

## Jak długo stosować sole litu w profilaktyce chorób afektywnych?

*How long should lithium salts therapy be continued in the prevention of affective disorders?*

MARIA BERESEWICZ

Z II Kliniki Psychiatrycznej IPiN w Warszawie

**STRESZCZENIE.** Omówiono obciążenie związane z przewlekłym stosowaniem litu w celach profilaktycznych oraz ryzyko wynikające z przzerwania skutecznej terapii. Nawroty choroby po odstawieniu litu obserwowano u ok. 75% osób w ciągu dwuletniej katamnezy. Próba zakończenia kuracji powinna być podejmowana wtedy, gdy zachodzą okoliczności narażające chorego na ryzyko nawrotu.

**SUMMARY.** Undesirable side effects of long-term using lithium for preventive purposes as well as the risk connected with discontinuation of effective lithium therapy are discussed. Relapse after lithium discontinuation was noted in 75% of patients during a 2-year follow-up. Discontinuation of the treatment should be attempted only under circumstances exposing the patient to an increased risk of relapse.

---

Słowa kluczowe: lit / długość stosowania / profilaktyka / choroby afektywne

Key words: lithium / treatment duration / prevention / affective disorders

---

Z dotychczasowych badań wynika, że normotymiczne działanie soli litu utrzymuje się tylko w czasie podawania leku. Nie można z góry określić czasu trwania skutecznej kuracji. Rozpoczynając podawanie litu musimy nastawić pacjenta na długotrwałe leczenie, a w pierwszym etapie planować minimum dwuletnią kurację.

### PRZYCZYNY PRZERWANIA KURACJI LITEM

Objawy nietolerancji ujawniają się często w pierwszym okresie leczenia, mogą jednak pojawić się później i stanowić, podobnie jak ciąża i niektóre choroby somatyczne, wskazanie do przzerwania przewlekłej kuracji profilaktycznej.

Ocena skuteczności kuracji jest możliwa zwykle po 1-2 latach jej trwania. Nawroty choroby w pierwszym okresie podawania litu nie są wskazaniem do przzerwania kuracji. Może być wówczas potrzebna ściślejsza kontrola kuracji lub podwyższenie dawki leku. Jeśli mimo

tych zabiegów lit nie wpłynął korzystnie na przebieg choroby w ciągu 2 lat należy lek odstawić lub zastosować skojarzone leczenie z innym lekiem normotymicznym (karbamazepina).

Odrębny problem stanowią pacjenci przyjmujący lit od kilku lub kilkunastu lat, pozostający w stanie remisji. Czy i kiedy doradzać im przzerwaniem kuracji?

### OBCIĄŻENIA ZWIĄZANE Z PRZEWLEKŁYM STOSOWANIEM SOLI LITU

Przewlekła kuracja litem nie jest obojętna dla pacjenta, wymaga stałego przyjmowania tabletek, zgłaszania się do lekarza, przeprowadzania kontrolnych badań laboratoryjnych, utrzymuje go w psychologicznej sytuacji osoby chorej. Stwarza problemy prokreacyjne. Wiadomo, że kobiety nie powinny zachodzić w ciążę w czasie kuracji, nie ma również pewności, czy lit nie ma wpływu na męskie komórki rozrodcze. Zagadnienie skutków wieloletniego przyjmowa-

nia litu na organizm nie jest do końca wyjaśnione. Postawiona w latach siedemdziesiątych hipoteza nefrotoksycznego działania litu nie została potwierdzona [12]. U chorych przyjmujących lit 30 lat nie obserwowano objawów toksycznego działania. Badania długości życia osób leczonych litem również nie wskazują na szkodliwe skutki tego leku [4]. Nie ma jednak podstaw, by uznać, że kuracja ta jest całkowicie bezpieczna.

## RYZIKO ZWIĄZANE Z PRZERWANIEM KURACJI LITEM

W 1979 roku Wilkinson [16] opisał zespół głębokich zaburzeń świadomości u 58-letniej kobiety z chorobą afektywną, u której w czasie 6 lat podawania litu utrzymywała się remisja. Ostre zaburzenia psychiczne wystąpiły w ciągu 2 tygodni po odstawieniu leku. Po opublikowaniu tego doniesienia wysunięto hipotezę, że przerwanie kuracji litem może wywołać ciężkie objawy abstynencyjne. Przeprowadzone w następnych latach badania wydają się nie potwierdzać takiego niebezpieczeństwa. Niektórzy autorzy nie obserwowali żadnych objawów związanych z odstawieniem litu [3, 7, 11], inni stwierdzali u części badanych krótkotrwałe stany niepokoju i trudności w koncentracji [2, 8]. Balon i wsp. [1], na podstawie analizy opisanych przypadków uważają, że występowanie objawów somatycznych związanych z odstawieniem litu nie zostało potwierdzone w opublikowanych wynikach badań. Opisane objawy psychiczne należy różnicować z wstępnymi zwiastunami nawrotu choroby.

Przerwanie kuracji litem wiąże się z ryzykiem nawrotu choroby. Suppes i wsp. [15] dokonali przeglądu 14 prac obejmujących badania 257 pacjentów i stwierdzili, że u ponad 50% nawrót choroby miał miejsce w okresie pierwszych 10 tygodni po przerwaniu kuracji, a fazy maniakalne obserwowane były częściej niż depresyjne. Niektórzy autorzy, a wśród nich M. Schou [14], uważają, że po przerwaniu kuracji choroba wraca do swego naturalnego przebiegu. Inni [Grof, Kukopulos, Mander za 14] są

zdania, że odstawienie soli litu może powodować zaostrzenie przebiegu choroby (częstotliwość nawrotów i nasilenie objawów afektywnych może być większa niż przed zastosowaniem litu). Niektórzy z nich wyjaśniają to zjawiskiem *rebound* (analogia do nasilenia napadów padaczkowych po odstawieniu leków przeciwpadaczkowych).

Badania przeprowadzone w naszej klinice objęły 22 chorych z chorobą afektywną dwubiegunową leczonych litem 2-19 lat (średnio 8,2], u których skuteczną kurację litem przerywano 31 razy. W okresie objętym dwuletnią katamnezą nawroty choroby wystąpiły po 75% przerwanych kuracjach, blisko połowa nawrotów miała miejsce w ciągu pierwszych 3 miesięcy. Nawroty nie cechowały się większym nasileniem objawów w porównaniu z okresem przed zastosowaniem kuracji. Nie obserwowano też przewagi faz maniakalnych [2].

Kolejnym niebezpieczeństwem związanym z przerwaniem długotrwałej skutecznej kuracji litem może być opisane przez Posta [10] pojawienie się niewrażliwości na ten lek. U obserwowanych przez tego autora 4 chorych, którym odstawiono lit w okresie remisji pojawiły się nawroty choroby, a powrót do przerwanej kuracji okazał się nieskuteczny. Wśród naszych pacjentów przerywających skuteczną kurację litem - 18 powróciło do przyjmowania tego leku. Ponowne zastosowanie litu przyniosło normalizację nastroju u 13 osób (72%) [2].

## ZAKOŃCZENIE SKUTECZNEJ KURACJI LITEM

Niewielu autorów wypowiada się wprost na temat długości kuracji litem. Goodwin [6] uważa, że nie powinna być krótsza niż 2 lata. Schou [12] jest zdania, że należy podjąć próbę odstawienia litu po 3-4 letnim okresie remisji u chorych, którzy wyrażą na to zgodę. Na podstawie własnych obserwacji i analizy prac innych autorów uważa on, że nie ma wystarczających podstaw, aby zaprzestanie litioterapii traktować jako decyzję szczególnie ryzykowną. Krytycznie ocenia on też metodologię badań dotyczą-

cych przebiegu chorób afektywnych. Podkreśla, że nie powinno się oceniać ryzyka nawrotu choroby po przerwaniu kuracji u tych osób, które samowolnie zaprzestają przyjmowania leku (trudny do uchwycenia początek fazy maniakalnej) [14]. Kontynuując ten tok rozumowania, z oceny należałoby również wyłączyć pacjentów przerywających kurację z powodu choroby somatycznej. Poprawne metodologicznie byłoby badanie prospektywne obejmujące osoby zdrowe somatycznie, u których zaprzestanie leczenia jest wynikiem wspólnej decyzji pacjenta i lekarza.

Badania takie zaplanowaliśmy 2 lata temu. Miały objąć pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową wiele lat leczonych litem, u których utrzymywała się ostatnio pięcioletnia remisja i którzy akceptowali przerwanie kuracji. Na 16 pacjentów zakwalifikowanych do tego badania tylko 6 wyraziło zgodę. Lit odstawiano stopniowo, zmniejszono dawki przez kilka miesięcy. U 3 osób wczesne nawroty choroby (w ciągu 2 miesięcy) były przyczyną powrotu do stosowania litu. U czwartego pacjenta przez kilka miesięcy utrzymywały się dyskretne objawy hipomanii nie wymagające leczenia, a obecnie jest w nastroju wyrównanym. U jednej pacjentki 24-miesięczna katamneza wskazuje na utrzymywanie się remisji, o ostatniej brak danych, ponieważ nie zgłosiła się na wizyty kontrolne.

Dotychczasowe doświadczenia z planowanym odstawieniem litu okazały się mało zachęcające, decyzja o przerwaniu skutecznej kuracji ryzykowna. W niektórych jednak uzasadnionych przypadkach może być konieczne podjęcie takiego ryzyka. Okolicznościami uzasadniającymi przerwanie przewlekłej skutecznej kuracji litem mogą być np.:

- silna motywacja pacjenta,
- planowanie ciąży,
- krótki lub stosunkowo łagodny przebieg choroby przed rozpoczęciem leczenia litem,
- pojawienie się schorzeń somatycznych, które wnikają kurację.

Decydując się na odstawienie litu warto wziąć pod uwagę podawane przez różnych autorów czynniki zmniejszające ryzyko nawrotu choroby. Należy tu wymienić stopniową redukcję dawki litu [5]. Istotną rolę odgrywa silna motywacja pacjenta i staranna kwalifikacja [9]. Osobom, u których w czasie podawania litu występowały śladowe objawy afektywne należy zalecać kontynuowanie terapii.

## PODSUMOWANIE

Przerwanie przewlekłej skutecznej kuracji węglanem litu wiąże się z wysokim ryzykiem nawrotu choroby. Wydaje się, że zasadą powinno być bezterminowe kontynuowanie leczenia. Próba odstawienia leku podejmowana być może wtedy, gdy zachodzą okoliczności uzasadniające narażenie pacjenta na to ryzyko.

## PIŚMIENNICTWO

1. Balon R., Yeragani V.K., Pohl R.B., Gerson S.: Lithium discontinuation: withdrawal or relapse. *Comprehensive Psychiatry* 1988, 29, 330-334.
2. Beręsewicz M.: Ryzyko związane z przerwaniem przewlekłej kuracji węglanem litu. *Post. Psychiat. i Neurol.* 1994, 3 341-347.
3. Coppen A., Standish-Barry H., Bailey J., Houston G., Silcocks P., Hermon C.: Does lithium reduce the mortality of recurrent mood disorders? *J. Affect. Disord.* 1991, 23, 1-7.
4. Christodoulou G.N., Lykouros E.E.: Abrupt lithium discontinuation in manic depressive patients. *Acta Psychiat. Scand.* 1982, 65, 310-314.
5. Faeda G.L., Tondo L., Baldessarini R.J., Suppes T., Tohen M.: Outcome after rapid vs gradual discontinuation of lithium treatment in bipolar disorders. *Arch. Gen. Psychiat.* 1993, 50, 448-455.
6. Goodwin G.M.: Recurrence of mania after lithium withdrawal. *Brit. J. Psychiat.* 1994, 164, 49-52.
7. Goodwin P.J.: Clinical and laboratory effects of discontinuation of lithium prophylaxis. *Acta Psychiat. Scand.* 1985, 71, 608-614.
8. King J.R., Hullin R.P.: Withdrawal symptoms from lithium. *Brit. J. Psychiat.* 1983, 143, 30-35.
9. Molnar G., Pristach C., Feency G., Fave G.A.: A pilot study of managed lithium discontinuation. *Pharmacology Bull.* 1988, 24, 217-219.
10. Post R.M., Leverich G.S., Altshuler L., Mikalaukas K.: Lithium discontinuation induced refractoriness: preliminary observations. *Am. J. Psychiat.* 1992, 149, 1727-1729.

11. Rifkin A., Quitkin F., Howard A.: A study of abrupt lithium withdrawal. *Psychopharmacology* (Berlin) 1975, 44, 157-158.
12. Schou M.: Lithium. W: Dukes M.N.D. (Red.): *Side Effects of Drugs Annual 9*. Elsevier Science Publication 1985, 27-31.
13. Schou M.: *Lithium treatment of manic-depressive illness. A practical guide*. Karger, Basel-Munchen-Paris-London-New York-Tokyo-Sydney 1983.
14. Schou M.: Is there a lithium withdrawal syndrom? *Brit. J. Psychiat.* 1993, 163, 514-518.
15. Suppes T., Badessarini R.J., Faedda G.L., Tohen M.: Risk of recurrence following discontinuation of lithium treatment in bipolar disorder. *Arch. Gen. Psychiat.* 1991, 48, 1082-1088.
16. Wilkinson D.G.: Difficulty in stopping lithium prophylaxis? *Brit. Med. J.* 1979, 1, 235-236.

*Adres: Dr Maria Beręsewicz, II Klinika Psychiatryczna IPiN,  
Al. Sobieskiego 119, 02-957 Warszawa*