

# Az életminőség és a munkaképesség alakulása fázisprofilaktikus lamotriginkezelés során bipoláris betegekben: 6 hónapos, prospektív, obszervációs vizsgálat

GONDA XÉNIA<sup>1,2,3</sup>, KÁLMÁN JÁNOS<sup>4</sup>, DÖME PÉTER<sup>1,2</sup> ÉS RIHMER ZOLTÁN<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Semmelweis Egyetem, Kótvölgyi Klinikai Tömb, Klinikai és Kutatási Mentálhigiénés Osztály, Budapest

<sup>2</sup> Szuicid Prevenációs és Kutató Laboratórium, Országos Pszichiátriai és Addiktológiai Intézet, Budapest

<sup>3</sup> Semmelweis Egyetem, Gyógyszerhatástani Intézet, Budapest

<sup>4</sup> Szegedi Tudományegyetem, ÁOK, Pszichiátriai Klinika, Szeged

**Háttér:** A bipoláris zavar élethossziglan tartó betegség, melynek kezelése egész életen át tart. Ezért rendkívül fontos, hogy a teljes remisszió mellett a sikeres kezelés során helyreálljon a beteg életminősége és munkaképessége is. Jelen prospektív, obszervációs, beavatkozással nem járó, 6 hónapig tartó, multicentrikus, ambuláns körülmények között végzett vizsgálat során lamotriginkezelés hatását vizsgáltuk bipoláris betegek életminőségére és munkaképességére. **Módszer:** A vizsgálatban 969 járóbeteg vett részt, akik korábban lamotriginkezelésben nem részesültek. A betegek túlnyomó része bipoláris zavarban szenvedett (mindössze 8 beteg diagnózisa volt szkizoaffektív zavar). A kutatás elrendezését tekintve egy prospektív, obszervációs vizsgálat volt. Az obszerváció minden beteg esetében 6 hónapig tartott. Az adatok felvételére a lamotriginterápia indításakor (vizit 1), majd ezt követően az 1., 2., 3. és 6. hónapban került sor. A betegek állapotát a Clinical Global Impression-Severity (CGI-S), illetve a Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I) skálák segítségével követtük. A munkaképesség változását a Social Adjustment Scale (SAS) segítségével becsültük meg. Az életminőséget és az élettél való megelégedettséget a Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (Q-LES-Q) skála segítségével rögzítettük. **Eredmények:** A SAS skála értéke a vizsgálat során folyamatos csökkenést mutatott a munkaképesség javulását tükrözve. A változás az egyes CGI-S kiindulási érték alapján képzett csoportokban is hasonlóan alakult. A Q-LES-Q nyers összesített érték átlaga a vizsgálat során folyamatos emelkedést mutatott, vagyis a betegek életminősége a vizsgálat során folyamatosan javult és az élettél való megelégedettségük növekedett. A kiindulási CGI-S értékek alapján képzett csoportokban a Q-LES-Q nyersértékek változása hasonlóan alakult. **Konklúzió:** Eredményeink alapján bipoláris és szkizoaffektív betegek esetében az ambuláns körülmények között alkalmazott hat hónapos lamotriginkezelés során folyamatosan javult az életminőség és a munkaképesség, így a lamotriginterápia e betegekben lehetőséget teremtett a teljes funkcionális remisszió elérésére és az életminőség helyreállítására.

(*Neuropsychopharmacol Hung 2016; 18(1): 057–067*)

**Kulcsszavak:** bipoláris zavar, lamotrigin, életminőség, munkaképesség

Számos pszichiátriai betegség, így a bipoláris zavar is végigkíséri a beteg életét és emiatt a kezelésnek is élethossziglan kell tartania. Megfelelő komplex terápiával – természetesen a beteg adekvát terápiás együttműködése mellett – e kórképek hosszútávon is egyensúlyban tarthatók. A korai pszichofarmakoterápiák célja elsősorban a tünetek csökkentése, majd a remisszió elérése, illetve a relapszusok és a kiújulás

megakadályozása volt, újabban azonban a pszichiátriai betegségek kezelése során reális célkitűzéssé vált az eredeti életminőség teljes helyreállítása, beleértve a teljes funkcionális remissziót, az életminőséggel való megelégedettséget és a munkaképesség helyreállítását.

A bipoláris zavar hosszútávú fenntartó kezelése továbbra is komoly kihívást jelent, a rendelkezésre álló hatóanyagok nagy része pedig olyan mellékhatásokkal

rendelkezik, melyek az életminőséget jelentős mértékben befolyásolják. A bipoláris zavar kezelésére rendelkezésre álló számos hatóanyag között kevés olyan akad, amely a betegség valamennyi fázisának akut kezelésében (depressziós, mániás, hipomániás, kevert) valamint a betegség hosszútávú (fázisprofilaktikus) terápiája során többféle fázis megelőzésében is igazoltan hatékony lenne.

A lamotrigint az epilepszia kezelésére 1994-ben, a bipoláris zavar fenntartó kezelésére pedig 2003-ban hagyta jóvá az FDA. A lamotrigint széles körben alkalmazzák a bipoláris depresszió kezelésére is, többnyire más szerekkel kombinálva. Bár a lamotrigint egy kettős-vak placebo-kontrollált vizsgálat hatásosnak találta akut bipoláris depresszióban (Calabrese et al., 1999), néhány nem publikált vizsgálat nem talált különbséget placebóval összehasonlítva, ennek ellenére egy metaanalízis bipoláris I és II betegekben akut depresszió kezelése során placebóval összehasonlítva egyértelműen szignifikáns, bár viszonylag szerény hatást írt le (különösen az enyhe esetekben) (Geddes et al., 2009), így a lamotrigin egyértelműen javasolható a bipoláris depresszió akut kezelésére. Emellett a fenntartó vizsgálatok alapján a lamotrigin hatékony a bipoláris zavar fenntartó kezelésében, elsősorban a depressziós fázisok, és kevésbé a mánia profilaxisára (Goodwin et al., 2004). A lamotrigin előkelő helyen szerepel a legújabb, a bipoláris zavar kezelésével kapcsolatos terápiás guideline-okban. A BAP (British Association of Psychopharmacologists) guideline például bipoláris zavar akut depresszív epizódja esetében elsőként választandó szerként javasolja enyhe és közepes súlyos depresszió esetében, különösképpen, ha az elmúlt időszakban hangulati instabilitás vagy rapid ciklus volt jellemző, illetve ha a korábbi kezelés során az antidepresszívumkezelés hangulati instabilitást provokált; hosszútávú kezelés során pedig, bár az első vonalbeli kezelés a lítium, amennyiben ezt a beteg rosszul tolerálja, második választandó szerként abban az esetben javasolt a lamotrigin, amennyiben a kórtörténet és a klinikai lefolyás alapján elsődlegesen a depressziós és nem a mániás kiújulások megelőzése szükséges (Goodwin és Consensus Group of the British Association for, 2009). Emellett amennyiben a beteg jól reagál egy másik szerrel végzett monoterápiára azonban szubklinikus reziduális tünetek állnak fenn, szintén megfontolandó a lamotriginnel történő kombináció. A CANMAT (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments) ajánlás szerint bipoláris I zavar depressziós epizódjában az elsőként (bipoláris-II zavar depressziós epizódjában a másodikként) választandó szerek között van a lamotrigin-monoterápia.

A CANMAT irányelv a fenntartó (fázisprofilaktikus) kezelés kapcsán az elsővonalbeli szerek közé sorolja a lamotrigin-monoterápiát (jelezve, hogy a mánia prevenciójában kevésbé hatékony) (Yatham et al., 2013).

A rendelkezésre álló, széleskörű farmakoterápiás lehetőségek ellenére a bipoláris zavar jelenleg mégsem kezelhető optimálisan, hiszen a betegek életminősége és munkaképessége súlyosan károsodik, melynek részben a nem megfelelően vagy nem kielégítően kezelt (szubklinikus) depresszió az oka. A lamotrigin azért játszhat kiemelt szerepet a bipoláris zavarok terápiájában, mert kevés olyan szer ismert, ami egyrésztől igazoltan hatékony fázisprofilaktikum, másrésztől antidepresszív hatása is van bipoláris depressziós epizódban. Ez idáig azonban kevés vizsgálat született a lamotriginnek a relapszusok megelőzésén túlmutató hatékonyságával kapcsolatban, és csak egyetlen post hoc analízisben foglalkoztak azzal, hogy bipoláris zavarban a lamotriginkezelés hogyan befolyásolja az életminőséget valamint a munka- és funkcióképességet.

Jelen nyílt, naturalisztikus vizsgálat célja a lamotriginnel végzett fázisprofilaktikus kezelés során a betegek életminőségének és megelégedettségének, valamint munkaképességének a vizsgálata volt.

## MÓDSZER

### *Minta*

6 hónapos, multicentrikus, prospektív, obszervációs elrendezésben a lamotriginkezelés mellett bekövetkező állapotváltozást vizsgáltuk ambuláns betegmintában. Az egész országra kiterjedő vizsgálatban, melyet a Richter Gedeon NyRT szponzorált, összesen 226 centrumban 132 pszichiáter szakorvos vett részt. A vizsgálatot az illetékes Etikai Bizottság hagyta jóvá. A vizsgálatba összesen 1179 bipoláris zavarban szenvedő beteget vontunk be, közülük a beválasztási kritériumoknak 969 beteg felelt meg. A beválasztási kritériumok alapján a vizsgálatban olyan ambulánsan észlelt – BNO-10 alapján diagnosztizált – bipoláris (bipoláris I és II; szkizoaffektív zavar) betegek vehettek részt, akik kezelőorvosuk javaslata alapján lamotriginkezelésben részesültek, korábban lamotrigint nem szedtek, és legalább 18 évesek voltak, megfelelő fogamzásgátló kezelésben részesültek (nők), és részletes írás- és szóbeli felvilágosítást követően írásban beleegyeztek a vizsgálatba. A beteganyag és a vizsgálati módszerek részletes leírását illetően utalunk előző közleményünkre (Rihmer et al., 2015).

### Vizsgálati terv

A kutatás elrendezését tekintve prospektív, beavatkozással nem járó, nyílt obszervációs vizsgálat volt. Az obszerváció minden beteg esetében 6 hónapig tartott. Az adatok felvételére a lamotriginterápia indításakor (vizit 1), majd ezt követően az 1., 2., 3. és 6. hónapban került sor. A vizitek pontos időpontjáról a kezelőorvos döntött a klinikai gyakorlatnak megfelelően. Állapotromlás, nemkívánatos hatások vagy egyéb felmerülő probléma esetén a betegek soron kívüli vizitre is jelentkezhetnek.

### Módszerek

A vizsgálat célja fázisprofilaktikus lamotriginkezelésben résztvevő ambuláns betegmintán a bipoláris relapszusig eltelt idő, a munkaképtelenség változásának, a beteg életminőségének és étellel való megelégedettségének, az öngyilkossági kockázat változásának meghatározása, valamint a nemkívánatos reakciók és mellékhatások követése volt. Jelen elemzésben a fenti változók közül az életminőség és étellel való megelégedettség és a munkaképesség változásával kapcsolatos adatok feldolgozása történt meg.

A betegek állapotát a Clinical Global Impression-Severity (CGI-S) illetve a Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I) skálák segítségével követtük (Guy, 1976). A szuicid rizikó követésére a Risk Assessment Suicidality Scale (RASS) pontszámának változását alkalmaztuk (Fountoulakis et al., 2012). A munkaképesség változását a Social Adjustment Scale (SAS) segítségével követtük (Weissman és Bothwell, 1976). Az életminőséget és az étellel való megelégedettséget a Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (Q-LES-Q) skála segítségével rögzítettük (Endicott et al., 1993).

### Statisztikai elemzés

A statisztikai elemzés során a SAS 9.3 programcsomagot használtuk. Jelen közleményben a betegek fázisprofilaktikus lamotriginterápiája alatt, az életminőséggel, az étellel való megelégedettséggel, valamint a munkaképességgel kapcsolatos változásokat reprezentáló adatainkat, illetve ezek elemzését mutatjuk be.

A számítások során vizsgáltuk a folytonos és diszkrét változók részletes és leíró statisztikáját. Az elemzéseket a teljes elemzett mintára (FAS) és a betegség kezdeti súlyossága alapján képzett alcsoportokra is elvégeztük, melyet az 1. viziten felvett CGI-S érték alapján határoztunk meg. A CGI-S alapján képzett

súlyossági csoportok esetében figyelembe kell venni, hogy az egyes csoportok elemszáma eltérő, esetenként igen alacsony volt. A CGI-I, CGI-S és SAS pontszámok változását ismételt méréses nemparaméteres varianciaanalízissel (Friedman-teszt) elemeztük. A Q-LES-Q érték változását ismételt méréses varianciaanalízissel vizsgáltuk. A statisztikai analízis során a  $p \leq 0.05$  valószínűségi értéket tekintettük szignifikánsnak.

### EREDMÉNYEK

A vizsgálat szűrési fázisába összesen 1179 beteg került be, a bevonási kritériumoknak azonban csak 969 beteg felelt meg, akik közül 961 fejezte be a vizsgálatot. Az elemzésben a vizsgálatba belépett összes beteg adata szerepelt.

A résztvevő betegek közül 662 nő (68.3%) és 307 (31.7%) férfi volt. A betegek átlagéletkora 46.8 év volt ( $\pm 11.95$ ). A legmagasabb iskolai végzettség a betegek 21.3% esetében általános iskola, 56.5% esetében középiskola, 22.1% esetében felsőfokú képzettség volt. A kezdő átlagos lamotrigin dózis 46.4 mg/nap volt (SD: 37.57, medián 25, dózis-tartomány: 25-300 mg/nap). A vizsgálat tartama alatt az átlagos dózis 146.1 mg/nap volt. A vizsgálatba bevont személyek meghatározó többsége bipoláris zavarban szenvedett, mindössze 8 betegnek (vagyis kevesebb, mint a teljes minta 1%-ának) volt szkizoaffektív zavar a diagnózisa. A bevonáskor a bipoláris betegek 1/3-a depressziós epizódban, 52%-a kevert állapotban volt, míg a minta mintegy 15%-ába tartozók diagnózisa egyéb, illetve kmn. bipoláris betegség volt, esetleg (hipo)mániás állapotban vagy remisszióban voltak.

A vizsgálat indulásakor 139 beteg (14.3%) részesült lamotrigin-monoterápiában, 830 beteg pedig egyéb pszichotróp szert is szedett. Közülük 41.2% egy, 79.1% legfeljebb kettő, 92.7% legfeljebb három egyéb pszichotróp szerrel történő kezelés alatt állt, a többiek 4-8 egyéb gyógyszert kaptak. A kombinációs terápiákon belül 548 beteg (66.0%) antidepresszívumot, 311 (37.5%) antipszichotikumot, 149 beteg (18.0%) anxiolitikumot, két beteg (5.1%) pedig altatót is szedett.

### A munkaképesség változásának vizsgálata: Social Adjustment Scale

Az 1. vizit során a SAS átlaga 2.56 pont volt (szórás: 0.757, medián 2.6, min-max 1.0-4.8). A CGI-S által az 1. viziten kialakított súlyossági csoportokban a SAS pontszámokat az 1. táblázat tartalmazza.

A SAS skála értéke a vizsgálat során folyamatos csökkenést mutatott a munkaképesség javulását tükrözve. Az egyes viziteken rögzített SAS értékek a 3. táblázatban láthatók. Az egyes vizitek közötti csökkenés az ismételt mérés nemparaméteres varianciaanalízis (Friedman-teszt) alapján szignifikáns volt (Friedman's test=387.0430,  $p < 0.0001$ ).

A változás az egyes CGI-S kiindulási érték alapján képzett csoportokban is hasonlóan alakult. Az egyes kiindulási CGI-S csoportokban a SAS vizitenkénti változása a 2. ábrán látható.

### ***Az életminőség változása: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (Q-LES-Q)***

Az 1. vizit során a Q-LES-Q átlagpontszám a teljes vizsgált mintában 35.5 pont volt (szórás 10.52, medián 34, min-max 14-70). A CGI-S alapján képzett különféle súlyossági csoportokban a Q-LES-Q értéket az első vizit során a 2. táblázat tartalmazza.

A Q-LES-Q nyers összesített érték átlaga a vizsgálat során folyamatos emelkedést mutatott, vagyis a betegek életminősége a vizsgálat során folyamatosan javult és az étellel való megelégedettségük növekedett. Az ismétléses mérés varianciaanalízis alapján a vizsgálat során az egyes vizitek közti pontszámnövekedés szignifikáns volt ( $F_{4,968} = 422.29$ ,  $p < 0.0001$ ). A Q-LES-Q értékek vizitenkénti alakulását a 4. táblázat, illetve a 3. ábra mutatja.

A Q-LES-Q értékek százalékos értékének átlaga szintén folyamatos javulást mutatott a vizsgálat során, a szignifikáns javulást az ismételt mérés ANOVA szignifikáns értéke is kimutatta ( $F_{4,968} = 422.29$ ,  $p < 0.0001$ ) (5. táblázat, 4. ábra).

A kiindulási CGI-S értékek alapján képzett csoportokban a Q-LES-Q nyersértékek változása hasonlóan alakult. Az egyes kiindulási CGI-S csoportokban a Q-LES-Q érték vizitenkénti változása a 5. ábrán látható.

A kiindulási CGI-S érték alapján képzett alcsoportokban a Q-LES-Q százalék értékének változása hasonlóképpen alakult (6. ábra).

## **DISZKUSSZIÓ**

969 bipoláris, fázisprofilaktikus lamotriginkezelésben részesülő beteg 6 hónapos naturalisztikus obszervációja során gyűjtött adataink elemzése egyértelműen alátámasztja, hogy fázisprofilaktikus lamotriginkezelés hatására a vizsgálati időszak során folyamatosan javult a betegek életminősége, az étellel való elége-

dettsége, valamint munkaképessége a teljes vizsgált populációban és a különféle kiindulási súlyosságot mutató alcsoportokban egyaránt. A munkaképesség és életminőség javulás mértéke a kezdetben súlyosabb állapotban lévő csoportokban kifejezettebb volt, de a kedvező változások valamennyi – a súlyosság szerint képzett – alcsoportban megfigyelhetőek voltak. Jelen kutatás az első olyan vizsgálat, melyben a lamotriginkezelés munkaképességre és életminőségre gyakorolt hatását prospektív módon vizsgálták 6 hónapon át. A fentiek igazolják, hogy a lamotrigin amellett, hogy a korábbi adatok szerint biztonságos és jól tolerálható, továbbá hatékony a bipoláris zavar fenntartó kezelésében, jelentősen javítja az életminőséget és a munkaképességet is.

A bipoláris zavar élethosszig tartó betegség, melynek kezelésére nem rendelkezünk olyan univerzális szerrel, mely a betegség valamennyi fázisának akut kezelésére, és a fázisprofilaxisra egyaránt hatásos lenne. A betegség kezelését a mindenkori kurrens epizód típusához és a betegség hosszútávú lefolyása során megfigyelt domináns pólusához, illetve, fenntartó kezelés esetén, a reziduális tünetekhez kell szabni (Calabrese et al., 2002). Emellett továbbra is kihívást jelent az életminőség visszaállítása, valamint a funkcionalitás és munkaképesség premorbid szintjének elérése. A bipoláris zavar terápiáján belül a depressziós fázisok kezelése és megelőzése jelenti az egyik legnagyobb kihívást. Ráadásul a bipoláris depresszió az esetek túlnyomó részében rekurrens és nagymértékben károsítja a mindennapi funkciót, különösen rapid ciklusú lefolyás esetén (Calabrese et al., 2002). A bipoláris depresszió az esetek 20%-ában krónikussá válik, és rosszabb életminőséggel jár együtt (Keller et al., 1986; Vojta et al., 2001). Bipoláris zavar esetén a betegségteher nagyobbra esik a depressziós tünetekhez kapcsolódik: egy prospektív követéses vizsgálatban 12.8 év alatt a bipoláris páciensek esetében az idő 47.3%-ában álltak fenn tünetek, mely során a depressziós tünetek domináltak, és amelyek szubklinikus formában a tünetmentes időszakok jelentős részében is fennálltak (Judd et al., 2002). Egy bipoláris II zavarban végzett vizsgálat szerint pedig 13.4 éves követés során a betegek a teljes követési időszak átlagosan 53.9%-ában mutattak tüneteket, és 50.3%-ában depressziósak voltak (Judd et al., 2003). Egy, több vizsgálat adatait összesítő, friss tanulmány szerint a bipoláris I és II betegségben szenvedők is kb. az idő 43%-ában nem tünetmentesek, ezen belül mindkét betegcsoportban a depressziós tünetekkel járó időszakok dominálnak (BP I: 70%; BP II: 82%) (Forte et al., 2015). A bipoláris betegek nemcsak jóval hosszabb

**1. táblázat** SAS pontszámok az első vizit során a bipoláris betegek különböző kiindulási tünetsúlyosságú csoportjában (CGI-S alapján) 6 hónapos naturalisztikus obszervációs vizsgálat során (n=241)

CGI-S	N	átlag	szórás	medián	minimum	maximum
2	2	2.2	0.28	2	2	2
3	25	2.2	0.53	2	1	3
4	102	2.5	0.76	3	1	4
5	95	2.6	0.67	3	1	4
6	16	3.5	0.77	4	2	5
7	1	1.4	.	1	1	1

**2. táblázat** Q-LES-Q pontszámok az első vizit során a bipoláris betegek különböző kiindulási tünetsúlyosságú csoportjában (CGI-S alapján) 6 hónapos naturalisztikus obszervációs vizsgálat során (n=969)

CGI-S	N	átlag	szórás	medián	minimum	maximum
hiányzik	2	37.0	15.56	37	26	48
2	2	38.5	3.54	39	36	41
3	69	43.6	8.24	43	30	62
4	381	36.1	8.33	34	14	65
5	405	34.5	10.99	32	14	70
6	99	31.8	13.77	28	14	70
7	11	33.2	14.06	35	14	60

**3. táblázat** SAS értékek változása vizitenként bipoláris betegekben 6 hónapos naturalisztikus obszervációs vizsgálat során

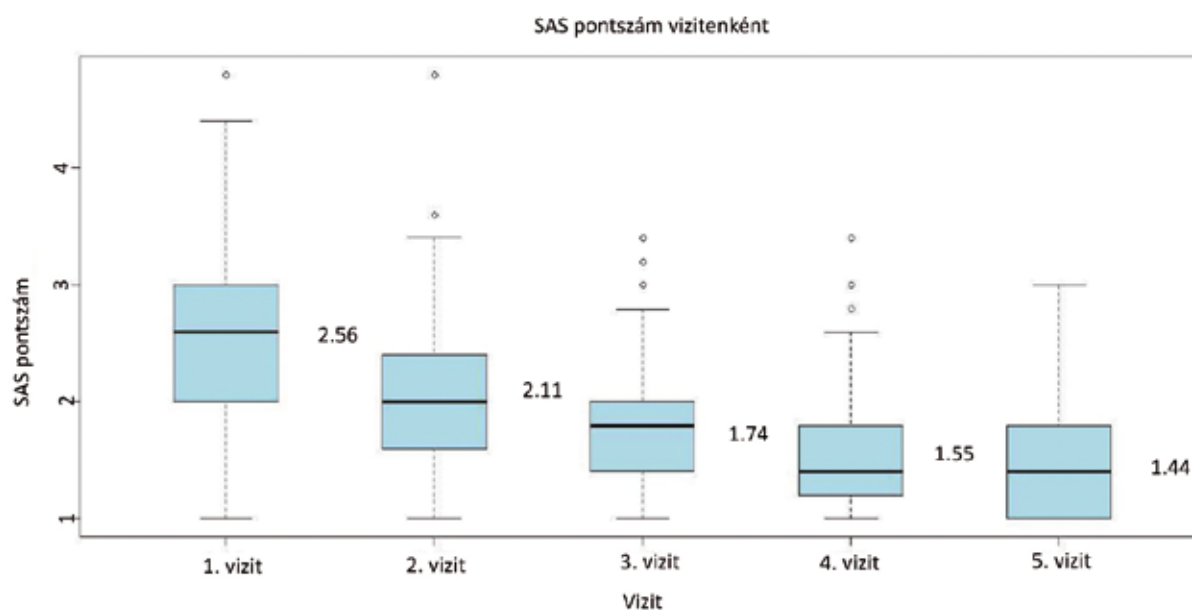
vizit	N	átlag	szórás	medián	minimum	maximum
1	241	2.56	0.757	2.6	1.0	4.8
2	241	2.11	0.615	2.0	1.0	4.8
3	249	1.74	0.519	1.8	1.0	3.4
4	258	1.55	0.458	1.4	1.0	3.4
5	277	1.44	0.403	1.4	1.0	3.0

**4. táblázat** Q-LES-Q nyers értékek változása vizitenként bipoláris betegekben 6 hónapos naturalisztikus obszervációs vizsgálat során

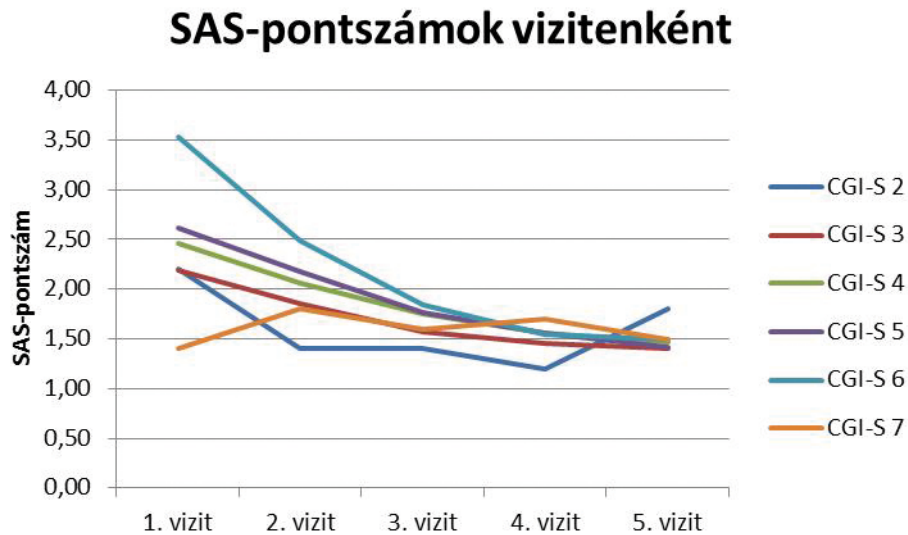
Vizit	N	átlag	szórás	medián	minimum	maximum
1	969	35.2	10.52	34	14	70
2	968	39.2	9.69	38	14	70
3	966	44.5	9.06	42	15	70
4	962	48.2	9.03	48	14	70
5	960	51.5	9.32	52	20	70

**5. táblázat** Q-LES-Q százalékos értékek változása vizitenként bipoláris betegekben 6 hónapos naturalisztikus obszervációs vizsgálat során

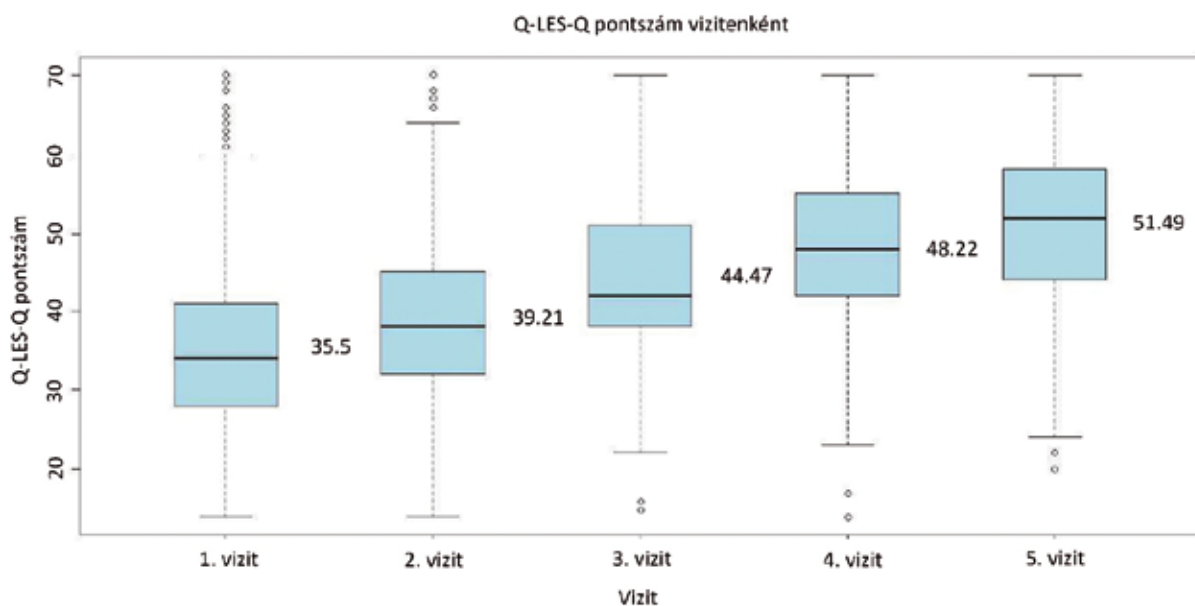
Vizit	N	átlag	szórás	medián	minimum	maximum
1	969	38.4	18.78	36	0	100
2	968	45.0	17.30	43	0	100
3	966	54.4	16.17	50	2	100
4	962	61.1	16.12	61	0	100
5	960	66.9	16.64	68	11	100

**1. ábra** SAS pontszám változása vizitenként bipoláris betegekben 6 hónapos naturalisztikus obszervációs vizsgálat során

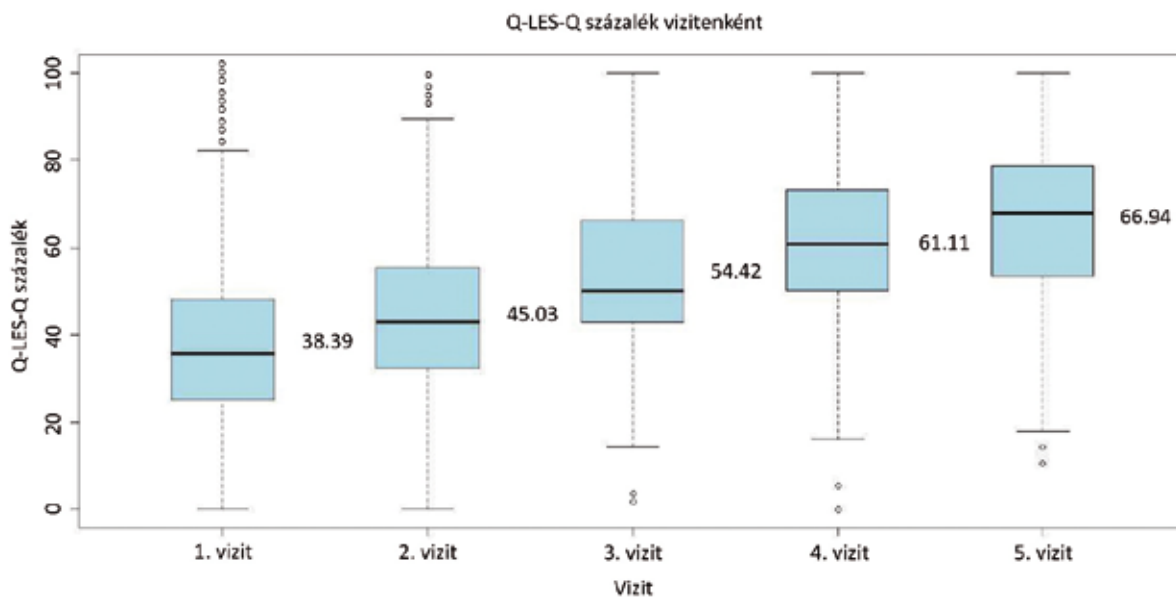
**2. ábra** SAS pontszámok változása vizitenként bipoláris betegek különböző kiindulási tünete súlyosságú csoportjában (CGI-S alapján) 6 hónapos naturalisztikus obszervációs vizsgálat során



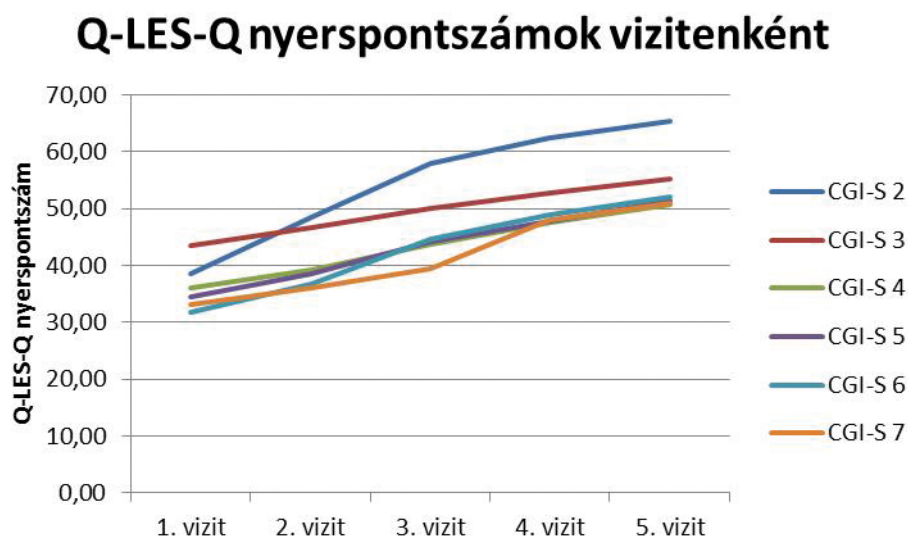
**3. ábra** Q-LES-Q pontszám változása vizitenként bipoláris betegekben 6 hónapos naturalisztikus obszervációs vizsgálat során



**4. ábra** Q-LES-Q pontszám százalékos értékének változása vizitenként bipoláris betegekben 6 hónapos naturalisztikus obszervációs vizsgálat során

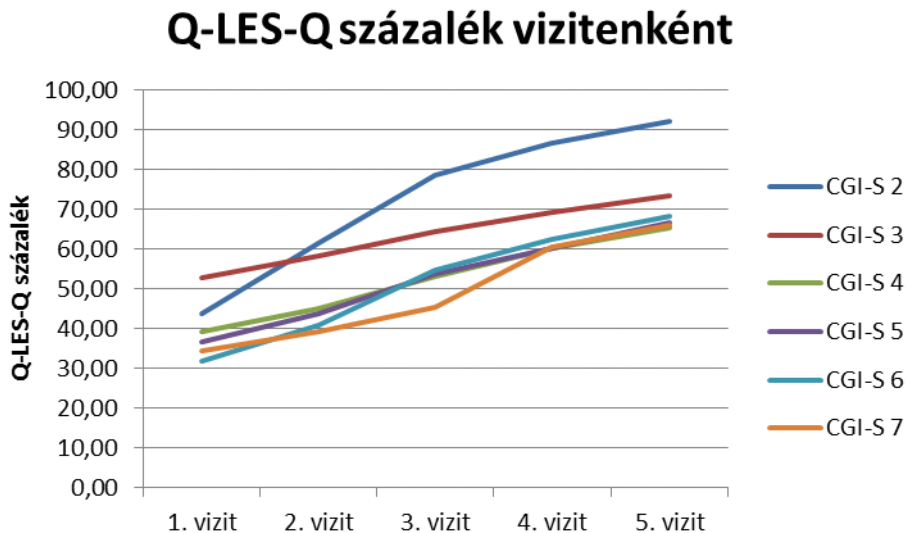


**5. ábra** Q-LES-Q pontszámok változása vizitenként bipoláris betegek különböző kiindulási tünete súlyosságú csoportjában (CGI-S alapján) 6 hónapos naturalisztikus obszervációs vizsgálat során





**6. ábra** Q-LES-Q pontszámok százalékos változása vizitenként az egyes CGI-S kiindulási érték alapján képzett csoportokban bipoláris betegek különböző kiindulási tünetsúlyosságú csoportjában 6 hónapos naturalisztikus obszervációs vizsgálat során



időt töltenek depressziós tünetektől szenvedve, de a depresszió a mindennapi funkciót és munkaképességet leginkább rontó és egyben leginkább alulkezelt fázisa a bipoláris zavarnak (Ng et al., 2007). A lamotrigin azon kevés gyógyszerek egyike, amelyek hatékonyak az akut bipoláris depresszió kezelésében és prevenciójában (vagyis fenntartó kezelésében) is. A fenntartó terápiák kategorizálása annak alapján történik, hogy melyik fázisból stabilizál a szer, és míg a mániás fázisból történő stabilizálás számos gyógyszer segítségével lehetséges, a depressziós fázisból való stabilizálás tekintetében jóval kevesebb szer áll rendelkezésre, ezek egyike pedig a (a quetiapin és a lítium mellett) a lamotrigin (Ketter és Calabrese, 2002; Yatham et al., 2013).

A lamotrigin tehát számos tekintetben kitüntetett szer a bipoláris betegek életminőségének és munkaképességének helyreállításában. Egyrészt egyedülálló a bipoláris depresszió akut kezelése, illetve a visszaesések és relapszusok prevenciója szempontjából. Másrészt más szerekkel összehasonlítva kiemelkedő tolerálhatósággal rendelkezik, ami különösen fontos, mert a bipoláris zavarral kezelt betegek fele az egyéves követésnél már nem szedi a gyógyszerét (Keck et al.,

1997). A mellékhatások tekintetében a lamotrigin előnyei közé tartozik, hogy nem növeli a testsúlyt, nem okoz szexuális, illetve kognitív diszfunkciókat, sőt egyes vizsgálatok szerint javítja a kognitív működést (továbbá neuroprotektív hatású), melyek szintén jelentős pozitív hatást gyakorolnak az életminőségre és a munkaképességre (Trojnar et al., 2002; Khan et al., 2004; Daban et al., 2006).

Kifejezetten a lamotrigin életminőségre gyakorolt hatását eddig nem vizsgálták, így jelen vizsgálat az első, ami alátámasztja, hogy a lamotrigin hatékony az életminőség és a munkaképesség javításában. Egyetlen korábbi vizsgálat post hoc elemzése során elemezték a lamotrigin életminőségre gyakorolt hatását (Zarzar et al., 2007), melyben jelen eredményeinkkel egybehangzóan azt tapasztalták, hogy 1775 bipoláris I beteg prospektív nyílt követéses kezelése során 12 hét alatt folyamatosan javult a betegek életminősége mind a lamotrigin-monoterápiában részesülők, mind azok esetében, akik a lamotrigint kiegészítő kezelésként kapták, de az életminőség javulása számszerűen nagyobb volt a csak lamotrigin-monoterápiában részesülők esetében azokhoz képest, akik más szer mellett kiegészítő kezelésként kapták, jóllehet a különbség

a legtöbb összehasonlításban nem volt szignifikáns (csak a lamotrigín-monoterápia vs. a lamotrigín+antipszichotikum-terápia között).

A vizsgálat limitációjaként említhető, hogy nem voltak arra vonatkozó adatok, hogy (leszámítva a lamotriginterápiát) a gyógyszeres és egyéb kezelések tekintetében milyen változások történtek a mintában az obszerváció ideje alatt. Vagyis nem tudhatjuk, hogy a terápiában történt változások mennyiben voltak felelősek a munkaképességben és az életminőségben észlelt kedvező változásokért. Más limitációk a vizsgálat elrendezéséből (pl. a placebo kar hiányából) adódnak.

Összességében tehát a jelen vizsgálat alátámasztja, hogy a lamotrigín fontos szer a bipoláris zavar hosszú távú kezelésében, mivel nemcsak a relapszus rátát és a szuicid magatartást csökkenti lényegesen (Rihmer et al., 2015), de használata mellett javul az életminőség és a munkaképesség is.

**NYILATKOZAT.** A vizsgálat kivitelezése és a közlemény megírása a Richter Gedeon Nyrt támogatásával készült.

**LEVELEZŐ SZERZŐ:** Dr. Gonda Xénia, 1125 Budapest, Kútvolgyi út 4.  
E-mail: gonda.xenia@med.semmelweis-univ.hu

## IRODALOM

- Calabrese, J. R., Bowden, C. L., Sachs, G. S., Ascher, J. A., Monaghan, E., Rudd, G. D. (1999) A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group. *J Clin Psychiatry*, 60:79-88.
- Calabrese, J. R., Shelton, M. D., Rapport, D. J., Kimmel, S. E., Elhaj, O. (2002) Long-term treatment of bipolar disorder with lamotrigine. *Journal of Clinical Psychiatry*, 63:18-22.
- Daban, C., Martinez-Aran, A., Torrent, C., Sanchez-Moreno, J., Goikolea, J. M., Benabarre, A., Comes, M., Colom, F., Vieta, E. (2006) Cognitive functioning in bipolar patients receiving lamotrigine: preliminary results. *J Clin Psychopharmacol*, 26:178-81.
- Endicott, J., Nee, J., Harrison, W., Blumenthal, R. (1993) Quality-of-Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire – a New Measure. *Psychopharmacol Bull*, 29:321-326.
- Forte, A., Baldessarini, R. J., Tondo, L., Vazquez, G. H., Pompili, M., Girardi, P. (2015) Long-term morbidity in bipolar-I, bipolar-II, and unipolar major depressive disorders. *J Affect Disord*, 178:71-8.
- Geddes, J. R., Calabrese, J. R., Goodwin, G. M. (2009) Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *Br J Psychiatry*, 194:4-9.
- Goodwin, G. M., Bowden, C. L., Calabrese, J. R., Grunze, H., Kasper, S., White, R., Greene, P., Leadbetter, R. (2004) A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*, 65:432-41.
- Goodwin, G. M., Consensus Group of the British Association for, P. (2009) Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition--recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*, 23:346-88.
- Guy, W. (Ed.) (1976) ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, Rockville, US Department of Health, Education, and Welfare Public Health Service Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration.
- Judd, L. L., Akiskal, H. S., Schettler, P. J., Coryell, W., Endicott, J., Maser, J. D., Solomon, D. A., Leon, A. C., Keller, M. B. (2003) A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 60:261-9.
- Judd, L. L., Akiskal, H. S., Schettler, P. J., Endicott, J., Maser, J., Solomon, D. A., Leon, A. C., Rice, J. A., Keller, M. B. (2002) The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 59:530-7.
- Keller, M. B., Lavori, P. W., Coryell, W., Andreasen, N. C., Endicott, J., Clayton, P. J., Klerman, G. L., Hirschfeld, R. M. A. (1986) Differential Outcome of Pure Manic, Mixed Cycling, and Pure Depressive Episodes in Patients with Bipolar Illness. *Jama-Journal of the American Medical Association*, 255:3138-3142.
- Ketter, T. A., Calabrese, J. R. (2002) Stabilization of mood from below versus above baseline in bipolar disorder: A new nomenclature. *Journal of Clinical Psychiatry*, 63:146-151.
- Khan, A., Ginsberg, L. D., Asnis, G. M., Goodwin, F. K., Davis, K. H., Krishnan, A. A., Adams, B. E. (2004) Effect of lamotrigine on cognitive complaints in patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*, 65:1483-90.
- Ng, F., Hallam, K., Lucas, N., Berk, M. (2007) The role of lamotrigine in the management of bipolar disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 3:463-74.
- Rihmer, Z., Gonda, X., Kálmán, J. (2015) Bipoláris betegek lamotrigín kezelése – Relapszus ráta és szuicid magatartás 6 hónapos követés során. *Neuropsychopharmacol Hung*, 17:7-13.
- Trojnar, M. K., Malek, R., Chroscinska, M., Nowak, S., Blaszczyk, B., Czuczwar, S. J. (2002) Neuroprotective effects of antiepileptic drugs. *Pol J Pharmacol*, 54:557-66.
- Vojta, C., Kinosian, B., Glick, H., Altshuler, L., Bauer, M. S. (2001) Self-reported quality of life across mood states in bipolar disorder. *Compr Psychiatry*, 42:190-195.
- Weissman, M. M., Bothwell, S. (1976) Assessment of social adjustment by patient self-report. *Arch Gen Psychiatry*, 33:1111-5.
- Yatham, L. N., Kennedy, S. H., Parikh, S. V., Schaffer, A., Beaulieu, S., Alda, M., O'Donovan, C., Macqueen, G., McIntyre, R. S., Sharma, V., Ravindran, A., Young, L. T., Milev, R., Bond, D. J., Frey, B. N., Goldstein, B. I., Lafer, B., Birmaher, B., Ha, K., Nolen, W. A., Berk, M. (2013) Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord*, 15:1-44.
- Zarzar, M. N., Graham, J., Roberts, J., Thompson, T., Nanry, K. (2007) Effectiveness and weight effects of open-label lamotrigine with and without concomitant psychotropic medications in patients with bipolar I disorder. *MedGenMed*, 9:41.

## Changes in quality of life and work function during phase prophylactic lamotrigine treatment in bipolar patients: 6 month, prospective, observational study

Bipolar disorder is a lifelong illness requiring lifelong pharmacotherapy. Therefore besides symptomatic remission, achievement of full work-related functioning and restoration of quality of life is a priority during successful treatment. The present prospective, observational, non-intervention study focused on investigating the effect of lamotrigine therapy on the quality of life and work-related function of bipolar patients in outpatient care. **Methods:** 969 bipolar or schizoaffective outpatients participated in the study who previously did not receive lamotrigine therapy. Our present phase-prophylactic study was a prospective, observational, non-intervention study with a six-month follow-up. Evaluations took place at baseline and at months 1, 2, 3 and 6. Patients were followed with a Clinical Global Impression-Severity (CGI-S) and Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I). Changes in work-related function was evaluated using Social Adjustment Scale (SAS), while quality of life was assessed with the Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (Q-LES-Q) scale. **Results:** SAS scores showed a consistent decrease in the overall sample and in all CGI-S initial groups reflecting the improvement of work-related function during the six months of the follow-up. Q-LES-Q values in the whole sample and in all initial CGI-S groups showed a steady increase indicating a continuous increase in quality of life during the study. **Conclusion:** Our results indicate that during long-term prophylactic lamotrigine therapy the work function and quality of life of bipolar patients shows a significant improvement, therefore lamotrigine provides a possibility for full functional remission and restoration of quality of life.

**Keywords:** bipolar disorder, lamotrigine, work function, quality of life