

Η γκαμπαπεντίνη στη θεραπεία ασθενούς με διπολική διαταραχή και επιβαρημένη ηπατική λειτουργία

Β. Μποζίκας, Π. Πετρίκης, Κ. Φωκάς,
Α. Καράβατος

.....
Α΄ Ψυχιατρική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο
Θεσσαλονίκης

The use of gabapentin in the treatment of a patient
with bipolar disorder and hepatic dysfunction

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου: Γκαμπαπεντίνη, Διπολική διαταραχή, HCV-
λοίμωξη

Πενήντα χρόνια μετά από την πρώτη ανακοίνωση¹ του Αυστραλού John Cade για τη χρήση των αλάτων λιθίου στη μανία, το λίθιο δεν έπαψε να χρησιμοποιείται στη θεραπεία των συναισθηματικών διαταραχών, των διπολικών κυρίως, ιδιαιτέρως δε εκείνων με αυτοκτονικό ιδεασμό.² Στο μεταξύ, αναζητώντας εναλλακτικές προς το λίθιο θεραπείες, που να συνδυάζουν την αποτελεσματικότητα με ένα καλύτερο προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών, άρχισε να χρησιμοποιείται πρώτα η καρβαμαζεπίνη και λίγο αργότερα το βαλπροϊκό οξύ.^{3,4} Τελευταίως, με την είσοδο και άλλων αντιεπιληπτικών φαρμάκων, όπως της λαμοτριγίνης^{4,5} και της γκαμπαπεντίνης,^{4,6} προσφέρονται ήδη περισσότερες δυνατότητες για την καλύτερη, προσαρμοσμένη στον άρρωστο, φαρμακευτική αντιμετώπιση της διπολικής διαταραχής. Δεν πρόκειται για δυνατότητες που αφορούν σε «ανθεκτικές» μόνο περιπτώσεις, αλλά και σε κάποιες

που διαθέτουν μια ιδιαιτερότητα, όπως η κατωτέρω περιγραφόμενη περίπτωση ενός ασθενούς με διπολική διαταραχή και επιβαρημένη ηπατική λειτουργία, λόγω χρονίας HCV-λοίμωξης.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

Άνδρας ηλικίας 26 ετών εισήχθη στην Κλινική για μανιακό επεισόδιο. Στην κλινική εικόνα προείχαν η εξαρση του συναισθήματος, η λογόρροια, η ψυχοκινητική διέγερση, η άρση των αναστολών, η αύπνια και η έντονη, συχνά εναλλασσόμενη, δραστηριότητα (32 βαθμοί στην κλίμακα μανίας των Beck και Rafaelsen – όριο για να θεωρηθεί μανία το 15).

Από το ιστορικό του ασθενούς προέκυπε ότι το πρώτο μανιακό επεισόδιο εκδηλώθηκε στην ηλικία των 21 ετών, κατά τη διάρκεια της στρατιωτικής του θητείας. Επακολούθησαν δύο καταθλιπτικές φάσεις, οι οποίες αντιμετωπίστηκαν εξωνοσοκομειακά. Προ τριετίας, εκδηλώθηκε δεύτερο μανιακό επεισόδιο, για το οποίο ο ασθενής εισήλθε για πρώτη φορά στην Κλινική. Τέθηκε η διάγνωση της διπολικής διαταραχής Ι και διαπιστώθηκε ότι ο ασθενής ήταν HCV-θετικός. Η φαρμακευτική αντιμετώπιση του μανιακού επεισοδίου έγινε με νευροληπτικά και λίθιο. Η συνέχεια περιελάμβανε εναλλαγές ήπιων καταθλιπτικών και υπομανιακών φάσεων, οι οποίες αντιμετωπίστηκαν και πάλι περιπατητικώς, εκτός νοσοκομείου, χωρίς επικοινωνία με την Κλινική. Η λήψη αλάτων λιθίου ήταν πλημμελής. Εξάρτηση από αλκοόλ, κασις και ηρωίνη αναφερόταν από την ηλικία των 19 ετών. Μετά τετραετία ο ασθενής περιορίστηκε μόνο στη λήψη κασις. Κατά τις υποτροπές προστίθετο και η κατάχρηση αλκοόλ. Το κληρονομικό του ιστορικό ήταν ελεύθερο για ψυχικές διαταραχές.

Οι τιμές των τρανσαμινασών κατά την είσοδο του ασθενούς ήταν αυξημένες (SGOT 98 U/L, SGPT 55 U/L, φυσιολογικές τιμές <45 U/L), ενώ η γGT κυμαινόταν σε φυσιολογικά επίπεδα (19 U/L, φυσιολογικές τιμές <31 U/L).

Για την άμεση αντιμετώπιση των συμπτωμάτων χορηγήθηκαν 65 mg ζουκλοπενθιξόλης και 600 mg θειοριδαζίνης ημερησίως. Μετά από δύο εβδομάδες σημειώθηκε σχετική βελτίωση της κατάστασης του ασθενούς (BRMAS: 22) και στην αγωγή προστέθηκε η γκαμπαπεντίνη (σταδιακώς μέχρι τα 1200 mg/ημέρα). Ένα ελαφρό αίσθημα ζάλης, που παρατηρήθηκε αρχικά με τη χορήγηση της γκαμπαπεντίνης, παρήλθε σύντομα.

Η χορήγηση λιθίου κρίθηκε προβληματική λόγω της μη συμμόρφωσης του ασθενούς κατά το παρελθόν με το φάρμακο, καθώς και της διαπίστωσης της αδυναμίας του να ακολουθήσει με συνέπεια τις συνήθεις θεραπευτικές οδηγίες (τακτικές αιμοληψίες για την παρακολούθηση της λιθιαμίας).

Η κλινική εικόνα του ασθενούς βελτιώθηκε περαιτέρω κατά τις επόμενες δέκα μέρες (BRMAS: 10), οπότε και εξήλθε. Έκτοτε, ο ασθενής παρακολουθείται στην Κλινική, επανερχόμενος κατά τακτά χρονικά διαστήματα, και βρίσκεται σε πλήρη ύφεση των συμπτωμάτων. Τα φάρμακα, πλην της γκαμπαπεντίνης, μειώθηκαν μέχρι πλήρους διακοπής και μετά τέσσερις μήνες ο ασθενής παραμένει νορμοθυμικός.

ΣΧΟΛΙΟ

Καθώς δεν υπάρχει τεκμηριωμένη διαφορά στην αποτελεσματικότητα των παλαιότερων σταθεροποιητικών της διάθεσης φαρμάκων, κανένα από αυτά δεν αποτελεί από μόνο του φάρμακο πρώτης εκλογής.⁷ Εξαιρέση αποτελούν οι καταστάσεις, στις οποίες η μανία συνυπάρχει με κατάθλιψη (μικτές) και η διπολική διαταραχή ταχείας εναλλαγής φάσεων, όπου το βαλπροϊκό οξύ φαίνεται να είναι αποτελεσματικότερο του λιθίου.⁸ Όσον αφορά στα νεότερα φάρμακα, αυτά συνήθως προτιμώνται ως ενισχυτικά της θεραπείας ανθεκτικών μορφών οξείας μανίας.^{9,10} Στον ασθενή μας, η επιλογή του σταθεροποιητικού της διάθεσης φαρμάκου έγινε λαμβάνοντας υπόψη τη συνυπάρχουσα με τη διπολική διαταραχή βεβαρημένη ηπατική λειτουργία, λόγω χρονίας ηπατίτιδας C.

Ο μεταβολισμός της καρβαμαζεπίνης γίνεται, μέσω του κυτοχρώματος P450, κατά 98% στο ήπαρ, όπου μετατρέπεται σε εποξυ-καρβαμαζεπίνη. Η λήψη της καρβαμαζεπίνης μπορεί να προκαλέσει αύξηση των τιμών των ηπατικών ενζύμων στο 5–15% των ασθενών. Όταν, μάλιστα, συγχρηνηθεί με άλλα φάρμακα που επάγουν το P450, τότε αυτή η δραστηριότητα αυξάνει –όπως και οι παραγόμενοι τοξικοί μεταβολίτες– με συνέπεια να αυξάνουν και οι πιθανότητες εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από το ήπαρ, συμπεριλαμβανομένης και της εξαιρετικά σπάνιας, βέβαια, οξείας νέκρωσης του ήπατος. Το βαλπροϊκό οξύ μεταβολίζεται μέσω δύο οδών: (α) του κυτοχρώματος P450 και (β) της μιτοχονδριακής β-οξειδωσης. Αύξηση των τρανσαμινασών παρατηρείται στο 44% των ασθενών που λαμβάνουν βαλπροϊκό οξύ, γι' αυτό και απαιτείται περιοδικός έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας.³

Το λίθιο, ως απλό στοιχείο, δεν συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και δεν μεταβολίζεται στο ήπαρ, αποβαλλόμενο από τους νεφρούς σε ποσοστό 95% και άνω.¹¹ Η γκαμπαπεντίνη δεν συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, δεν μεταβολίζεται στο ήπαρ και αποβάλλεται αμετάβλητη με τα ούρα, ενώ η λαμοτριγίνη, συνδεδεμένη ασθενώς με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, μεταβολίζεται μέσω γλυκουρονικής σύζευξης, χωρίς να επηρεάζει κλινικώς σημαντικά τα ηπατικά ένζυμα.¹²

Είναι γνωστή η αποτελεσματικότητα της γκαμπαπεντίνης στη φαρμακευτική αντιμετώπιση της μανίας, ακόμη και σε μονοθεραπεία.¹³ Είναι επίσης γνωστό ότι κατά τη χορήγησή της δεν απαιτείται αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος ούτε και μέτρηση των φαρμακευτικών επιπέδων.¹⁴ Το περιστατικό μας αναδεικνύει, όμως, μια ιδιαίτερη ένδειξη, που δεν έχει τύχει ευρύτερης προσοχής, αν και βασίζεται σε γνωστό φαρμακοκινητικό χαρακτηριστικό της γκαμπαπεντίνης: καθώς δεν μεταβολίζεται στο ήπαρ, μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατ' επιλογή για την αντιμετώπιση διπολικής διαταραχής σε άτομα με επιβαρημένη ηπατική λειτουργία. Προφανώς, ανάλογη σκέψη ισχύει και για τη χορήγηση της γκαμπαπεντίνης σε επιληπτικούς με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία. Τούτο υπενθυμίζει και τη γενικότερη αρχή ότι κατά το θεραπευτικό σχεδιασμό, που αποσκοπεί στη μέγιστη και βέλτιστη αποτελεσματικότητα, δεν πρέπει να διαφεύγει η σημασία ορισμένων, τουλάχιστον, φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται.

ABSTRACT

The use of gabapentin in the treatment of a patient with bipolar disorder and hepatic dysfunction

V. BOZIKAS, P. PETRIKIS, C. PHOCAS, A. KARAVATOS
*1st Psychiatric Clinic, Aristotle University
of Thessaloniki, Greece*

Archives of Hellenic Medicine 1999, 16(6):602–604

Gabapentin is a new antiepileptic drug which is used mainly as an adjunctive medicine in the treatment of refractory acute mania. It is not metabolized by the liver but is excreted unchanged in the urine, so it has no effects on the hepatic enzymes. We present the case of a patient with bipolar disorder and hepatic dysfunction caused by HCV infection, in the treatment of whom the specific pharmacokinetic properties of gabapentin proved useful.

Key words: Bipolar disorder, Gabapentin, HCV infection

Βιβλιογραφία

1. CADE JF. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust* 1949, 36:349–352
2. FRIEDRICH MJ. Lithium: proving its mettle for 50 years. *JAMA* 1999, 281:2271–2273
3. KECK PE, McELROY SL. Antiepileptic drugs. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB (eds) *Textbook of Psychopharmacology*. 2nd ed. American Psychiatric Press, 1998:431–454

4. POST RM, DENIKOFF KD, FRYE MA ET AL. A history of the use of anti-convulsants as mood stabilizers in the last two decades of the 20th century. *Neuropsychobiology* 1998, 38:152–156
5. SPORN J, SACHS G. The anticonvulsant lamotrigine in treatment-resistant manic-depressive illness. *J Clin Psychopharmacol* 1997, 17:185–189
6. McELROY SL, SOUTULLO CA, KERK PE Jr, KMETZ GF. A Pilot trial of adjunctive gabapentin in the treatment of bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry* 1997, 9:99–103
7. SWANN AC. Selection of a first-line mood stabilizing agent. *Curr Opin Psychiatry* 1998, 11:71–75
8. KUSUMAKAR V, YATHMA LN, HASLAM DRS ET AL. Treatment of mania. Mixed state and rapid cycling. *Can J Psychiatry* 1997, 42(Suppl 2): 79S–86S
9. CALABRESE JR, BOWDEN CL, McELROY SL ET AL. Spectrum of activity of lamotrigine in treatment of refractory bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1999, 156:1019–1023
10. KNOLL J, STEGMAN K, SUPPES T. Clinical experience using gabapentin adjunctively in patients with a history of mania or hypomania. *J Affect Disord* 1998, 49:229–223
11. LENOX RH, MANJI H. Lithium. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB (eds) *Textbook of Psychopharmacology*. 2nd ed. American Psychiatric Press, 1998:379–429
12. ELWES RD, BINNIE CD. Clinical pharmacokinetics of newer antiepileptic drugs. Lamotrigine, vigabatrin, gabapentin and oxcarbazepine. *Clin Pharmacokinet* 1996, 30:403–415
13. HATZIMANOLIS J, LYKOURAS K, OULIS P, CHRISTODOULOU GN. Gabapentin as monotherapy in the treatment of acute mania. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999, 9:257–258
14. BENNETT J, GOLDMAN WT, SUPPES T. Gabapentine for treatment of bipolar and schizoaffective disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1997, 17:141–142

Corresponding author:

V. Bozikas, 1st Psychiatric Department, Aristotle University of Thessaloniki, Psychiatric Hospital of Thessaloniki, 36 Konstantinoupoleos street, GR-564 29 Stavroupolis, Thessaloniki, Greece