

## Leki stosowane w profilaktyce chorób afektywnych

*Drugs used in the prophylaxis of the affective illnesses*

MARIA BERĘSEWICZ

*Z II Kliniki Psychiatrycznej IPiN w Warszawie*

*Omówiono zastosowanie soli litu oraz leków przeciwdrgawkowych (karbamazepina, kwas walproinowy, klonazepam) wykorzystywanych w zapobieganiu nawrotom chorób afektywnych (red.)*

---

Słowa kluczowe: choroby afektywne - zapobieganie nawrotom - sole litu - leki przeciwdrgawkowe

---

Choroby afektywne cechują się przebiegiem nawrotowym. Problem zapobiegania nawrotom jest szczególnie istotny w chorobie afektywnej dwubiegunowej (CHAD), w której liczba nawrotów jest większa i gdzie liczyć się trzeba z możliwością zmiany fazy. Nieściśle użyty w tytule tego rozdziału termin "profilaktyka" oznacza postępowanie farmakologiczne mające na celu zapobieganie kolejnym nawrotom choroby.

Przewlekłe podawanie leku osobom w okresie remisji stanowi poważne obciążenie psychologiczne, wiąże się z ryzykiem wystąpienia objawów ubocznych i powikłań, wymaga kontroli lekarskiej i laboratoryjnej. Podejmując decyzję o rozpoczęciu leczenia profilaktycznego należy więc brać pod uwagę dotychczasowy przebieg choroby (częstość nawrotów, nasilenie objawów, obraz kliniczny, reakcję na leki), stan somatyczny i sytuację życiową pacjenta. Niezbędne jest uzyskanie akceptacji i współpracy z jego strony.

### SOLE LITU

Sole litu stosowane są szeroko w leczeniu choroby afektywnej od blisko 40 lat. Obok działania leczniczego w zespołach maniakalnych i depresyjnych, u około 60% leczonych korzystnie wpływają one na przebieg choroby powodując całkowite ustąpienie nawrotów lub zmniejszając ich częstość i nasilenie. Najlepsze wyniki leczenia przynoszą w CHAD, stosuje się

je jednak również w chorobie afektywnej jednobiegunowej (CHAJ) i psychozie schizofrenicznej (PSA) (14).

### Metabolizm litu w ustroju

Lit podaje się doustnie w postaci łatwo dysocjujących soli (węglanu, siarczanu, cytrynianu, octanu). Masa cząsteczkowa poszczególnych soli jest oczywiście różna, o rzeczywistej zawartości litu w danym preparacie mówi liczba milimoli litu. Dostępny w Polsce preparat Polfa-Lithium carbonicum zawiera 250 mg węglanu litu w tabletkce, co odpowiada 6,8 mmol litu.

Jony litu wchłaniają się dobrze w przewodzie pokarmowym, nie ulegają metabolizmowi w wątrobie, nie wiążą się z białkami osocza, niemal w całości wydalane są przez nerki. Rozmieszczenie ich w ustroju jest nierównomierne, inna jest zawartość w surowicy, inna wewnątrz komórek, różni się w poszczególnych tkankach.

Jony litu, które wykazują duże podobieństwo do najważniejszych kationów występujących w organizmie (sodu, potasu, wapnia i magnezu) wpływają na ich dystrybucję, mogą uczestniczyć w wielu procesach enzymatycznych, oddziałując na mechanizmy transportu w błonach komórkowych i uwalniania substancji przekaźnikowych. Mechanizm działania litu w chorobach afektywnych nie jest wyjaśniony.

### Przeciwwskazania do leczenia litem

Bezwzględne przeciwwskazanie do podawania soli litu stanowią:

- choroby nerek upośledzające ich czynność wydzielniczą
- choroby serca przebiegające z niewydolnością krążenia
- zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej
- niedoczynność tarczycy (stwierdzana przed rozpoczęciem kuracji)

Inne schorzenia nerek i układu krążenia, zaburzenia endokrynologiczne stanowią względne przeciwwskazanie. Prowadzenie kuracji u osób z chorobami somatycznymi, miażdżycą, padaczką, organicznymi uszkodzeniami oun, wymaga szczególnej ostrożności. U osób w wieku podeszłym obniża się znacznie nerkowy klirens litu, należy więc stosować u nich istotnie niższe dawki leku.

Nie należy podawać litu w czasie ciąży (sprawa ta zostanie omówiona bardziej szczegółowo w dalszej części opracowania).

### Prowadzenie kuracji

Terapię litem rozpocząć można zarówno w okresie remisji jak w czasie nawrotu choroby. Początkowo podaje się zwykle 2-3 tabletki węglanu litu przez około 7 dni. Ustalenie dawki właściwej dla danego chorego wymaga zwykle kilkakrotnego oznaczania poziomu litu w surowicy (krew pobierana jest rano, w 10-12 godzin po przyjęciu ostatniej dawki litu).

Są różne próby uproszczenia tej procedury. Schou np. (18) proponuje dokonanie oznaczenia po 7 dniach przyjmowania dawki potrzebnej do uzyskania odpowiedniego stężenia. Autor ten sądzi, że zachodzi prosta proporcjonalna zależność pomiędzy dawką i stężeniem. Kolejne oznaczenie po tygodniu przyjmowania wyliczonej dawki stanowi kontrolę i pozwala na wprowadzenie ewentualnej korekty leczenia.

Sole litu w postaci konwencjonalnej podaje się zwykle w 3 dawkach podzielonych, preparaty wolno wchłaniające się 1-2 razy dziennie.

Podając lit w celach profilaktycznych dąży się do uzyskania stężenia w surowicy w granicy 0,5-0,8 mmol/l. Niektórzy pacjenci, zwłaszcza w starszym wieku, nie tolerują takich dawek i nie wymagają stosowania tak dużych stężeń. Większe dawki (stężenie 0,8 -1,0 mmol/l) stosuje się w razie wystąpienia fazy maniakalnej. W okresie nawrotu depresji niektórzy autorzy zalecają zarówno obniżenie dawki (zmniejszone wydalanie litu w okresie depresji), jak też dążenie do mniejszego stężenia litu we krwi.

W stanie remisji poziom litu przy stałej dawce jest wartością względnie stałą. Utrzymanie stężenia terapeutycznego u pacjentów do 40 roku życia wymaga zwykle podania 25-35 mmol litu na dobę, w wieku 40-60 lat 20-25 mmol/dobę, powyżej 60 lat 15-20 mmol/dobę (18). Ze względu na bezpieczeństwo kuracji wskazane jest jednak okresowe (co 1-2 miesiące, przy kuracjach wieloletnich co 3-6 miesięcy), oznaczenie stężenia litu i ewentualne korygowanie dawki. Częstość przeprowadzanych kontroli zależy od długości prowadzonej kuracji, jej skuteczności, tolerancji leku, wieku chorego.

*Kontrolę dawki litu należy bezwzględnie przeprowadzić w następujących sytuacjach:*

1. wystąpienie choroby somatycznej, w której istnieje ryzyko zaburzeń równowagi wodno-elektrolitowej (biegunka, wymioty, wysoka gorączka)
2. zmiana warunków życia i odżywiania mogące prowadzić do odwodnienia i zaburzeń w składzie elektrolitów (zmiana klimatu, silne pocenie, dieta odchudzająca, dieta bezsolna)
3. zastosowanie leków odwadniających lub przeciwwzpalnych
4. pojawienie się objawów ubocznych w trakcie dotychczas dobrze tolerowanej kuracji.

Niektóre stany somatyczne wymagają okresowego przerwania kuracji, należy np. zaprzestać podawania litu na 2-3 dni przed planowanym zabiegiem operacyjnym, zaś termin powrotu do leczenia uzależniony jest od stanu somatycznego, sposobu odżywiania po operacji.

## Lit a ciąża

Przeprowadzone dotychczas badania wykazują, że przyjmowanie litu w czasie ciąży (zwłaszcza pomiędzy 4 a 10 tygodniem) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania wad rozwojowych u płodu (11% w porównaniu z 3-7% w populacji generalnej). Szczególnie często spotykano wady serca i dużych naczyń (22).

Lit przenika przez łożysko. Zawartość tego jonu w surowicy płodu jest taka jak u matki, co może powodować reakcje toksyczne w późniejszym okresie ciąży i okresie okołoporodowym. Z obserwacji rozwoju dzieci matek, które przyjmowały lit w czasie ciąży wynika, że objawy zatrucia są przemijające.

Jak wspomniano, litu nie należy podawać w czasie ciąży, zaś w przypadku zajścia pacjentki w ciążę, należy jak najszybciej przerwać takie leczenie. Leczenie litem nie stanowi wskazania do aborcji. Niektórzy autorzy uważają nawet, że w uzasadnionych przypadkach, za zgodą pacjentki oraz po poinformowaniu o ryzyku, można kontynuować leczenie w czasie ciąży. Kuracja taka wymaga szczególnej ostrożności, częstej kontroli poziomu litu (1 raz w miesiącu na początku ciąży, 1 raz w tygodniu w końcowym okresie, w każdym wypadku wystąpienia dolegliwości somatycznych). Dawki litu podawane kobiecie ciężarnej powinny być jak najmniejsze, dzielone na szereg dawek w ciągu doby. Po porodzie należy spodziewać się zmniejszenia nerkowego klirensu litu w porównaniu z okresem ciąży (22).

Lit przenika do mleka matki. W początkowym okresie laktacji zawartość tego jonu w mleku jest niemal równa stężeniu w surowicy, w późniejszym okresie spada stopniowo do ok. 30%.

## Czas trwania leczenia

Pojawienie się nawrotu w czasie leczenia litem nie jest wskazaniem do odstawienia leku. W niektórych przypadkach brak skuteczności wiązać się może z niedostateczną dawką lub nieregularnym przyjmowaniem litu. Skuteczność leczenia profilaktycznego ocenić można

zwykle na 1-2 latach. Jeżeli liczba i nasilenie faz nie uległy zmniejszeniu w porównaniu z okresem przed kuracją, należy podjąć inny sposób leczenia.

Normotymiczny wpływ litu utrzymuje się tylko w czasie jego przyjmowania. Długość kuracji u osób dobrze reagujących na lit nie jest określona (w piśmiennictwie spotkać można opisy kuracji trwających ponad 30 lat). Odstawienie litu łączy się zawsze z ryzykiem nawrotu choroby. Były doniesienia o występowaniu ostrych objawów maniakalnych wkrótce po przerwaniu kuracji. Autorzy tych prac sugerują możliwość istnienia "zespołu odstawienia" (9).

W przypadku planowanego zakończenia kuracji bezpieczniejsze wydaje się stopniowe redukcowanie dawki litu.

## Kojarzenie z innymi lekami

W leczeniu chorób afektywnych często zachodzi potrzeba kojarzenia litu z innymi lekami psychotropowymi. Podanie litu łącznie z *neuroleptykiem*, chociaż zwykle przynosi dobry efekt kliniczny, to zwiększa jednak ryzyko wystąpienia objawów toksycznych (mogą one pojawić się nawet przy "terapeutycznym" stężeniu litu w surowicy).

Interakcja litu z *lekami przeciwdepresyjnymi* jest często korzystna. Dodanie litu do leku przeciwdepresyjnego jest jednym z zalecanych sposobów leczenia depresji lekoopornej.

Kojarzenie litu z *karbamazepiną* przynosi często korzystne efekty lecznicze (w tym profilaktyczne). Karbamazepina zmniejsza też objawy poliurii wywołanej litem, zwiększa jednak, podobnie jak neuroleptyki, ryzyko objawów toksycznych.

*Leki moczopędne* działające natriuretycznie powodują kumulację litu w ustroju i mogą stać się przyczyną zatrucia. Podanie leku odwadniającego w trakcie leczenia litem wymaga zmniejszenia dawki litu. Podobne niebezpieczeństwo zachodzi przy stosowaniu *niesterydowych leków przeciwzapalnych* (piroxicam, indometacyna, diclofenac i in.) (13).

W czasie stosowania elektowstrząsów zaleca się przerwanie podawania litu.

## Objawy uboczne i powikłania

W pierwszych tygodniach przyjmowania soli litu ponad połowa chorych odczuwa przykre objawy uboczne, które zwykle ustępują w miarę kontynuowania kuracji. Są zazwyczaj niezbyt nasilone, ale w niektórych przypadkach mogą stać się przyczyną przerwania kuracji. Są to najczęściej *dolegliwości żołądkowo-jelitowe* (nudności, bóle brzucha, obniżone łaknienie, biegunka) oraz *uczucie zmęczenia i osłabienia mięśniowego*. W dalszym okresie leczenia często spotykanym objawem jest *drżenie rąk*, wykazujące różne nasilenie. U niektórych chorych stanowi ono poważny problem i bywa przyczyną przerwania kuracji. Drżenie nasila się przy kojarzeniu litu z lekami przeciwdepresyjnymi. Poprawę przynieść może obniżenie dawki węglanu litu lub podanie środków blokujących beta-receptory (np. propranolol 20-60 mg).

Pojawienie się innych *objawów ze strony układu nerwowego*, jak ataksja, dyzartria, oczopląs, akatyzja, objawy pozapiramidowe - traktować należy jako powikłanie kuracji. Świadczą one o toksycznym działaniu litu na ośrodkowy układ nerwowy i mogą być początkiem pełnego zespołu zatrucia litem. Wymagają przerwania terapii. Objawy neurotoksyczne występują zwykle przy przedawkowaniu litu, ale mogą zdarzyć się także przy "terapeutycznym" stężeniu w surowicy. Sprzyja im kojarzenie litu z neuroleptykami, alkoholem, współistnienie organicznego uszkodzenia mózgu.

Większość chorych przyjmujących lit odczuwa zwiększone pragnienie związane z *wydalaniem zwiększonej ilości mało zagęszczonego moczu*. Dzieje się tak, ponieważ lit blokuje działania hormonu antydiuretycznego w kanałkach nerkowych. Opisywano rzadkie przypadki moczoówki prostej związanej z podawaniem litu.

W latach 70-tych pojawiły się prace o zmianach morfologicznych w nerkach u chorych przewlekłe leczonych litem. Zmianom tym nie towarzyszyły kliniczne objawy niewydolności nerek. Zachodziło podejrzenie, że sole litu po-

dawane przewlekłe mają działanie nefrotoksyczne. Od tego czasu przeprowadzono liczne badania morfologiczne i czynnościowe nerek (planowane w sposób retrospektywny i prospektywny). Dyskutowano o wysokości dawek i częstości ich podawania usiłując wypracować model leczenia oszczędzający nerki. Wyniki badań okazały się nie w pełni zgodne. Ostatecznie jednak podsumowując je (obejmują 1450 chorych i analizę 132 biopsji nerek) można stwierdzić, że u chorych przewlekłe leczonych litem filtracja kłębkowa nie ulega zmianie, obniżenie zdolności zagęszczania moczu jest na ogół czynnościowe i mija po odstawieniu leku. Obserwowane u niektórych chorych zmiany morfologiczne w mięszu nerki są niespecyficzne i nie mają bezpośredniego związku z prowadzoną kuracją (17, 19).

*Zapis ekg* wielu osób leczonych litem cechują zmiany w okresie repolaryzacji opisywane zwykle jako niespecyficzne zmiany odcinka ST-T. O ile zmianom tym nie towarzyszą żadne dolegliwości, nie wymagają działania terapeutycznego. U nielicznych osób obserwowano toksyczne działanie litu na serce objawiające się dysfunkcją węzła zatokowego lub zaburzeniami przewodnictwa. Powikłania te dotyczyły osób w różnym wieku, bez poprzednio stwierdzanych chorób serca, krótko przyjmujących lit.

Lit hamuje wydzielanie hormonu tarczycy i spowodować może objawy *niedoczynności tarczycy* (ok. 3% leczonych) oraz *wole* (ok. 3,5%). Powikłanie to nie zawsze musi prowadzić do przerwania kuracji, można ją u niektórych chorych kontynuować podając jednocześnie hormony tarczycy.

Nie udokumentowano dotychczas powikłań spowodowanych *wpływem litu na inne gruczoły wydzielania wewnętrznego*, podejrzewa się jednak, że może wywierać wpływ na ich funkcję (6). We krwi osób leczonych litem stwierdza się podwyższenie poziomu wapnia i magnezu, obserwowano też objawy nadczynności przytarczyc. U chorych na cukrzycę lit może zmniejszać zapotrzebowanie na insulinę i tolerancję cukru. Z wpływem na przemianę węglowoda-

nów wiążą niektórzy autorzy wzrost masy ciała występujących u części chorych w pierwszym okresie leczenia. U niektórych pacjentów pojawiają się obrzęki, których nie można wiązać z niewydolnością krążenia, chorobą nerek, niedoczynnością tarczycy ani dysproteinemią. Mogą być spowodowane wpływem litu na wydzielanie aldosteronu i stanowią wskazanie do zastosowania leków odwadniających.

*Zwiększenie liczby krwinek białych we krwi* (do 20 tys. w mm) spowodowane stymulującym działaniem litu na szpik jest uważane za objaw uboczny. W ostatnich latach opisano 2 przypadki białaczki szpikowej u chorych leczonych litem (17).

*Zmiany skórne* mogą mieć postać wysypek alergicznych, wyprysków trądzika. W przebiegu kuracji litem mogą też ujawniać się lub nasilać objawy łuszczycy.

Badania nad *wpływem litu na sprawność psychiczną*, szybkość reakcji, zdolność zapamiętywania nie przyniosły jednoznacznych wyników. Niektórzy autorzy obserwowali niewielkie osłabienie uwagi, pamięci i wydłużenie czasu reakcji, które przemijały po odstawieniu leku. Pewna liczba chorych z zaburzeniami afektywnymi leczonych litem skarży się na upośledzenie pamięci, ale u większości pacjentów lek ten nie daje objawów spowolnienia, senności i zmniejszonej sprawności intelektualnej. U tych osób przyjmowanie litu nie wyklucza możliwości prowadzenia samochodu (15).

Niektórzy mężczyźni skarżą się na *obniżenie potencji* w czasie przyjmowania litu.

W przypadku leczenia profilaktycznego ważnym problemem staje się ocena toksyczności litu przy stałym, wieloletnim jego stosowaniu. Z obserwacji klinicznych wynika, że najczęściej objawów ubocznych i powikłań występuje w początkowym okresie leczenia. Przewlekłe podawanie soli litu nie zwiększa ryzyka wystąpienia objawów toksycznych. Śmiertelność wśród chorych leczonych litem jest co prawda większa niż w populacji ogólnej, ale nie odbiega od stwierdzanej w populacji osób z chorobami afektywnymi (10).

## Zatrucie litem

Objawy zatrucia występują przy przedawkowaniu litu, gdy *stężenie jonu w surowicy przekracza 1,6 mmol/l*. Do sytuacji takiej dochodzi przy przyjęciu zbyt dużej dawki leku (cel samobójczy lub przedawkowanie w czasie niekontrolowanej kuracji) lub przy upośledzeniu eliminacji litu z ustroju, co może mieć miejsce w niewydolności nerek, niewydolności krążenia, w stanach odwodnienia i nadmiernej utraty sodu.

Objawy zatrucia narastają stopniowo. Początkowo są to gromadnie występujące nasilone objawy uboczne, takie jak senność, niezdolność do ruchów, drżenie i uczucie osłabienia mięśni, zaburzenia artykulacji mowy, wymioty, biegunka, nadmierne pragnienie. Wkrótce dołączają się zaburzenia świadomości od nadmiernej senności do śpiączki, niekiedy wystąpić może stan splątania. Pojawiają się też objawy neurologiczne: wzmożenie napięcia mięśniowego, wygórowanie odruchów, odruchy patologiczne, mioklonie, napady drgawkowe. U części chorych występują objawy niewydolności nerek, rzadziej niewydolności krążenia i zaburzenia rytmu serca.

Leczenie tych stanów polega na natychmiastowym odstawieniu litu i przyspieszeniu jego eliminacji z ustroju. Osiągnąć to można przy pomocy wlewów dożylnych fizjologicznego roztworu chlorku sodu, zwiększenia przesączania kłębkowego (stosowanie aminofiliny) i hamowanie wchłaniania zwrotnego w kanalikach nerkowych na drodze diurezy osmotycznej (podanie mannitolu, mocznika). Leki moczopędne nie przyspieszają wydalania litu.

## LEKI PRZECIWDRGAWKOWE

Około 40% chorych nie reaguje poprawą na przewlekłe podawanie soli litu. Inni z powodu schorzeń somatycznych lub złej tolerancji nie mogą tych soli przyjmować. Alternatywną metodą leczenia stanowią niektóre leki przeciwdrgawkowe (2, 20). Efekt normotymiczny tych leków wiązany jest z działaniem na receptor GABA-ergiczny.

## Karbamazepina

Najszerze zastosowanie znalazła dotychczas karbamazepina (KBZ). Badania nad stosowaniem KBZ w chorobach afektywnych prowadzone były początkowo w Japonii i Stanach Zjednoczonych (Narodowy Instytut Zdrowia, Bethesda), potem podjęte zostały również przez inne ośrodki. Badania kliniczne potwierdziły, że KBZ wykazuje działania lecznicze w zespołach maniакаlnych, zapobiega nawrotom faz maniакаlnych i w nieco mniejszym stopniu faz depresyjnych. Działanie przeciwdepresyjne KBZ jest słabsze i gorzej udokumentowane. Z zestawienia szeregu badań obejmujących około 500 chorych wynika, że ok. 65% reaguje poprawą na przewlekłe podawanie KBZ (11). Poprawa pojawia się szybko, już w pierwszych tygodniach podawania leku.

KBZ stosowano najczęściej u chorych nie reagujących na sole litu. Podkreśla się skuteczność tego leku u osób z ciężkim przebiegiem choroby, częstymi, naprzemiennie występującymi fazami i nietypowymi zespołami maniакаlnymi. Dawki stosowane w różnych ośrodkach dochodziły do 1600, a nawet 2000 mg na dobę. Często jednak dobre efekty osiągnęto przy dawkach mniejszych 400-600 mg na dobę. Stężenie KBZ we krwi wynosiło 5-12  $\mu\text{mol/l}$ . Zdaniem większości autorów kuracje nie wymagają monitorowania, poziom leku nie ma istotnego znaczenia dla ustalenia dawki terapeutycznej, ustala się ją indywidualnie, biorąc pod uwagę efekt kliniczny i tolerancję leku. Stopniowe, powolne podnoszenie dawki zmniejsza liczbę i nasilenie objawów ubocznych.

Objawy uboczne występują u ponad 20% leczonych i u znacznej ich części są przyczyną przerwania kuracji. Najczęściej są to zawroty głowy, niezdolność do ruchów, uczucie sennaści, zmęczenia i nudności. U około 2% leczonych występują zmiany skórne w postaci rumienia lub swędzącej wysypki. Opisywano też poważne powikłania kuracji w postaci zapalenia skóry, zmian typu lupus erytematodes, zespołu Stevensa-Johnsona. Zmiany skórne mogą po-

przedzać wystąpienie powikłań hematologicznych i są wskazaniem do przerwania leczenia KBZ.

U większości chorych leczonych KBZ stwierdza się niewielkie obniżenie liczby krwinek białych, rzadziej krwinek czerwonych i płytek krwi, u części – dochodzi do leukopenii. Znane są ciężkie powikłania hematologiczne w postaci agranulocytozy i anemii aplastycznej. W czasie leczenia KBZ konieczne są więc częste kontrolne badania morfologii krwi, zwłaszcza w pierwszych tygodniach kuracji. Spadek liczby krwinek białych poniżej 3000 w  $\text{mm}^3$  wymaga przerwania.

Z innych rzadkich powikłań wymienić trzeba zatrucie wodne z hiponatremią, ostre zapalenie wątroby, zaburzenia przewodnictwa w mięśniu sercowym.

Mimo opisanych powikłań przewlekłe podawanie karbamazepiny uważane jest za metodę bezpieczną, stosowaną od szeregu lat w leczeniu padaczki. Ciężkie powikłania hematologiczne występują rzadko, zwykle w początkowym okresie leczenia (4) i związane są prawdopodobnie z osobniczą nadwrażliwością na lek.

Stwierdzone objawy uboczne występują częściej przy większych stężeniach KBZ we krwi. Podawanie niektórych leków może prowadzić do podwyższenia poziomu KBZ. Należą do nich izoniazyd, erytromycyna, troleandomycyna, cymetydyna, propoxyphen, amid kwasu nikotynowego, wiloksazylna (14).

KBZ nie należy podawać w czasie ciąży, zwiększa się bowiem ryzyko wystąpienia wad rozwojowych. Opisywane wady dotyczyły głównie twarzoczaszki i palców (5).

Zatrucie KBZ opisywano po przyjęciu dawki 5-20 g. W obrazie klinicznym zatrucia dominują objawy neurologiczne, zaburzenia świadomości o różnym nasileniu, zdarzają się stany nagłego, bezładnego pobudzenia i napady drgawkowe. Z innych objawów obserwowano: zaburzenia przewodnictwa w mięśniu sercowym, ostre uszkodzenie wątroby oraz zaburzenia elektrolitowe z hiponatremią (22).

### Pochodne kwasu walproinowego

Od kilku lat podjęto próby stosowania pochodnych kwasu walproinowego w leczeniu zespołu maniakalnego i zapobieganiu nawrotom choroby afektywnej (7). Poprawę uzyskiwano u około 55% chorych (2). Zachęcające były również wyniki leczenia chorych z psychozą schizoafektywną.

Lek ten w postaci amidu lub soli sodowej stosowany był doustnie w dawkach 900-1800 mg. Najczęściej spotykane objawy uboczne to zaburzenia żołądkowo-jelitowe, drżenie mięśniowe, wypadanie włosów, zmiany w składzie białek krwi. Powikłania w przebiegu leczenia pochodnymi kwasu walproinowego wynikają głównie z toksycznego działania na wątrobę i uszkodzenia układu krzepnięcia krwi. Kuracja wymaga więc kontroli białek, prób wątrobowych i krzepliwości krwi (12).

### Klonazepam

Kolejnym lekiem przeciwdrgawkowym stosowanym w zapobieganiu nawrotom choroby afektywnej jest klonazepam. Stosowany jest w dawce 1,5-8 mg dziennie. Badań potwierdzających działanie profilaktyczne tego leku jest niewiele. Niektórzy autorzy sądzą, że klonazepam nie nadaje się do przewlekłego stosowania, ponieważ wykazuje właściwości uzależniające (12).

### Kojarzenie leków przeciwdrgawkowych i soli litu

U niektórych chorych kojarzenie litu z lekami przeciwdrgawkowymi przynosi bardzo dobre efekty lecznicze. Istotną poprawę obserwowano u pacjentów, którzy nie reagowali na każdy z leków stosowany oddzielnie (12). Szczególnie wartościowe u niektórych chorych jest łącznie stosowanie litu z KBZ. Zwiększa ono wprawdzie prawdopodobieństwo wystąpienia objawów neurotoksycznych, ale przeciwstawne działanie obu leków na układ białokrwinkowy i wchłanianie zwrotne wody w kanalikach nerkowych może zapobiegać innym powikłaniom.

### LEKI PRZECIWDEPRESYJNE

Nie ma jednolitych poglądów na temat stosowania leków przeciwdepresyjnych w celu zapobiegania nawrotom choroby. W CHAD postępowanie takie może niekorzystnie wpływać na przebieg zwiększając częstość występowania zespołów maniakalnych i przyczyniać się do powstawania zjawiska rapid cycling (24). Większe zainteresowania budzą próby przewlekłego stosowania leków w CHAJ (1, 21). Używano do tego celu m.in. mianseryny i maprotyliny, badania Coopena dowiodły jednak, że środki te nie są skuteczniejsze od litu. Większość doniesień pozytywnie oceniających długotrwałe leczenie lekami przeciwdepresyjnymi dotyczy krótkich, kilku czy kilkunastomiesięcznych okresów leczenia i stanowi raczej ocenę działania podtrzymującego niż profilaktycznego. Wielu autorów wyraża jednak pogląd, że w CHAJ przewlekłe 2-3 letnie podawanie leków przeciwdepresyjnych jest najwłaściwszą metodą postępowania (1), inni uważają, że jest to metoda alternatywna w stosunku do litu (21).

### NEUROLEPTYKI

Przewlekłe przyjmowanie neuroleptyków jest na ogół gorzej tolerowane przez chorych niż węglan litu. Prowadzić może do wystąpienia późnych dyskinez. Neuroleptyki w celu profilaktycznym są niekiedy stosowane u osób z przewagą faz maniakalnych. Zalecane są również w leczeniu CHAD o przebiegu naprzemiennym, z częstymi zmianami faz (11). W takich przypadkach z dobrym efektem stosowano neuroleptyki w formie depot (haloperidol decanoate) (7).

### PIŚMIENICTWO

1. Cooper A.J., Psychiatr. J. Univ. Ottawa, 1988, 13, 144-148.
2. Greist J.M., Clin. Pharmacol., 1990, 5 15-26.
3. Hart R.G., Fastan J.D., Ann. Neurol., 1982, 11, 309-312.
4. Joffe R.T., Post R.M., Roy-Byron P.P., Unde T.W., Am. J. Psychiatr., 1985, 142, 1196-1199.
5. Jones K.L., Lacro R.V., Johnson B.A., Adams J., New England J. Med., 1989, 320, 1661-1666.
6. Jonson F.N. (red.), Handbook of Lithium Therapy, MTP Press Lancaster 1980.

7. Lowe M.R., Batchelor D.H., *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 1986, 1, suppl. 1, 53-62.
8. Kłosiewicz L., *Psychiatr. Pol.*, 1985, 19, 23-29.
9. Mander A.J., *Brit. J. Psychiat.*, 1986, 149, 498-501
10. Norton B., Whalley L.J., *Brit. J. Psychiat.*, 1984, 145, 277-282.
11. Post R.M., *J.Clin.Psychiat.*, 1990, 51, suppl. 8, 9-16.
12. Prien R.F., Glenberg A.J. *Am. J. Psychiat.*, 1989, 146, 840-848.
13. Pużyński S., Rybakowski J. *Sole litu*, w: *Psychofarmakologia Doświadczalna i Kliniczna* (red. W. Kostowski, S. Pużyński), PZWL, Warszawa, 1986.
14. Rybakowski J., Pużyński S. *Leki stosowane w profilaktyce chorób afektywnych*, w: *Psychiatria* (red. S. Dąbrowski, J. Jaroszyński, S. Pużyński), PZWL, Warszawa, 1989.
15. Schou M. *Lithium Treatment of Manic-Depressive Illness. A practical Guide*. Karger, Basel, 1983.
16. Schou M., *Acta Psychiat. Scand.*, 1984, 70, 594-602.
17. Schou M. *Lithium*, w: *Side Effects of Drugs, Annual 9*, (red. M. N. Dukes), 1985.
18. Schou M. *Clin. Pharmacokinet.*, 1988, 15, 283-286.
19. Schou M. *J. Psychiat. Res.*, 1988, 22, 287-296.
20. Schulz S.C. *Psychopharmacol. Bull.*, 1990, 26, 25-35.
21. Shaw D.M., *Drugs*, 1988, 249-255.
22. Thiels G., *Pharmacopsychiat.*, 1987, 20, 138-141.
23. Weaver D.F., Camfield P., Fraser A., *Neurology*, 1988, 38, 755-759.
24. Wehr T.A., Goodwin F.K., *Psychopharmacol. Bull.*, 1987, 23, 61-65.

*Adres: Dr Maria Beręsewicz, II Klinika Psychiatryczna IPiN,  
Al. Sobieskiego 1/9, 02-957 Warszawa*