ว่าจะมาด้วยอาการ mania หรืออาการซึมเศร้า โดยกลุ่มผู้ป่วย RCBP ที่มีอาการ mania รุนแรงน้อยถึงปานกลางมีอาการดีขึ้นไม่แตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วย non-RCBP อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่มีอาการ mania รุนแรงกลุ่มผู้ป่วย RCBP มีอาการไม่แตกต่างจากเดิม สำหรับผู้ป่วยที่มา

ด้วยอาการซึมเศร้านั้น ทั้งกลุ่ม RCBP และกลุ่ม non-RCBP ล้วนมีอาการดีขึ้นไม่แตกต่างกัน³⁴

Walden และคณะ³⁵ ศึกษาผู้ป่วย RCBP 14 รายที่ได้รับการรักษาด้วยลิเทียมหรือ lamotrigine เป็นเวลา 1 ปีพบว่า ร้อยละ 57 (4 ใน 7 ราย) ของผู้ป่วยที่ได้รับลิเทียมมี mood episode เกิดขึ้น ≥ 4 ครั้งระหว่างระยะเวลา 1 ปีที่ทำการศึกษา ในขณะที่มีเพียงร้อยละ 14 (1 ใน 7 ราย) ของผู้ป่วยที่ได้รับ lamotrigine ที่มีการดำเนินโรคแบบเดียวกัน นอกจากนี้ ร้อยละ 43 (3 ใน 7 ราย) ไม่เกิด mood episode ขึ้นอีกเลยในปีถัดมา

การศึกษาเปรียบเทียบกับ gabapentin และ ยาหลอก

Fyre และคณะ³⁶ ทำการศึกษาแบบปกปิดสองด้านโดยวิธีการสุ่มแบบ crossover เปรียบเทียบ lamotrigine กับ gabapentin และยาหลอกในผู้ป่วยความผิดปกติทางอารมณ์ที่ต่อการรักษา (refractory mood disorder) จำนวน 31 รายประกอบด้วยผู้ป่วย bipolar I 11 ราย bipolar II 14 ราย RCBP 23 ราย non-RCBP 2 ราย และ unipolar 6 ราย แบ่งการศึกษาเป็น 3 ระยะ (phase) ระยะละ 6 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า อัตราการตอบสนองต่อการรักษา (ประเมินด้วย CGI) เป็นดังนี้คือ ร้อยละ 52 (16/31) สำหรับ lamotrigine ร้อยละ 26 (8/31) สำหรับ gabapentin และร้อยละ 23 (7/31) สำหรับยาหลอก และเมื่อเทียบกันสองชนิดพบว่า lamotrigine มีประสิทธิภาพแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับ gabapentin ($p=.01$) และยาหลอก ($p=.02$) ขณะที่ gabapentin มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างจากยาหลอก ($p=.08$) แม้การศึกษาจะมีข้อจำกัดด้วยระยะเวลาคือ 18 สัปดาห์ซึ่งค่อนข้างสั้นในการที่จะสรุปถึงประสิทธิภาพของยาหรือการมีผลการตอบสนองต่อการรักษาอย่างต่อเนื่อง แต่การศึกษานี้มีผู้ป่วย RCBP สูงถึงร้อยละ 92 จึงเป็นข้อมูลเบื้องต้นที่แสดงให้เห็นว่า lamotrigine เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษา RCBP

การศึกษาเปรียบเทียบกับยาหลอก

การศึกษาโดย Calabrese และคณะ³⁷ เป็นการศึกษาแบบปกปิดสองด้านเฉพาะในผู้ป่วย RCBP (ทั้ง bipolar I และ bipolar II) ขึ้นแรก โดยแบ่งการศึกษาเป็นสองระยะๆ แรกเป็นการศึกษาแบบเปิด ผู้ป่วยจำนวน 324 รายได้รับการรักษาด้วย lamotrigine ขนาด 100-300 มก.ต่อวัน โดยที่ร้อยละ 87 ของผู้ป่วยได้รับยาชนิดอื่นในการรักษาอยู่ก่อนได้แก่ ลิเทียม (ร้อยละ 19) carbamazepine (ร้อยละ 4) divalproex (ร้อยละ 19) ยารักษาโรคซึมเศร้า (ร้อยละ 30) ยารักษาโรคจิต (ร้อยละ 7) ในการเข้าสู่การศึกษาระยะแรกนั้น ร้อยละ

57 มาด้วย depressive episode ร้อยละ 20 มาด้วย manic/hypomanic episode ร้อยละ 18 เป็น euthymic และร้อยละ 5 เป็น mixed episode หลังจากได้รับ lamotrigine เป็นระยะ 4-8 สัปดาห์ ผู้ป่วย 182 ราย (ร้อยละ 71 เป็น bipolar I disorder) ซึ่งมีอาการกลับเป็นปกติจะถูกลดยาชนิดอื่นที่กำลังใช้อยู่จนกระทั่งหยุดยา คงไว้เฉพาะ lamotrigine ขนาด 100-500 มก.ต่อวัน เฉลี่ย 288 มก.ต่อวัน และถูกสุ่มเข้าสู่การรักษาระยะปกปิดสองด้านด้วย lamotrigine หรือยาหลอกเป็นระยะเวลา 6 เดือน ผลการศึกษาพบว่า median survival time to intervention เท่ากับ 18 สัปดาห์ สำหรับกลุ่ม lamotrigine ($N=90$) และ 12 สัปดาห์ สำหรับกลุ่มยาหลอก ($N=87$) ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p=.036$) เมื่อวิเคราะห์แยกชนิดย่อยเป็น bipolar I ($N=125$) และ bipolar II ($N=52$) พบว่า ในกลุ่มย่อย bipolar II นั้น ระยะเวลาที่นับตั้งแต่เริ่มเข้าสู่การศึกษา ระยะปกปิดสองด้านจนถึงระยะเวลาที่ต้องเริ่มให้ยาเพิ่มเติม (time to additional pharmacotherapy) ในการรักษาอาการกำเริบ (relapse) ของกลุ่ม lamotrigine มีแนวโน้มที่มีระยะเวลานานกว่ากลุ่มยาหลอก ($p=.073$) และ survival in study ก็มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($p=.015$) ส่วนกลุ่มย่อย bipolar I นั้น time to additional pharmacotherapy ระหว่างกลุ่ม lamotrigine กับกลุ่มยาหลอกไม่แตกต่างกัน ($p=.738$) และ survival in study ($p=.426$) ผู้ป่วยที่ยังคงมีอาการเป็นปกติโดยไม่มีการกำเริบ (stable without relapse) เป็นเวลา 6 เดือน เท่ากับร้อยละ 41 สำหรับ lamotrigine และร้อยละ 26 สำหรับยาหลอก ($p=.03$) กลุ่มย่อย bipolar I ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ แต่กลุ่ม bipolar II แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 46 เทียบกับร้อยละ 18 $p=.04$)

จ. ประสิทธิภาพในการรักษา bipolar disorder ที่มีความผิดปกติของการใช้สารเสพติดร่วมด้วย

มีการศึกษาถึงยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder ที่มีภาวะโรคร่วม (comorbidity) ชนิดความ

ผิดปกติของการใช้สารเสพติด (substance use disorder) เพิ่มขึ้นเป็นลำดับ ข้อมูลเบื้องต้นแสดงให้เห็นว่ายาหลายชนิดนอกจากมีประสิทธิภาพในการรักษาอาการของโรค bipolar disorder แล้วยังลดอาการอยากยาได้

lamotrigine เป็นยาอีกชนิดหนึ่งที่มีการศึกษา โดยผลการศึกษาเบื้องต้นชี้ให้เห็นว่าน่าจะเป็นยาที่มีประสิทธิภาพเช่นกัน (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 5 งานวิจัยเกี่ยวกับประสิทธิภาพของ lamotrigine ในการรักษา bipolar disorder ที่มีความผิดปกติของการใช้สารเสพติดร่วมด้วย

งานวิจัย	จำนวน	กลุ่มเปรียบเทียบ	รูปแบบวิธีวิจัย	ระยะเวลา	ผลการศึกษา
Brown และคณะ 2003 ³⁸	30	ไม่มี	การศึกษาแบบเปิด ทั้งการใช้ยาชนิดเดียวหรือใช้ยาเสริม	12 สัปดาห์	อาการอยากยา (โคเคน) ลดลง แต่ปริมาณที่เสพไม่แตกต่างจากค่าตั้งต้น
Brown และคณะ 2006 ³⁹	62	ไม่มี	การศึกษาแบบเปิด ทั้งการใช้ยาชนิดเดียวหรือใช้ยาเสริม	36 สัปดาห์	อาการอยากยา (โคเคน) และปริมาณที่เสพลดลง แต่จำนวนวันของการเสพและผลการตรวจปัสสาวะเป็นบวกไม่แตกต่างจากค่าตั้งต้น
Rubio และคณะ 2006 ⁴⁰	28	ไม่มี	การศึกษาแบบเปิด	12 สัปดาห์	อาการอยากแอลกอฮอล์และปริมาณแอลกอฮอล์ที่ดื่มลดลง

Brown และคณะ³⁸ ทำการศึกษาแบบเปิดระยะเวลา 12 สัปดาห์ถึงประสิทธิภาพของ lamotrigine ทั้งการใช้เป็นยาเพียงชนิดเดียวหรือใช้ร่วมกับยาชนิดอื่นในการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder (I, II, NOS) ที่มีการติดโคเคนร่วมด้วย 30 รายพบว่า นอกจากอาการของ bipolar disorder จะดีขึ้นแล้ว อาการอยากยายังลดลงอีกด้วย แต่ปริมาณการเสพลโคเคนไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญจากค่าตั้งต้น นอกจากนี้ Brown และคณะ³⁹ ได้นำข้อมูลจากการศึกษาก่อนหน้านี้³⁸ มารวมกับข้อมูลที่มีการศึกษาเพิ่มเติมและขยายการศึกษาเดิมออกไปอีก 24 สัปดาห์รวมเป็นระยะเวลา 36 สัปดาห์ โดยมีผู้ป่วย bipolar disorder ที่ติดโคเคนเพิ่มเป็น 62 ราย ผลการศึกษพบว่า นอกจาก lamotrigine จะช่วยให้อาการต่างๆ ของ bipolar disorder ดีขึ้นแล้ว ยังช่วยให้อาการอยากยา ปริมาณการเสพ และจำนวนเงินที่ใช้สำหรับการเสพลโคเคนลดลงด้วย อย่างไรก็ตาม จำนวน

วันของการเสพและผลการตรวจปัสสาวะเป็นบวกไม่แตกต่างจากค่าตั้งต้น

Rubio และคณะ⁴⁰ ทำการศึกษาแบบเปิดถึงประสิทธิภาพของ lamotrigine ในการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder (I, II) ที่ติดแอลกอฮอล์ 28 รายเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์พบว่า อาการของ bipolar disorder ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับค่าตั้งต้น ($p < .01$) อาการอยากแอลกอฮอล์และระดับความเข้มข้นของ carbohydrate-deficient transferrin ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน ($p < .001$) ดังนั้น lamotrigine นอกจากจะมีประสิทธิภาพในการรักษา bipolar disorder แล้ว ยังช่วยลดอาการอยากแอลกอฮอล์และช่วยลดปริมาณแอลกอฮอล์ที่ดื่มลงด้วยในผู้ป่วยที่มีการติดแอลกอฮอล์เป็นภาวะโรคร่วม

เมื่อเปรียบเทียบ lamotrigine กับลิเทียมในการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder ที่มีภาวะโรคร่วมของการ

เสพสารเสพติดพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ lamotrigine มีการตอบสนองต่อการรักษาดีกว่าผู้ป่วยที่ได้รับลิเทียม (ร้อยละ 71 เทียบกับร้อยละ 21, $p=.03$) และการมีประวัติครอบครัวของความผิดปกติของการใช้สารเสพติดสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษาด้วย lamotrigine⁴¹

อาการไม่พึงประสงค์

ก. อาการไม่พึงประสงค์ทั่วไป

ผู้ป่วย bipolar disorder ที่ได้รับ lamotrigine มีการทนต่อยาได้ดี อาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ ที่เกิดขึ้นพบเช่นเดียวกันกับการใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคลมชัก⁴² นอกจากนี้ ในการศึกษาแบบมีกลุ่มเปรียบเทียบพบว่าโดยทั่วไปแล้วอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของ lamotrigine ไม่แตกต่างจากยาหลอก และไม่แตกต่างกันระหว่างการศึกษาในช่วงสั้นๆ หรือการศึกษาในระยะยาว^{43,44} มีเพียงอาการปวดศีรษะและผื่นเท่านั้นที่

เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบใน lamotrigine มากกว่ายาหลอก (ตารางที่ 6) แสดงถึงจำนวนผู้ป่วย bipolar disorder ที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ lamotrigine เปรียบเทียบกับยาหลอก เมื่อวิเคราะห์ทางสถิติถึงความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยากับอุบัติการณ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในการศึกษาเปรียบเทียบกับยาหลอกพบว่า ไม่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญระหว่างขนาดยา (ยาหลอกเทียบกับ lamotrigine 50 มก. 200 มก. และ 400 มก.) กับอุบัติการณ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์⁴³ นอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบ lamotrigine กับลิเทียมพบว่า lamotrigine มีอุบัติการณ์การเกิดอาการปวดศีรษะ (ร้อยละ 25 เทียบกับร้อยละ 14) และผื่น (ร้อยละ 9 เทียบกับร้อยละ 4) สูงกว่าลิเทียม ส่วนลิเทียมมีอุบัติการณ์การเกิดอาการท้องเสีย (ร้อยละ 14 เทียบกับร้อยละ 6) และอาการคัน (ร้อยละ 11 เทียบกับร้อยละ 5) สูงกว่า lamotrigine⁴³

ตารางที่ 6 จำนวน (ร้อยละ) ผู้ป่วย bipolar disorder ที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์*จากการใช้ lamotrigine ในขนาดยาต่างๆ เทียบกับยาหลอก⁴³

		Lamotrigine	Lamotrigine	Lamotrigine	Lamotrigine
อาการไม่พึงประสงค์	ยาหลอก	50 มก.ต่อวัน	200 มก.ต่อวัน	400 มก.ต่อวัน	Flexible dosage
	N=685	N=200	N=259	N=47	N=321
ปวดศีรษะ	147 (21)	55 (28)	46 (18)	10 (21)	93 (29)
คลื่นไส้	102 (15)	28 (14)	31 (12)	8 (17)	51 (16)
การติดเชื้อ	73 (11)	14 (7)	24 (9)	5 (11)	44 (14)
เวียนศีรษะ	52 (8)	15 (8)	14 (5)	7 (15)	41 (13)
ง่วงซึม	43 (6)	14 (7)	16 (6)	5 (11)	37 (12)
ปวด	51 (7)	15 (8)	18 (7)	2 (4)	36 (11)
ผื่น	53 (8)	20 (10)	20 (8)	1 (2)	32 (10)
นอนไม่หลับ	47 (7)	10 (5)	22 (8)	5 (11)	24 (7)

*อาการไม่พึงประสงค์รายงานเฉพาะกรณีที่มีอุบัติการณ์มากกว่าร้อยละ 10

ข. ผื่น

จากการศึกษาแบบเปิดโดยมียาหลอกเป็นควบคุมในผู้ป่วยโรคลมชัก 3,501 ราย พบผื่นร้อยละ 10 ในกลุ่มที่ได้รับ lamotrigine และร้อยละ 5 ในกลุ่มที่ได้

รับยาหลอก โดยการศึกษาพบผื่นรุนแรงจนถึงขั้นต้องหยุดยาพบร้อยละ 3.8 และถึงขั้นต้องนอนรักษาตัวในโรงพยาบาลร้อยละ 0.3 (ตัวเลขนี้รวมถึงผู้ป่วยที่เป็น Stevens-Johnson syndrome และ toxic epidermal necrolysis ด้วย) สำหรับ

ผู้ป่วยความผิดปกติทางอารมณ์ (mood disorder) มีอุบัติการณ์เกิดผื่นรุนแรงร้อยละ 0.08 เมื่อใช้ lamotrigine เพียงชนิดเดียว และร้อยละ 0.13 เมื่อใช้ lamotrigine ร่วมกับยาชนิดอื่น⁶ ดังนั้นจะเห็นว่าอุบัติการณ์การเกิดผื่นรุนแรงในผู้ป่วยความผิดปกติทางอารมณ์ต่ำกว่าผู้ป่วยโรคลมชัก

Calabrese และคณะ⁴⁵ ศึกษาการเกิดผื่นในผู้ป่วยความผิดปกติทางอารมณ์ที่ได้รับ lamotrigine โดยรวบรวมทั้งการศึกษาแบบเปิด (N=1,955) และการศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุม (N=1,198) โดยมีผู้ป่วยที่ได้รับยาหลัก 1,056 ราย ผลการศึกษาพบว่า ในการศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมอุบัติการณ์การเกิดผื่นเท่ากับร้อยละ 8.3 สำหรับ lamotrigine และร้อยละ 6.4 สำหรับยาหลัก ส่วนการเกิดผื่นรุนแรงพบร้อยละ 0 สำหรับ lamotrigine ร้อยละ 0.1 (N=1) สำหรับยาหลัก และร้อยละ 0 สำหรับยาที่ใช้เป็นกลุ่มเปรียบเทียบ ในการศึกษาแบบเปิดพบว่าอุบัติการณ์การเกิดผื่นของ lamotrigine เท่ากับร้อยละ 13.1 (N=257) โดยเกิดผื่นรุนแรงร้อยละ 0.1 (N=2) ซึ่ง 1 ราย (ใน 2 ราย) เป็น Stevens-Johnson syndrome ที่มีอาการไม่รุนแรงและไม่ต้องรักษาตัวในโรงพยาบาล และไม่มีผู้ป่วยที่เกิด toxic epidermal necrolysis

โดยทั่วไปแล้ว ผื่นจะเกิดขึ้นระหว่าง 6 ถึง 8 สัปดาห์แรกของการได้รับ lamotrigine โดยมีอุบัติการณ์สูงสุดในสัปดาห์ที่สอง⁴⁶ เพศหญิงมีโอกาสเกิดผื่นมากกว่าเพศชาย⁴⁷ ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดผื่นจะเพิ่มขึ้นเมื่อมีการใช้ยาในขนาดสูงตอนเริ่มต้น มีการปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นเร็วเกินไป มีการใช้ lamotrigine ร่วมกับ valproate และการใช้ในผู้ป่วยเด็ก⁴⁵⁻⁴⁸ ผื่นชนิดที่ไม่รุนแรงมักมีอุบัติการณ์สูงสุดในไม่กี่วันหลังจากได้รับยาและหายเป็นปกติภายใน 14 วันหลังจากหยุด lamotrigine⁴⁹ ดังนั้นแพทย์ผู้รักษาต้องให้ความรู้แก่ผู้ป่วยว่าหากเกิดผื่นขึ้นให้หยุดยาทันทีและรีบมาพบแพทย์เพื่อทำการประเมินว่าผื่นที่เกิดขึ้นเป็นชนิดไม่รุนแรง ซึ่งจะหายเป็นปกติภายใน 14 วันหลังจากหยุด

ยา) หรือผื่นรุนแรง (เช่น Stevens-Johnson syndrome) และให้การดูแลรักษาที่เหมาะสมต่อไป

ค. น้ำหนักตัว

การไม่มีผลทำให้น้ำหนักตัวเปลี่ยนแปลงดูเหมือนจะเป็นเรื่องปกติของ lamotrigine ไปแล้ว⁵⁰ จากการทบทวนงานวิจัยจำนวน 32 ชิ้น⁵¹ เกี่ยวกับการใช้ lamotrigine ในการรักษาผู้ป่วยโรคลมชัก (N=463) เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 6 เดือนพบว่าน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 0.5 ± 5 กก. เมื่อเปรียบเทียบ lamotrigine กับ valproate ในการรักษาผู้ป่วยโรคลมชักเป็นระยะเวลา 32 สัปดาห์พบว่า กลุ่มที่ได้รับ lamotrigine มีน้ำหนักเพิ่มขึ้น 1.3 ปอนด์ ขณะที่กลุ่มที่ได้รับ valproate มีน้ำหนักเพิ่มขึ้น 12.8 ปอนด์⁵² ผลของ lamotrigine ต่อน้ำหนักตัวในผู้ป่วย bipolar disorder ก็เช่นเดียวกัน โดย Sachs และคณะ⁵³ ได้ทำการวิเคราะห์ย้อนหลังเปรียบเทียบ lamotrigine (N=227) กับยาหลัก (N=190) และลิเทียม (N=166) ในการใช้รักษา bipolar disorder เป็นระยะเวลา 18 เดือน (ทำการวิเคราะห์เฉพาะในช่วงระยะเวลา 52 สัปดาห์แรกเนื่องจากช่วงหลังจากนี้มีผู้ป่วยออกจากการศึกษามาก) ผลการศึกษาพบว่า เมื่อสิ้นสุดสัปดาห์ที่ 52 กลุ่มที่ได้รับ lamotrigine มีน้ำหนักตัวลดลง 1.2 กก. ส่วนยาหลักและลิเทียมมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น 0.2 กก. และ 2.2 กก. ตามลำดับ ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 7 มีเท่ากับร้อยละ 10.9 ร้อยละ 7.6 และร้อยละ 11.8 สำหรับ lamotrigine ยาหลัก และลิเทียม ตามลำดับ ส่วนผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวลดลงมากกว่าร้อยละ 7 มีเท่ากับร้อยละ 12.1 ร้อยละ 11.5 และร้อยละ 5.1 สำหรับ lamotrigine ยาหลัก และลิเทียม ตามลำดับ ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบร้อยละของผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวลดลงมากกว่าร้อยละ 7 ระหว่าง lamotrigine กับยาหลัก ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญแต่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญหากเปรียบเทียบ lamotrigine กับลิเทียม

นอกจากนี้ Bowden และคณะ⁵⁴ ได้ทำการวิเคราะห์เพิ่มเติมในผู้ป่วย bipolar disorder กลุ่มเดียวกันกับการศึกษาของ Sachs และคณะ⁵³ โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่มคือผู้ป่วยที่อ้วน (body mass index ≥ 30 กก.ต่อต.ร.ม. N=155) และผู้ป่วยที่ไม่อ้วน (body mass index <30 กก.ต่อต.ร.ม. N=399) เมื่อครบ 52 สัปดาห์พบว่ากลุ่มที่อ้วนมีน้ำหนักตัวเฉลี่ยเปลี่ยนแปลงดังนี้คือ ลดลง 4.2 กก.สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับ lamotrigine, ลดลง 0.6 กก.สำหรับยาหลอก และเพิ่มขึ้น 6.1 กก.สำหรับลิเทียม ส่วนกลุ่มที่ไม่อ้วนมีน้ำหนักเปลี่ยนแปลงคือ ลดลง 0.5 กก.สำหรับ lamotrigine, เพิ่มขึ้น 0.7 กก.สำหรับยาหลอก และเพิ่มขึ้น 1.1 กก.สำหรับลิเทียม

ง. การตั้งครรภ์

จากรายงานของ International Lamotrigine Pregnancy Registry⁵⁵ ซึ่งรวบรวมผู้ป่วย 168 รายที่ได้รับ lamotrigine เพียงชนิดเดียวและผู้ป่วย 166 รายที่ได้รับ lamotrigine ร่วมกับยาชนิดอื่นในช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ พบความพิการแต่กำเนิดร้อยละ 1.8 สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับ lamotrigine เพียงชนิดเดียว (3 รายใน 168 ราย) ร้อยละ 10 ในผู้ป่วยที่ได้รับ lamotrigine ร่วมกับ valproate (5 รายใน 50 ราย) และร้อยละ 4.3 ในผู้ป่วยที่ได้รับ lamotrigine ร่วมกับยาชนิดอื่นที่ไม่ใช่ valproate (5 รายใน 116 ราย) เนื่องจากรายงานนี้มีขนาดตัวอย่างน้อยจึงยังไม่สามารถสรุปได้แน่ชัดว่า lamotrigine (สำหรับการใช้เพียงชนิดเดียว) เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดความพิการแต่กำเนิดหรือไม่เนื่องจากอุบัติการณ์การเกิดความพิการแต่กำเนิดในประชากรทั่วไปคือร้อยละ 2 ถึงร้อยละ 3 องค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา จัด lamotrigine ไว้ในกลุ่ม (category) C

ปฏิกิริยาระหว่างกันของยา

มียาหลายชนิดที่มีปฏิกิริยาระหว่างกันของยาเมื่อใช้ร่วมกับ lamotrigine อาทิเช่น acetaminophen ยา

เม็ดคุมกำเนิด ยาในกลุ่ม rifamycins ยาในกลุ่ม succinimides เป็นต้น แต่ในที่นี้จะขอกล่าวถึงยาทางจิตเวชที่นิยมใช้ร่วมกับ lamotrigine และมีข้อมูลว่ามีผลต่อปฏิกิริยาระหว่างกันของยาหรือไม่อย่างไร

ดังได้กล่าวแล้วข้างต้นว่ากระบวนการเมตาบอลิซึมของ lamotrigine เกิดจากกระบวนการ glucuronidation ซึ่งเป็น phase II biotransformation จึงไม่เกี่ยวข้องกับระบบ cytochromes P450 ซึ่งเป็น phase I biotransformation ดังนั้นยาจิตเวชหลายกลุ่มซึ่งเกี่ยวข้องกับระบบ cytochromes P450 ไม่ว่าจะเป็น substrate ตัวกระตุ้นการทำงานของเอ็นไซม์ (enzyme inducer) หรือตัวยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์ (enzyme inhibitors) เช่น ยารักษาโรคซึมเศร้า (ทั้งกลุ่ม tricyclics และกลุ่ม SSRIs) ยารักษาโรคจิต รวมถึงยาในกลุ่ม benzodiazepines จึงไม่ทำให้เกิดปฏิกิริยาระหว่างกันของยาเมื่อใช้ร่วมกับ lamotrigine

ก. การใช้ lamotrigine ร่วมกับลิเทียม

การศึกษาแบบ crossover⁵⁶ ในผู้ใหญ่ที่มีสุขภาพแข็งแรง 20 รายด้วยการให้กินลิเทียม 2 กรัมต่อวัน (แบ่งให้กินวันละ 2 ครั้งทุก 12 ชั่วโมง) ติดต่อกันเป็นเวลา 6 วันโดยกินร่วมกับ lamotrigine 100 มก. วันละครั้ง ผลการศึกษาพบว่า lamotrigine ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของลิเทียม โดยวัดจากการขจัดยาออกทางไต (renal clearance) และมีการทนต่อยาได้ดี ดังนั้นการใช้ lamotrigine ร่วมกับลิเทียมในการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder จึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาของ lamotrigine หรือลิเทียม

ข. การใช้ lamotrigine ร่วมกับ valproate

ปฏิกิริยาระหว่างกันของยา valproate กับ lamotrigine เชื่อว่าเกิดจากการที่ valproate ยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการ glucuronidation ของ lamotrigine⁵ จากการศึกษาการให้ valproate เพิ่มเข้าไปในผู้ที่ได้รับ lamotrigine พบว่า การ

ขจัดยา (clearance) ของ lamotrigine ลดลงมากกว่าร้อยละ 50 และมีค่าครึ่งชีวิตเพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 100 ส่งผลให้ความเข้มข้นของ lamotrigine ในพลาสมาเพิ่มขึ้นกว่า 2 เท่า⁵⁷ ดังนั้นการใช้ valproate ร่วมกับ lamotrigine ในการรักษา bipolar disorder จึงควรปรับลดขนาดยา lamotrigine ลงครึ่งหนึ่ง

ค. การใช้ lamotrigine ร่วมกับ carbamazepine

เนื่องจาก carbamazepine เป็นยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ จึงทำให้เกิดปฏิกิริยาระหว่างกันของยาหากให้ร่วมกับ lamotrigine โดย carbamazepine เพิ่มการขจัดยาของ lamotrigine มากกว่าร้อยละ 100 และลดค่าครึ่งชีวิตของ lamotrigine ลงมากกว่าร้อยละ 50 ส่งผลให้ระดับยาในพลาสมาของ

lamotrigine เมื่อเข้าสู่ภาวะระดับยาคงที่ (steady state) ลดลงประมาณร้อยละ 40^{58,59} จึงต้องปรับขนาดยาของ lamotrigine เพิ่มขึ้นหากให้ร่วมกับ carbamazepine

แนวทางการบริหารยา

การบริหารยา lamotrigine เป็นเรื่องที่มีความสำคัญในการใช้รักษา bipolar disorder เนื่องจากหากมีการบริหารยาอย่างถูกต้องเหมาะสมแล้วจะทำให้ยา มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคอย่างเต็มที่และเกิดอาการไม่พึงประสงค์น้อย ข้อพิจารณาในการบริหารยาประกอบด้วย ขนาดยาตอนเริ่มต้น ระยะเวลาในการปรับเพิ่มขนาดยา ขนาดยาที่เป็นเป้าหมายของการรักษา รวมถึงยาชนิดอื่นที่ให้ร่วมด้วย (ตารางที่ 7)

ตารางที่ 7 แนวทางการบริหารยา lamotrigine สำหรับการรักษา bipolar disorder (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 60)

สัปดาห์ ที่	lamotrigine ชนิดเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยาที่ไม่มี ปฏิกิริยาระหว่างกันของยา (เช่น ลิเทียม)	lamotrigine ร่วมกับ valproate	lamotrigine ร่วมกับ carbamazepine
1-2	25 มก.ต่อวัน	25 มก. วันเว้นวัน	50 มก. ต่อวัน (วันละครั้งหรือแบ่งให้วันละ 2 ครั้ง)
3-4	50 มก.ต่อวัน (วันละครั้งหรือแบ่งให้วันละ 2 ครั้ง)	25 มก.ต่อวัน	100 มก.ต่อวัน (แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง)
5	100 มก.ต่อวัน (วันละครั้งหรือแบ่งให้วันละ 2 ครั้ง)	50 มก.ต่อวัน (วันละครั้ง หรือแบ่งให้วันละ 2 ครั้ง)	200 มก.ต่อวัน (แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง)
6	200 มก.ต่อวัน (วันละครั้งหรือแบ่งให้วันละ 2 ครั้ง) ขนาดยาระหว่าง 100-400 มก.ต่อวัน	100 มก.ต่อวัน (วันละครั้ง หรือแบ่งให้วันละ 2 ครั้ง)	300 มก.ต่อวัน (แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง) เพิ่มได้ถึง 400 มก.ต่อวัน

ก. การใช้ lamotrigine เพียงชนิดเดียว

ไม่ว่าจะใช้ lamotrigine ในการรักษาภาวะเฉียบพลันคือ bipolar depression หรือใช้ในการรักษา ระยะยาวเพื่อป้องกันกำเริบเป็นซ้ำของโรคล้วนมีแนวทางการบริหารยาเช่นเดียวกันคือ สัปดาห์ที่ 1-2 เริ่มต้นขนาดยาที่ 25 มก.ต่อวันโดยให้วันละครั้ง สัปดาห์ที่ 3-4 ปรับขนาดยาเป็น 50 มก.ต่อวันโดยให้วันละครั้งหรือแบ่งให้วันละ 2 ครั้ง สัปดาห์ที่ 5 ปรับขนาดยาเป็น 100 มก.ต่อวัน โดยให้วันละครั้งหรือแบ่งให้วันละ 2 ครั้ง สัปดาห์ที่ 6 คือสัปดาห์ที่ปรับยาให้ได้ขนาดยาที่เป็น

เป้าหมายคือ 200 มก.ต่อวัน (ขนาดยาอยู่ระหว่าง 100-400 มก.ต่อวัน โดยพิจารณาตามความเหมาะสมของการตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วยแต่ละราย)

ข. การใช้ lamotrigine ร่วมกับ valproate

เนื่องจาก valproate จะเพิ่มระดับยาในพลาสมาของ lamotrigine เป็น 2 เท่า ขนาดยาเริ่มต้นของ lamotrigine ในการให้ร่วมกับ valproate จึงต้องลดลงครึ่งหนึ่งคือให้ใช้ขนาด 25 มก. วันเว้นวันในสัปดาห์ที่ 1-2 และเพิ่มเป็น 25 มก.ต่อวันในสัปดาห์ที่ 3-4 และ

ปรับเป็น 50 มก.ต่อวันในสัปดาห์ที่ 5 โดยขนาดยาที่เป็นเป้าหมายในสัปดาห์ที่ 6 คือ 100 มก.ต่อวัน

ค. การใช้ lamotrigine ร่วมกับ carbamazepine

ในการใช้ lamotrigine ร่วมกับ carbamazepine จะต้องปรับขนาดยา lamotrigine เพิ่มขึ้นเป็นสองเท่าโดยเริ่มต้นขนาดยาที่ 50 มก.ต่อวันในสัปดาห์ที่ 1-2 เพิ่มเป็น 100 มก.ต่อวันในสัปดาห์ที่ 3-4 และ 200 มก.ต่อวันในสัปดาห์ที่ 5 ขนาดยาที่เป็นเป้าหมายในสัปดาห์ที่ 6 คือ 300 มก.ต่อวัน

ง. การใช้ lamotrigine ร่วมกับลิเทียมและยาชนิดอื่นๆ

นอกจาก valproate และ carbamazepine แล้ว lamotrigine อาจถูกใช้ร่วมกับยาชนิดอื่นได้เนื่องจาก lamotrigine เป็นยาที่มีประสิทธิภาพค่อนข้างกว้างในการรักษา bipolar disorder ดังที่ได้อธิบายมาแล้วก่อนหน้านี้ อีกทั้งการรักษาด้วยการใช้ยาแบบผสม (combination treatment) ก็เป็นวิธีการรักษาที่พบได้บ่อยและนิยมใช้ในการรักษา bipolar disorder ยาที่อาจใช้ร่วมกับ lamotrigine มีหลายชนิด เช่น ลิเทียม ยารักษาโรคซึมเศร้า ยารักษาโรคจิต ขึ้นอยู่กับชนิดของ episode ระยะเวลาของโรค และการดำเนินโรค อย่างไรก็ตาม เนื่องจาก lamotrigine ไม่มีปฏิกิริยาระหว่างกันของยากับลิเทียม ยารักษาโรคซึมเศร้า หรือยารักษาโรคจิต การใช้ lamotrigine ร่วมกับยาเหล่านี้จึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาของ lamotrigine แต่ยังคงต้องพิจารณาถึงขนาดยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละรายด้วย

สรุป

ประสิทธิภาพของ lamotrigine ในการรักษา bipolar disorder ได้รับการพิสูจน์ให้เห็นและยืนยันจากผลการศึกษาหลายชิ้นทั้งการศึกษาแบบเปิดและการศึกษาแบบปกปิดสองด้าน จนได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกาให้ใช้สำหรับการรักษา

ระยะยาว นอกจากนี้ lamotrigine ยังมีประสิทธิภาพในการรักษา bipolar depression รวมทั้งการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ depressive episode อีกด้วย สำหรับ rapid cycling bipolar disorder ซึ่งมักตอบสนองต่อการรักษาไม่ดีนัก มีความเร็วรั้ง และยังมีอาการกลับเป็นซ้ำสูง พบว่า lamotrigine อาจมีบทบาทสำคัญในการรักษาภาวะดังกล่าวนี้ การศึกษาเบื้องต้นในการรักษาผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของการใช้สารเสพติดร่วมด้วยชี้ให้เห็นว่า lamotrigine น่าจะเป็นยาที่มีประสิทธิภาพเช่นกัน กลไกการออกฤทธิ์ในการทำให้เกิดภาวะอารมณ์คงที่ของ lamotrigine เชื่อว่าเกิดจากการยับยั้งการทำงานของ GSK3 β ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีส่วนสำคัญกับการทำหน้าที่ของเซลล์หลายประการรวมทั้งการตายของเซลล์ โดยทั่วไปผู้ป่วยที่ได้รับ lamotrigine มีการทนต่อยาได้ดี อาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ ที่เกิดขึ้นพบไม่แตกต่างจากยาหลอก มีเพียงอาการปวดศีรษะและผื่นเท่านั้นที่พบมากกว่ายาหลอก การเกิดผื่นรุนแรงพบได้น้อยมาก การบริหารยาอย่างถูกต้องเหมาะสมนอกจากจะช่วยลดอุบัติการณ์การเกิดผื่นและอาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ ได้แล้ว ยังทำให้ยามีประสิทธิภาพในการรักษาโรคอย่างเต็มที่อีกด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Jawad S, Richens A, Goodwin G, Yuen WC. Controlled trial of lamotrigine (Lamictal) for refractory partial seizures. *Epilepsia* 1989;30:356-63.
2. Ketter TA. Lamotrigine. In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005, 2749-53.
3. Liston HL, Markowitz JS, DeVane CL. Drug glucuronidation in clinical psychopharmacology. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:500-15.

4. De Leon J. Glucuronidation enzymes, genes and psychiatry. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003;6:57-72.
5. Yuen AW, Land G, Weatherley BC, Peck AW. Sodium valproate acutely inhibits lamotrigine metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 1992;33:511-3.
6. Lamictal (prescribing information). Physician's Desk Reference 59th ed. Montvale, NJ, Medical Economics Company, 2005.
7. Marcellin P, de Bony F, Garret C, Altman C, Boige V, Castelnau C, et al. Influence of cirrhosis on lamotrigine pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51:410-4.
8. Wootton R, Soul-Lawton J, Rolan PE, Sheung CT, Cooper JD, Posner J. Comparison of the pharmacokinetics of lamotrigine in patients with chronic renal failure and healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1997;43:23-7.
9. Grunze H, von Wegerer J, Greene RW, Walden J. Modulation of calcium and potassium currents by lamotrigine. *Neuropsychobiology* 1998;38:131-8.
10. Southam E, Kirkby D, Higgins GA, Hagan RM. Lamotrigine inhibits monoamine uptake in vitro and modulates 5-hydroxytryptamine uptake in rats. *Eur J Pharmacol* 1998;358:19-24.
11. Ketter TA, Manji HK, Post RM. Potential mechanisms of action of lamotrigine in the treatment of bipolar disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:484-95.
12. Berridge MJ, Downes CP, Hanley MR. Neural and developmental actions of lithium: a unifying hypothesis. *Cell* 1989;59:411-9.
13. Lubrich B, van Calcar D. Inhibition of the high affinity myo-inositol transport system: a common mechanism of action of antibipolar drugs? *Neuropsychopharmacology* 1999;21:519-29.
14. O'Donnell T, Rotzinger S, Nakashima TT, Hanstock CC, Ulrich M, Silverstone PH. Chronic lithium and sodium valproate both decrease the concentration of myo-inositol and increase the concentration of inositol monophosphates in rat brain. *Brain Res* 2000;880:84-91.
15. Vaden DL, Ding D, Peterson B, Greenberg ML. Lithium and valproate decrease inositol mass and increase expression of the yeast INO1 and INO2 genes for inositol biosynthesis. *J Biol Chem* 2001;276:15466-71.
16. Lenox RH, Wang L. Molecular basis of lithium action: integration of lithium-responsive signaling and gene expression networks. *Mol Psychiatry* 2003;8:135-44.
17. Li X, Bijur GN, Jope RS. Glycogen synthase kinase-3 β , mood stabilizers, and neuroprotection. *Bipolar Disord* 2002;4:137-44.
18. Chen G, Huang LD, Jiang YM, Manji HK. The mood-stabilizing agent valproate inhibits the activity of glycogen synthase kinase-3. *J Neurochem* 1999;72:1327-30.
19. Rogawski MA, Loscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs for the treatment of nonepileptic conditions. *Nat Med* 2004;10:685-92.
20. Mai L, Jope RS, Li X. BDNF-mediated signal transduction is modulated by GSK3 β and mood stabilizing agents. *J Neurochem* 2002;82:75-83.
21. Botts SR, Raskind J. Gabapentin and lamotrigine in bipolar disorder. *Am J Health Syst Pharm* 1999;56:1939-44.
22. Dopheide JA, Wincor MZ. Gabapentin and lamotrigine in the treatment of bipolar disorder. *J*

- Am Pharm Assoc (Wash) 1998;38:632-4.
23. Calabrese JR, Bowden CL, McElroy SL, Cookson J, Andersen J, Keck PE Jr., et al. Spectrum of activity of lamotrigine in treatment-refractory bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1999;156:1019-23.
24. 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.
25. Bowden CL, Calabrese J, Ascher J, Barnett S, Batey S. Spectrum of efficacy of lamotrigine in bipolar disorder: overview of double-blind placebo-controlled studies. Presented at the 39th annual meeting of the American college of Neuropsychopharmacology, San Juan, Puerto Rico, 2000.
26. Kusumakar V, Yatham LN. An open study of lamotrigine in refractory bipolar depression. *Psychiatry Res* 1997;72:145-8.
27. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan E, Rudd GD. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group. *J Clin Psychiatry* 1999;60:79-88.
28. Brown EB, McElroy SL, Keck PE Jr. Deldar A, Adams DH, Tohen M, et al. A 7-week, randomized, double-blind trial of olanzapine/fluoxetine combination versus lamotrigine in the treatment of bipolar I depression. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1025-33.
29. Suppes T, Brown ES, McElroy SL, Keck PE Jr, Nolen W, Kupka R, et al. Lamotrigine for the treatment of bipolar disorder: a clinical case series. *J Affect Disord* 1999;53:95-8.
30. McElroy SL, Zarate CA, Cookson J, Suppes T, Huffman RF, Greene P, et al. A 52-week, open-label continuation study of lamotrigine in the treatment of bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2004;65:204-10.
31. Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, Yatham LN, Asghar SA, Hompland M, 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;60:392-400.
32. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, Yatham LN, Behnke K, Mehtonen OP, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1013-24.
33. Goodwin GM, Bowden CL, Calabrese JR, Grunze H, Kasper S, White R, 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;65:432-41.
34. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Rhodes LJ, Keck PE, Jr., Cookson J, et al. The efficacy of lamotrigine in rapid cycling and non-rapid cycling patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1999;45:953-8.
35. Walden J, Schaerer L, Schloesser S, Grunze H. An open longitudinal study of patients with bipolar rapid cycling treated with lithium or lamotrigine for mood stabilization. *Bipolar Disord* 2000;2:336-9.
36. Frye MA, Ketter TA, Kimbrell TA, Dunn RT, Speer AM, Osuch EA, et al. A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders. *J Clin Psychopharmacol*

- 2000;20:607-14.
37. Calabrese JR, Suppes T, Bowden CL, Sachs GS, Swann AC, McElroy SL, et al. A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. Lamictal 614 Study Group. *J Clin Psychiatry* 2000;61:841-50.
 38. Brown ES, Nejtek VA, Perantie DC, Orsulak PJ, Bobadilla L. Lamotrigine in patients with bipolar disorder and cocaine dependence. *J Clin Psychiatry* 2003;64:197-201.
 39. Brown ES, Perantie DC, Dhanani N, Beard L, Orsulak P, Rush AJ. Lamotrigine for bipolar disorder and comorbid cocaine dependence: a replication and extension study. *J Affect Disord* 2006;93:219-22.
 40. Rubio G, Lopez-Munoz F, Alamo C. Effects of lamotrigine in patients with bipolar disorder and alcohol dependence. *Bipolar Disord* 2006;8:289-93.
 41. Passmore MJ, Barnham J, Duffy A, et al. Phenotype spectra of bipolar disorder in responders to lithium and lamotrigine. Presented at the 51st annual meeting of the Canadian Psychiatric Association; Nov 15-18, 2001; Montreal, Quebec, Canada.
 42. Messenheimer J, Mullens EL, Giorgi L, Young F. Safety review of adult clinical trial experience with lamotrigine. *Drug Saf* 1998;18:281-96.
 43. Bowden CL, Asnis GM, Ginsberg LD, Bentley B, Leadbetter R, White R. Safety and tolerability of lamotrigine for bipolar disorder. *Drug Saf* 2004;27:173-84.
 44. Hahn CG, Gyulai L, Baldassano CF, Lenox RH. The current understanding of lamotrigine as a mood stabilizer. *J Clin Psychiatry* 2004;65:791-804.
 45. Calabrese JR, Sullivan JR, Bowden CL, Suppes T, Goldberg JF, Sachs GS, et al. Rash in multicenter trials of lamotrigine in mood disorders: clinical relevance and management. *J Clin Psychiatry* 2002;63:1012-9.
 46. Messenheimer J, Mullens EL, Giorgi L, Young F. Safety review of adult clinical trial experience with lamotrigine. *Drug Saf* 1998;18:281-96.
 47. Wong IC, Mawer GE, Sander JW. Factors influencing the incidence of lamotrigine-related skin rash. *Ann Pharmacother* 1999;33:1037-42.
 48. Schlienger RG, Shapiro LE, Shear NH. Lamotrigine-induced severe cutaneous adverse reactions. *Epilepsia* 1998;39 Suppl 7:S22-6.
 49. Calabrese JR, Shelton MD, Gao K, Gajwani P, Elhaj O. Lamotrigine. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, editors. *Essential of clinical psychopharmacology*. 2nd ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2006, 403-12.
 50. Biton V. Effect of antiepileptic drugs on bodyweight: overview and clinical implications for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs* 2003;17:781-91.
 51. Devinsky O, Vuong A, Hammer A, Barrett PS. Stable weight during lamotrigine therapy: a review of 32 studies. *Neurology* 2000;54:973-5.
 52. Biton V, Mirza W, Montouris G, Vuong A, Hammer AE, Barrett PS. Weight change associated with valproate and lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy. *Neurology* 2001;56:172-7.
 53. Sachs G, Bowden C, Calabrese JR, Ketter T, Thompson T, White R, et al. Effects of lamotrigine and lithium on body weight during maintenance treatment of bipolar I disorder. *Bipolar Disord* 2006;8:175-81.
 54. Bowden CL, Calabrese JR, Ketter TA, Sachs GS, White RL, Thompson TR. Impact of lamotrigine

- and lithium on weight in obese and nonobese patients with bipolar I disorder. *Am J Psychiatry* 2006;163:1199-201.
55. Tennis P, Eldridge RR. Preliminary results on pregnancy outcomes in women using lamotrigine. *Epilepsia* 2002;43:1161-7.
 56. Chen C, Veronese L, Yin Y. The effects of lamotrigine on the pharmacokinetics of lithium. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50:193-5.
 57. Kanner AM, Frey M. Adding valproate to lamotrigine: a study of their pharmacokinetic interaction. *Neurology* 2000;55:588-91.
 58. Benedetti MS. Enzyme induction and inhibition by new antiepileptic drugs: a review of human studies. *Fundam Clin Pharmacol* 2000;14:301-19.
 59. Grasela TH, Fiedler-Kelly J, Cox E, Womble GP, Risner ME, Chen C. Population pharmacokinetics of lamotrigine adjunctive therapy in adults with epilepsy. *J Clin Pharmacol* 1999;39:373-84.
 60. Bowden CL, Singh V. Long-term Management of Bipolar Disorder. In: Ketter TA, ed. *Advances in the treatment of bipolar disorder (Review of Psychiatric Series, Volume 24, Number 3; Oldman JM and Riba MB, series editors)*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2005, 111-46.