

Ryzyko związane z przerwaniem długotrwałej kuracji węglanem litu

Risk connected with discontinuation of long-term treatment with lithium carbonate

MARIA BERESEWICZ

Z II Kliniki Psychiatrycznej IPiN w Warszawie

STRESZCZENIE. *Badano 22 chorych z chorobą afektywną dwubiegunową leczonych litem 2-19 lat z dobrym efektem profilaktycznym. Obserwowano 31 epizodów przerwania kuracji. Nie stwierdzono "objawów abstynencyjnych" związanych z zaprzestaniem przyjmowania leku. Ryzyko nawrotu po przerwaniu skutecznej kuracji litem jest wysokie, u 48% badanych nawrót wystąpił w ciągu pierwszych 3 miesięcy. Jedynie u 25% stwierdzono dwuletnią remisję. U większości osób z nawrotem choroby uzyskano normalizację nastroju po ponownym zastosowaniu litu. Powstawanie lekooporności na lit związanej z przerywaniem kuracji tym lekiem wymaga dalszych badań.*

SUMMARY. *Subjects in the study were 22 patients suffering from bipolar affective disorder and receiving prophylactic lithium treatment for 2 to 19 years, with a good effect. 31 episodes of the treatment discontinuation were noted. No "withdrawal symptoms" resulting from discontinuation of medication were noted. The risk of relapse due to the effective lithium treatment discontinuation is rather high, since 48% of the patients relapse during the subsequent month. A two-year remission was found in 25% of the subjects only. In the majority of the relapsed patients normalization of mood was attained by resumption of the lithium treatment. Incidence of lithium resistance due to discontinuation of treatment with this drug requires further study.*

Słowa kluczowe: lit / choroba afektywna dwubiegunowa / stosowanie profilaktyczne / przerywanie leczenia / ryzyko nawrotu

Key words: lithium / bipolar affective disease / prophylactic treatment / discontinuation of treatment / risk of recurrence

Nie ma dotychczas jasnej odpowiedzi na pytanie, jak długo należy podawać sole litu w profilaktyce chorób afektywnych. Uważa się, że działanie jonów litu utrzymuje się tylko w okresie przyjmowania leku, a przerwanie kuracji wiąże się z ryzykiem nawrotu choroby. Suppes i wsp. (11) dokonali przeglądu 14 badań obejmujących 257 pacjentów i stwierdzili, że u ponad 50% nawrót choroby miał miejsce w okresie pierwszych 10 tygodni po przerwaniu kuracji, przy czym fazy maniakalne obserwowane były częściej niż depresyjne. Niektórzy autorzy (Grof, Kukopulos, Mander za 10) uważają, że odstawienie

solu litu może spowodować zaostrzenie przebiegu choroby (częstotliwość nawrotów i nasilenie objawów afektywnych może być większe niż przed rozpoczęciem kuracji litem). Inni (10) są zdania, że po przerwaniu kuracji litem choroba wraca do swego naturalnego przebiegu.

W 1979 roku Wilkinson (12) opisał zespół głębokich zaburzeń świadomości, który wystąpił u 58-letniej kobiety z chorobą afektywną w 2 tygodnie po stopniowym odstawieniu litu. Leczenie litem stosowane było przez 6 lat i w tym czasie utrzymywała się pełna remisja. Po opublikowaniu tego doniesienia wysunięto hi-

potęgę, że przerwanie przyjmowania litu może wywołać ciężkie "objawy abstynencyjne". Przeprowadzone w następnych latach badania wydają się nie potwierdzać takiego niebezpieczeństwa. Jedni autorzy (2, 4, 8) nie obserwowali żadnych objawów związanych z odstawieniem litu, inni (5) stwierdzali u 19% badanych przejściowe (trwające 2-3 dni) pojawienie się niepokoju i trudności koncentracji w ciągu pierwszych 2 tygodni po przerwaniu kuracji.

Balon i wsp. (1) podjęli próbę uporządkowania zjawisk obserwowanych po przerwaniu kuracji litem i podzielili je na 3 grupy, mianowicie: (a) nawrót choroby; (b) objawy psychiczne związane z odstawieniem litu i (c) objawy somatyczne. Występowanie objawów somatycznych po przerwaniu stosowania soli litu nie znajduje potwierdzenia, zdaniem autorów tego opracowania, w opublikowanych wynikach badań. Psychiczne objawy związane z przerwaniem litioterapii należy odróżniać od wstępnych objawów nawrotu choroby. Mechanizm powstawania "objawów odstawienia", takich jak niepokój, rozdrażnienie, zaburzenia snu, nie jest jasny, być może wiąże się z obniżoną aktywnością noradrenergiczną (1).

Kolejnym niebezpieczeństwem związanym z przerwaniem długotrwałej skutecznej kuracji litem jest wg Posta (7) wytworzenie oporności na ten lek. Autor opisał 4 chorych, u których po przerwaniu podawania litu w okresie remisji pojawiły się nawroty choroby, a lit zastosowany ponownie okazał się nieskuteczny.

W praktyce zdarza się konieczność przerwania kuracji litem ze względu na stan somatyczny pacjentów, ciężę czy na życzenie pacjenta. Schou (9) zaleca również podjęcie próby przerwania kuracji litem po 3-4 letnim okresie remisji u chorych, którzy wyrażają na to zgodę.

CEL

Celem tej pracy była ocena ryzyka związanego z przerwaniem długotrwałej kuracji solami litu.

BADANIA PACJENCI

Z grupy chorych leczonych litem w Poradni Przyklinicznej IPiN w latach 1972-1993 wybrałam 22, którzy spełniali następujące kryteria:

1. rozpoznanie choroby afektywnej dwubiegunowej;
2. kuracja węglanem litu prowadzona była systematycznie, trwała minimum 24 miesiące. Stosowane dawki zapewniały stężenie litu w surowicy krwi w granicy 0,4 - 0,8 mmol/l;
3. kuracja przyniosła efekt profilaktyczny (ustąpienie nawrotów choroby lub zredukowanie liczby nawrotów na rok przynajmniej o połowę, zmniejszenie nasilenia nawrotów oraz wydłużenie remisji w porównaniu z okresem kontrolnym przed rozpoczęciem leczenia profilaktycznego);
4. odstawienie litu miało miejsce w czasie remisji trwającej minimum 12 miesięcy, chorzy nie otrzymywali w tym czasie neuroleptyków ani leków przeciwdepresyjnych;
5. przyczyną odstawienia nie były objawy zatrucia litem;
6. okres katamnezy po odstawieniu litu wynosił minimum 2 lata.

METODA

W okresie objętym badaniem pacjenci zgłaszali się do poradni zwykle raz w miesiącu (nie rzadziej niż raz na 3 miesiące). Dokonywano wówczas oceny stanu psychicznego, odnotowywano informacje o schorzeniach somatycznych i wydarzeniach życiowych, oznaczano stężenie litu w surowicy i dokonywano ewentualnej korekcji dawki litu. Dla każdego z badanych opracowano arkusz przebiegu choroby, zawierający dane o liczbie, długości i nasileniu faz oraz przebiegu leczenia przed podaniem litu, w czasie trwania kuracji i w okresie po jej przerwaniu. Ponadto na podstawie dokumentacji poradnianej zestawiono objawy występujące bezpośrednio po odstawieniu litu (w pierwszych 4 tygodniach) zwracając szczególną uwagę na omawiane w piśmiennictwie zaburzenia świadomości i sta-

Tabela 1. Charakterystyka chorych z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej leczonych węglanem litu przynajmniej dwa lata

	Dobry efekt profilaktyczny	Gorszy efekt profilaktyczny
1. Liczba badanych	22	14
2. Płeć	kobiety 17 mężczyźni 5	kobiety 4 mężczyźni 10
3. Wiek	18 - 55 lat średnia 40,5 ± 12,0	32 - 70 lat średnia 46,9 ± 10,5
4. Długość choroby przed rozpoczęciem leczenia litem	1 - 34 lat średnia 10,3 ± 9,9	2 - 43 lat średnia 13,8 ± 11,6
5. Długość kuracji litem (do pierwszego odstawienia leku)	2 - 19 lat średnia 8,2 ± 6,9	2 - 11 lat średnia 5,2 ± 2,8

ny niepokoju. Dodatkową grupę stanowi 14 chorych, którzy przyjmowali lit ponad 2 lata, ale nie spełniali 3 i 4 punktu ustalonych kryteriów. Byli oni badani tylko pod kątem objawów (tzw. abstynencyjnych) występujących w pierwszych 4 tygodniach po odstawieniu litu.

WYNIKI

Charakterystyka badanej grupy

Charakterystykę obu badanych podgrup pacjentów zawiera tabela 1. W skład podstawowej 22 osobowej grupy chorych z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej, u których kuracja litem przyniosła istotny efekt profilaktyczny wchodziło 17 kobiet i 5 mężczyzn. Przed rozpoczęciem kuracji u większości z nich (18) liczba nawrotów na rok była większa od 0,6 (wynosiła od 0,6 do 18), a u pozostałych z długoletnim przebiegiem choroby (15-34 lat) przed podaniem litu obserwowano wyraźne nasilenie częstości nawrotów. Długość remisji przed litem wynosiła średnio 4,62 ± 5,3 miesiące. W czasie kuracji profilaktycznej, przed odstawieniem litu, średni okres remisji wynosił 61,5 ± 36,8 miesiące.

U 22 chorych zakwalifikowanych do badań analizowano 31 epizodów przerwania długo-

trwałej kuracji litem. Przyczyny przerwania terapii zestawiono w tabeli 2. Wynika z niej, że w połowie przypadków pacjenci zaprzestali przyjmowania litu sami lub w porozumieniu z lekarzem. U drugiej połowy badanych przerwanie kuracji związane było ze schorzeniami somatycznymi lub ciążą. Większość osób przerywała kurację litem nagle odstawiając lek, u około 1/3 stopniowo redukowano dawkę litu (tabela 2).

Objawy związane z odstawieniem litu

U 36 chorych (z obu podgrup) analizowano 45 epizodów przerwania długotrwałej kuracji litem. U żadnego z nich w ciągu pierwszych 4 tygodni nie obserwowano zaburzeń świadomości ani objawów somatycznych, które mogły mieć związek z odstawieniem leku. 13 osób zgłaszało skargi na niepokój, w większości (10 osób) byli to chorzy, u których wystąpił wczesny nawrót choroby (w czasie 3 miesięcy).

Występowanie nawrotów

Badaniem objęto 22 chorych skutecznie leczonych węglanem litu, analizowano 31 przerwanych kuracji. W okresie 2 lat nawroty choroby wystąpiły po 23 przerwanych kuracjach, po dalszych 4 nawroty pojawiły się w

Tabela 2. *Przyczyny i sposób przerwania kuracji litem*

		Grupa chorych z dobrym efektem profilaktycznym (N=22)	Grupa chorych z gorszym efektem profilaktycznym (N=14)
1. Łączna liczba kuracji		31	14
2. Przyczyna przerwania kuracji	schorzenie somatyczne	13	5
	ciąża	3	0
	decyzja pacjenta	13	4
	planowana ciąża	2	0
	brak efektu	0	5
3. Sposób przerwania kuracji	nagle odstawienie leku	20	12
	stopniowa redukcja dawki (przez ponad 2 tygodnie)	11	2

późniejszym okresie (26 miesięcy do 9 lat). Jak wynika z tabeli 3 ponad połowa wszystkich nawrotów wystąpiła w pierwszych 3 miesiącach po zaprzestaniu leczenia litem. Zaburzenia afektywne pojawiły się w tym czasie u 48% badanych osób. Po upływie 24 miesięcy w stanie remisji utrzymało się jedynie 25% badanych. Osiem nawrotów miało postać fazy maniakalnej, 15 - depresyjnej. Stosunek faz maniakalnych do depresyjnych wynosił 0,53.

Od początku choroby do czasu rozpoczęcia leczenia litem badani przebyli łącznie 75 faz maniakalnych i 119 depresyjnych, a więc stosunek pierwszych do drugich odpowiada wskaźnikowi 0,63.

Nie stwierdzono, aby czas wystąpienia nawrotu zależał od długości kuracji, ani od sposobu przerwania leczenia (nagle odstawienie leku lub stopniowa redukcja dawki, patrz tabela 4).

Tabela 3. *Długość remisji oraz rodzaj i czas wystąpienia nawrotu po przzerwaniu skutecznej kuracji węglanem litu (liczba badanych kuracji N=31, okres obserwacji 24 miesiące)*

Czas od przerwania kuracji	Stan remisji (do końca przedziału czasowego)		Rodzaja i liczba nawrotów		
	liczba osób	% badanych	mania	depresja	łącznie
do 1 mies.	20	65	6	5	11
1-3 mies.	16	52	0	4	4
3-6 mies.	14	45	0	2	2
6-12 mies.	10	32	1	3	4
12-24 mies.	8	25	1	1	2
	Łącznie w ciągu 2 lat		8	15	23

Tabela 4. Czas wystąpienia nawrotu choroby afektywnej po przerwaniu skutecznej kuracji węglanem litu w zależności od długości kuracji, przyczyny i sposobu przerwania leczenia.

		Czas wystąpienia nawrotu po przerwaniu kuracji litem		Bez nawrotu przez 24 miesiące (N)
		do 3 miesięcy (N)	od 3 do 24 miesięcy (N)	
Długość kuracji	do 5 lat	5	6	4
	5 lat i więcej	10	2	4
Przyczyna przerwania kuracji	stan somatyczny	9	4	3
	bez przyczyn somatycznych	6	4	5
Sposób przerwania kuracji	nagle odstawienie litu	9	7	4
	stopniowa redukcja dawki	6	1	4

Różnice między grupami weryfikowane testem χ^2 są nieznamiennie statystycznie

U 16 chorych przerwanie kuracji litem związane było z ich stanem somatycznym (zaburzenia rytmu serca, niedokrwienie mięśnia sercowego, zawał, niedoczynność tarczycy, choroba wrzodowa, ciąża). Częstość występowania wczesnych nawrotów choroby (do 3 miesięcy) nie różni istotnie tej grupy od pozostałych badanych (tabela 4).

Ośmiu chorych dwukrotnie (w jednym wypadku trzykrotnie) przerywało kurację litem. U 6 z nich rodzaj i czas wystąpienia nawrotu za każdym razem były podobne. U 2 pacjentów pierwsze próby odstawienia litu zakończyły się nawrotem choroby, ale po następnym przerwaniu kuracji utrzymywała się dwuletnia remisja (tabela 5).

Dalszy przebieg choroby, wyniki ponownego zastosowania litioterapii

Z grupy 22 chorych, u których przerwano kurację litem, u 18 powrócono do podawania tego leku (bezpośrednio po wystąpieniu nawrotu lub po przerwie trwającej od kilku miesięcy do 9 lat). Ponowne zastosowanie litu przyniosło długo utrzymującą się normalizację nastroju u 13 osób (72%). Analizując dalszy

przebieg leczenia stwierdzono jednak, że u 4 chorych po kilku latach (5 do 9) remisji, mimo kontynuowania terapii, pojawiły się najpierw wahania nastroju, a potem nawroty choroby (tabela 6).

OMÓWIENIE WYNIKÓW

W badanej grupie chorych z chorobą afektywną dwubiegunową leczonych litem przez średnio 8,2 lat nie odnotowano powikłań związanych z przerwaniem długotrwałej kuracji. Przeprowadzona obserwacja nie dostarczyła danych świadczących o występowaniu objawów somatycznych i psychicznych związanych z odstawieniem leku określanymi przez niektórych autorów mianem objawów abstynencyjnych. Niepokój w pierwszych dniach po odstawieniu litu występował głównie u tych pacjentów, u których w okresie pierwszych 3 miesięcy pojawił się nawrót choroby afektywnej. Zdaniem Balona (1) niepokój taki można traktować jako początek zaburzeń afektywnych.

Mimo długotrwałej kuracji litem i utrzymującej się remisji ryzyko nawrotu po zaprzesta-

Tabela 5. Rodzaj i czas występowania nawrotów przy kolejnych przerwaniach kuracji litem tych samych pacjentów

Lp	Inicjały	Pierwsze przerwanie kuracji		Drugie przerwanie kuracji	
		rodzaj nawrotu	czas wystąpienia	rodzaj nawrotu	czas wystąpienia
1	M.G.B.*	depresja	39 mies.	depresja	4,5 mies.
2	B.P.P.	depresja	26 mies.	remisja	okres obserwacji 24 mies.
3	M.L.M.	depresja	2,5 mies.	remisja	okres obserwacji 24 mies.
4	M.C.	depresja	3 mies.	depresja	0,5 mies.
5	B.G.	depresja	1 mies.	depresja	1,25 mies.
6	A.L.	depresja	2 mies.	depresja	2 mies.
7	S.S.	mania	1 mies.	mania	1 mies.
8	Z.M.	depresja	1 mies.	depresja	1 mies.

*Przy trzecim przerwaniu kuracji depresja wystąpiła po 14 miesiącach.

Tabela 6. Skuteczność powtórnej kuracji węglanem litu (N=18)

Wynik kuracji	Liczba osób	%	Uwagi
Remisja (minimum 2 lata)	13	72	u 4 osób po kilku latach (5 do 9) remisji pojawiły się nawroty choroby
Częściowa poprawa	4	22	
Brak efektu	1	6	ponowne włączenie litu po 5-letniej przerwie

niu przyjmowania litu okazało się wysokie. Jedynie u 25% badanych w okresie dwuletniej katamnezy nie wystąpiły nawroty choroby. Podobnie, jak stwierdzili to inni autorzy (11), ponad 50% nawrotów miało miejsce w ciągu pierwszych 3 miesięcy po przerwaniu leczenia. Nawroty te nie cechowały się szczególnym nasileniem objawów. Molnar i wsp. (6) uważają, że ryzyko nawrotu można zmniejszyć przez staranne kwalifikowanie pacjentów do próby przerwania kuracji. Nie powinno się podejmować takiej próby u osób, u których w

czasie podawania litu wystąpiły śladowe objawy afektywne. Ważna jest też motywacja pacjentów do odstawienia leku. Według Faeda i wsp. (3) stopniowe odstawianie litu (w przeciągu 2-4 tyg.) zmniejsza ryzyko nawrotu.

Schou (10) na podstawie własnych obserwacji i analizy prac innych autorów uważa, że nie ma wystarczających podstaw aby zaprzestanie litioterapii traktować jako decyzję szczególnie ryzykowną. Krytycznie ocenia metodologię badań dotyczących przebiegu chorób afektywnych, podkreśla, że ryzyka na-

wrotu choroby po odstawieniu litu nie powinno się oceniać u chorych samowolnie przerywających kurację (trudny do uchwycenia początek fazy maniakalnej). Kontynuując ten sposób rozumowania należałoby również wyłączyć z oceny chorych, u których przyczyną przerwania kuracji były schorzenia somatyczne. Właściwe metodologicznie byłoby badanie prospektywne dotyczące grupy pacjentów zdrowych somatycznie, u których terapię litem przerywa się po wspólnej decyzji pacjenta i lekarza.

Interesująca wydaje się obserwacja dotycząca 5 kobiet, które przerywały kurację litem z powodu zajścia w ciążę lub planowania ciąży. U żadnej nie obserwowano wczesnego nawrotu choroby, u 4 objawy depresyjne wystąpiły po upływie 9-26 miesięcy od przerwania kuracji (1-4 miesiące po porodzie), a u piątej w okresie 27-miesięcznej katamnezy utrzymywała się remisja.

U większości osób z nawrotem choroby uzyskano normalizację nastroju po ponownym zastosowaniu litu. Jedynie u jednej chorej włączenie litu po raz drugi okazało się zupełnie nieskuteczne, trudno jednak sytuację tę porównywać z przypadkami opisanymi przez Posta (7), bowiem nawrót choroby u naszej pacjentki wystąpił po 4,5-letniej remisji. Wśród 13 osób, które dobrze zareagowały na wznowienie kuracji profilaktycznej, u 4 po kilkuletnim okresie pełnej remisji (5-9 lat) pojawiły się zaburzenia afektywne. Obserwowano jakby "wyczerpanie" skuteczności litu. Dalsze badania osób przewlekle leczonych litem może pozwoliłyby odpowiedzieć na pytanie, czy ma to związek z przerywaniem kuracji.

WNIOSKI

1. Przerwanie długotrwałej kuracji litem nie powoduje objawów odstawiennych.
2. Po przerwaniu skutecznej kuracji litem występuje duże ryzyko nawrotu choroby (u 48% chorych w ciągu pierwszych 3 miesięcy). Dwuletnią remisję stwierdzono jedynie u 25% badanych.
3. Powstawanie lekooporności na lit związanej z przerywaniem kuracji tym lekiem wymaga dalszych badań.

PIŚMIENNICTWO

1. Balon R., Yeragani V.K., Pohl R.B., Gerson S.: Lithium discontinuation: withdrawal or relapse. *Comprehensive Psychiatry* 1988, 29, 330-334.
2. Christodoulou G.N., Lykouras E.E.: Abrupt lithium discontinuation in manic depressive patients. *Acta Psychiat. Scand.* 1982, 65, 310-314.
3. 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.
4. Goodwick P.J.: Clinical and laboratory effects of discontinuation of lithium prophylaxis. *Acta Psychiat. Scand.* 1985, 71, 608-614.
5. King J.R., Hullin R.P.: Withdrawal symptoms from lithium. *Brit. J. Psychiat.* 1983, 143, 30-35.
6. Molnar G., Pristach C., Feency G., Fave G.A.: A pilot study of managed lithium discontinuation. *Pharmacology Bulletin* 1988, 24, 217-219.
7. Post R.M., Leverich G.S., Altshuler L., Mikalaukas K.: Lithium discontinuation induced refractoriness: preliminary observations. *Am. J. Psychiatry* 1992, 149, 1727-1729.
8. Rifkin A., Quitkin F., Howard A.: A study of abrupt lithium withdrawal. *Psychopharmacologia (Berlin)* 1975, 44, 157-158.
9. Schou M.: Lithium treatment of manic-depressive illness. A practical guide. Karger, Basel-München-Paris-London-New York-Tokyo-Sydney 1983.
10. Schou M.: Is there a lithium withdrawal syndrome? *Brit. J. Psychiat.* 1993, 163, 514-518.
11. 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.
12. Wilkinson D.G.: Difficulty in stopping lithium prophylaxis? *Brit. Med. J.* 1979, 1, 235-236.