

Praca oryginalna

Original paper

© 2014 Instytut Psychiatrii i Neurologii. Wszelkie prawa zastrzeżone.

SEBASTIAN KLIWICKI, MARIA CHŁOPOCKA-WOŹNIAK, EWA RUDNICKA, JANUSZ RYBAKOWSKI

Skuteczność długoterminowego stosowania litu w chorobie afektywnej dwubiegunowej

Efficacy of long-term lithium-treatment in bipolar disorder

Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

STRESZCZENIE

Cel pracy. Celem pracy była ocena skuteczności długotrwałego stosowania litu w dużej grupie pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową (CHAD) oraz określenie czynników związanych z tą skutecznością.

Materiał i metody. Badaniem objęto 111 pacjentów (76 kobiet, 35 mężczyzn) w wieku 34–85 lat (średnio 61 lat) leczonych litem przez okres 5–39 lat (średnio 18 lat). Ocena skuteczności litu została przeprowadzona za pomocą trzystopniowej skali wyróżniającej *excellent responders* (ER), *partial responders* (PR) i *non-responders* (NR) oraz tzw. skali Alda oceniającej skuteczność profilaktyki litem w skali 0–10. Analizowano również czynniki kliniczne mogące mieć związek ze skutecznością, takie jak wiek zachorowania, biegunowość pierwszego epizodu, wiek wystąpienia fazy podwyższonego i obniżonego nastroju, liczba epizodów afektywnych przed włączeniem litu, długość choroby przed włączeniem litu, typ choroby (CHAD I i II), obciążenie genetyczne chorobą afektywną, przyjmowanie litu w rodzinie, współwystępowanie zaburzeń lękowych, zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych, zespołu stresu pourazowego, uzależnienia od alkoholu, uzależnienia od leków, występowania prób samobójczych przed rozpoczęciem podawania litu oraz długości leczenia litem.

Wyniki. W badanej grupie 27% pacjentów spełniało kryteria ER, 63% – PR i 10% – NR. Średnia punktacja w skali Alda wynosiła $6,6 \pm 2,5$. Lepszy wynik profilaktyki litem uzyskano u osób z późniejszym początkiem choroby, bez obciążenia genetycznego chorobą afektywną, posiadających w rodzinie osoby zażywające lit, u kobiet ze współwystępowaniem zaburzeń lękowych oraz u mężczyzn nie nadużywających alkoholu.

Wnioski. U ok. 30% pacjentów w trakcie długotrwałego stosowania litu nie dochodzi do nawrotów choroby niezależnie od długości jego stosowania. W badaniu wyodrębniono również szereg czynników związanych ze skutecznością stosowania litu.

ABSTRACT

Objectives. The aim of the study was to investigate the efficacy of long-term lithium administration in a large group of patients with bipolar disorder (BP) and to define factors associated with the efficacy of lithium treatment.

Material and methods. The study included 111 patients (76 women, 35 men), aged 34–85 (mean age 61 years) receiving lithium for 5–39 years (mean length 18 years). Lithium efficacy was assessed using a three-step scale identifying Excellent Responders (ER), Partial Responders (PR) and Non-Responders (NR), as well as the Alda Scale rating lithium efficacy within the range of 0–10. Various clinical factors that can be linked with lithium efficacy were also analysed, including age at onset of the illness, polarity of the first episode, age at the first occurrence of elevated or depressed mood, number of affective episodes preceding lithium treatment, duration of the illness prior to lithium treatment, type of BP (I or II), family history of affective illness, comorbidity of anxiety disorder, obsessive-compulsive disorder, post-traumatic stress disorder, alcohol and medication abuse/dependence, suicide attempts preceding lithium therapy and the duration of lithium treatment.

Results. Among the patients studied, 27% met the criteria for ER, 63% for PR and 10% for NR. The mean score on the Alda scale was 6.6 ± 2.5 . A better effect of lithium prophylaxis was shown in patients with a later onset of the illness,

without a family history of affective illness, having family members who receive lithium, in women with comorbid anxiety disorder and in men without alcohol abuse/dependence.

Conclusions. There are no recurrences of BP in about 30% of patients in long-term lithium treatment, independently of the duration of lithium administration. Also, in the present study, several other factors were identified connected with lithium efficacy.

Słowa kluczowe: choroba afektywna dwubiegunowa, lit, leczenie długoterminowe

Key words: bipolar affective illness, lithium, long-term treatment

WSTĘP

W 1963 roku brytyjski psychiatra Geoffrey Hartigan przedstawił swoje obserwacje dotyczące przewlekłego stosowania litu przez trzy lata u siedmiu pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową (CHAD) i u ośmiu z depresją nawracającą (Hartigan 1963). W badaniach Hartigana sześciu pacjentów z obu grup nie miało nawrotów w trakcie leczenia litem. Rok później podobne obserwacje opisał duński psychiatra Paul Christian Baastrup, obserwując 88 pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową o częstych zmianach faz w szpitalu psychiatrycznym w Glostrup (Baastrup 1964). Badacz ten wykazał w czasie 6-letniej obserwacji statystycznie istotne zmniejszenie się częstotliwości powtarzania faz w czasie leczenia. Ponadto w przypadku występowania faz chorobowych nasilenie ich było zdecydowanie mniejsze niż przed leczeniem (Baastrup i Schou 1967).

W latach 1970–1973 opublikowano wyniki ośmiu kontrolowanych badań skuteczności profilaktycznej litu z zastosowaniem placebo przeprowadzonych w Wielkiej Brytanii, Danii oraz Stanach Zjednoczonych. Porównywano przebieg choroby afektywnej w grupie osób, którym zamiast litu podawano placebo z grupą kontynuującą leczenie litem. Analiza tych badań, obejmujących niemal 800 pacjentów, wykazała, że w grupie osób kontynuujących terapię litem nawroty choroby były istotnie rzadsze (średnio o 30%) niż w grupie z placebo (średnio 70%) (Schou i Thompsen 1976).

Pierwsze doniesienie polskich badaczy na temat zastosowania oraz profilaktycznego działania soli litu opublikowano w „Psychiatrii Polskiej” w 1971 roku. Dotyczyło ono stosowania węglanu litu przez psychiatrów z ośrodka warszawskiego u pacjentów Szpitala Nowowiejskiego oraz pacjentów Przyklinicznej Przychodni Zdrowia Psychicznego w Warszawie. Badania te obejmowały 18 pacjentów, którym podawano lit w dawce od 500 do 1250 mg/dobę, tak by uzyskać poziom około 0,6 mEq/l w surowicy krwi. U wszystkich pacjentów przebieg choroby przed podaniem litu charakteryzował się częstymi nawro-

tami, a także częstymi hospitalizacjami. Okres podawania węglanu litu wynosił od 2 do 42 miesięcy. Cztery osoby z tej grupy zrezygnowały z leczenia. Analiza przebiegu choroby po wprowadzeniu węglanu litu potwierdziła doniesienia badaczy zagranicznych, sugerujących, że lek ten przyczynia się do zmniejszenia częstości nawrotów choroby, a także je skraca (Krzyżowski i wsp. 1971).

W roku 1980 ukazała się praca z udziałem grupy 61 pacjentów Kliniki Psychiatrii w Poznaniu, u których stosowano węglan litu średnio przez 5 lat. Zaobserwowano istotne zmniejszenie liczby nawrotów choroby pod wpływem litu (71%), zmniejszenie się o 72% liczby hospitalizacji oraz utrzymywanie się u 44% pacjentów stanu remisji (Rybakowski i wsp. 1980). Badanie to przeprowadzono przy pomocy metody zwierciadlanego odbicia (*mirror image*), porównując przebieg choroby w okresie stosowania litu z analogicznym okresem przed rozpoczęciem jego podawania.

Analizę długotrwałej kuracji węglanem litu (trwającej powyżej 10 lat) przeprowadzono w grupie 30 chorych leczonych w Poradni Przyklinicznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie. Stwierdzono zmniejszenie liczby nawrotów choroby u około 40% pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową po kilku latach skutecznego działania węglanu litu (Beręsewicz 1996).

W 1999 roku kanadyjski psychiatra Paul Grof wprowadził termin *excellent lithium responders* (ER) dla pacjentów wykazujących znakomitą reakcję na lit. U chorych takich nie dochodzi do nawrotów choroby podczas stosowania litu przez 10 lat lub dłużej. Wyszukał on przypuszczenie, że reakcja taka występuje u około 1/3 pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową (CHAD). Potwierdzeniem tych sugestii stały się wyniki opublikowanej w 2001 roku pracy pochodzącej z Kliniki Psychiatrii Dorosłych w Poznaniu. W pracy tej porównywano efekt profilaktyczny litu w grupie chorych, u których rozpoczęto kurację w latach 70. XX wieku z grupą chorych, w której wprowadzono lit w latach 80. Grupy te liczyły odpowiednio 60 i 49 pacjentów. Czas obserwacji wynosił 10 lat. Odsetek pacjentów z bardzo dobrą

reakcją na lit (bez nawrotów) w obu grupach był podobny (35% ER w grupie z lat 70. i 27% w grupie z lat 80.), zaś poziom litu w surowicy krwi był nieco większy w pierwszej grupie (Rybakowski i wsp. 2001).

Nivoli i wsp. (2010) dokonali metaanalizy badań dotyczących długotrwałego stosowania litu w celu profilaktyki nawrotów choroby afektywnej dwubiegunowej. Badacze przeanalizowali dostępne dane pochodzące z randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych (RCT) dotyczących długotrwałego leczenia litem. W sześciu RCT uczestniczyło 1561 pacjentów (dorosłych i dzieci) z podtypem I i II choroby afektywnej dwubiegunowej, z których 534 chorych zażywało lit. Analiza wykazała, że lit jest bardziej skuteczny niż placebo w zapobieganiu manii i hipomanii, a słabiej działa na epizody depresji. Skuteczność leczenia litem była podobna do efektów stosowania kwasu walproinowego. W zapobieganiu depresji lit był nieco mniej skuteczny niż lamotrygina i mniej skuteczny niż olanzapina w profilaktyce epizodów maniakalnych i mieszanych.

Od początku stosowania litu podejmowano próby wyodrębnienia czynników związanych z korzystnym profilaktycznym działaniem tego leku w chorobie afektywnej dwubiegunowej. W swej ostatniej pracy na temat *excellent lithium responders* Grof podaje, że chodzi tu o pacjentów, u których stwierdza się klasyczną formę choroby przebiegającą z umiarkowaną częstością epizodów i bezobjawowymi okresami remisji pomiędzy epizodami. U pacjentów tych zwykle nie stwierdza się chorób współistniejących (np. zaburzeń lękowych) (Grof 2010). Autor ten twierdzi również, że w rodzinach takich pacjentów częściej występują przypadki CHAD.

W roku 2005 Kleindienst i wsp. dokonali metaanalizy 42 badań klinicznych, w których badano czynniki związane ze skutecznością profilaktycznego stosowania litu. Pozwoliło to na wyodrębnienie pięciu takich czynników. Dobry efekt profilaktyki litem wykazano, gdy na początku choroby występowała sekwencja epizodów mania–depresja, a samo zachowanie występowało w późniejszym wieku. U osób wielokrotnie hospitalizowanych, z utrzymującymi się zaburzeniami o charakterze częstej zmiany faz (*rapid cycling*) oraz z sekwencją epizodów depresja–mania działanie profilaktyczne litu było gorsze. Autorzy opisali również sześć innych czynników mogących mieć wpływ na skuteczność profilaktyczną litu, takich jak: izolowane epizody choroby, wystąpienie chociaż jednej fazy choroby z objawami psychotycznymi, wysoka częstotliwość epizodów afektywnych, długa przerwa między pierwszym i kolejnym epizodem oraz współwystępowanie zaburzeń osobowości.

Celem niniejszej pracy była ocena ogólnej skuteczności litu w dużej grupie pacjentów z CHAD, otrzymujących lek długoterminowo w celach profilaktyki nawrotów choroby oraz określenie czynników wpływających na tę skuteczność.

METODYKA BADAŃ

1. Osoby badane

W badanej grupie znajdowało się 111 pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową (zgodnie z kryterium ICD-10 i DSM-IV) leczonych w Poradni Przyklinicznej Kliniki Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. W grupie tej było 76 kobiet i 35 mężczyzn. Średni wiek wynosił 61 lat (SD = 11 lat, rozpiętość 34–85 lat). Czas leczenia węglanem litu wynosił 18 ± 9 lat, rozpiętość 5–39 lat. Stężenie litu w surowicy krwi u tych pacjentów utrzymywało się w zakresie 0,5 i 0,8 mmol/l.

Dwudziestu trzech pacjentów (18 kobiet, 5 mężczyzn) zażywało lit przez okres 5–10 lat, a 54 (36 kobiet, 18 mężczyzn) przez 11–20 lat. W grupie osób zażywających lit w celach profilaktycznych powyżej 20 lat znalazło się 34 chorych, w tym 22 kobiety i 12 mężczyzn. W badanej grupie 30 pacjentów przyjmowało lit w monoterapii, natomiast u pozostałych leczenie skojarzone było z innymi lekami normotymicznymi, takimi jak kwas walproinowy, lamotrygina i karbamazepina.

Charakterystykę badanej grupy przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Wiek pacjentów oraz długość stosowania litu w grupie mężczyzn i kobiet

	Liczebność (n = 111)	Kobiety (n = 76)	Mężczyźni (n = 35)
Wiek (średnia ± SD)	61 ± 11 (34–85)	62,5 ± 11 (34–85)	57 ± 10,5 (35–78)
Długość stosowania litu (średnia ± SD)	18 ± 9 (5–39)	18 ± 9 (5–39)	19 ± 9 (5–38)
5–10 lat	23 (20,7%)	18 (23,6%)	5 (14,3%)
11–20 lat	54 (48,7%)	36 (47,5%)	18 (51,4%)
>20 lat	34 (30,6%)	22 (28,9%)	12 (34,3%)

2. Ocena skuteczności litu

a. Skala 3 kategorii

Jest to trzystopniowa skala oceny skuteczności profilaktycznej długoterminowego podawania soli

litu u pacjentów z CHAD. Chorych wykazujących bardzo dobrą reakcją na leczenie tym lekiem (brak epizodów afektywnych w trakcie pobierania litu) określono jako *excellent lithium responders* (ER). Pacjentów z częściową reakcją na leczenie litem (redukcja o 50% epizodów afektywnych w trakcie pobierania litu w porównaniu z liczbą epizodów przed pobieraniem węgla litu) nazwano *partial lithium responders* (PR). Grupę pacjentów ze słabą skutecznością lub jej brakiem (redukcja epizodów afektywnych o mniej niż 50% w trakcie pobierania litu w porównaniu z liczbą epizodów przed leczeniem) określono jako *lithium non-responders* (NR).

b. Skala Alda

Skala ta została opracowana przez badaczy kanadyjskich (Grof i wsp. 2002) i popularnie jest nazywana skalą Alda, ponieważ jeden z badaczy (Martin Alda) wniósł szczególny wkład w jej powstanie. Narzędzie to mierzy skuteczność profilaktycznego zażywania litu w skali dziesięciopunktowej. Analiza przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej u danego pacjenta opiera się na dwóch kryteriach: A i B. Różnica składowych A i B oddaje ostateczną ocenę stanu klinicznego w czasie zażywania litu. Kryterium A ocenia w skali od 0 do 10 asocjacje pomiędzy leczeniem a reakcją kliniczną. Kryterium B obejmuje 5 podskal od B₁ do B₅, z których każda oceniana jest w skali punktowej od 0 do 2 i obejmuje dodatkowe czynniki wpływające na efekty leczenia.

3. Ocena czynników związanych ze skutecznością litu

W pracy analizowano ogólną skuteczność litu oraz czynniki kliniczne mogące mieć na nią wpływ. Każdy z pacjentów poddany został indywidualnej ocenie przebiegu choroby, w której uwzględniono następujące czynniki: wiek zachorowania, biegunowość pierwszego epizodu, wiek wystąpienia fazy podwyższonego nastroju, wiek wystąpienia fazy obniżonego nastroju, liczbę epizodów afektywnych przed włączeniem litu, długość choroby przed leczeniem, typ choroby afektywnej dwubiegunowej (CHAD I, CHAD II), obciążenia dziedziczne chorobą afektywną, przyjmowanie litu w rodzinie, współwystępowanie zaburzeń lękowych, współwystępowanie zespołu natręctw (OCD), współwystępowanie zespołu stresu pourazowego (PTSD), uzależnienie od alkoholu, uzależnienie od leków, występowanie prób samobójczych, długość leczenia węglanem litu. Dla oceny całości stanu psychicznego i występowania towarzyszących objawów i zespołów chorobowych zastosowano standaryzowane na-

rzędzie w postaci kwestionariusza MINI (Sheehen i wsp. 1998).

4. Metodyka obliczeń statystycznych

Obliczenia statystyczne dotyczące zależności reakcji na leczenie litem od badanych czynników klinicznych przeprowadzono przy użyciu pakietu statystycznego STATISTICA for Windows wersja 10, Chi-kwadrat oraz testu Studenta. Dla analiz statystycznych przyjęto jako znaczący poziom istotności (p) mniejszy od 0,05.

Badanie uzyskało akceptację Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

WYNIKI

1. Ogólna skuteczność profilaktyczna litu

Skala 3 kategorii

ER: W grupie badanej zidentyfikowano 30 pacjentów z bardzo dobrą reakcją na leczenie węglanem litu. Sytuacja ta dotyczyła 30% kobiet i 20% mężczyzn.

PR: Siedemdziesięciu pacjentów wykazywało częściową reakcją na leczenie litem. Sytuacja ta dotyczyła 61% kobiet i 69% mężczyzn.

NR: W grupie badanej występowało 11 pacjentów ze słabą skutecznością lub brakiem reakcji na leczenie litem. Sytuacja ta dotyczyła 9% kobiet i 11% mężczyzn.

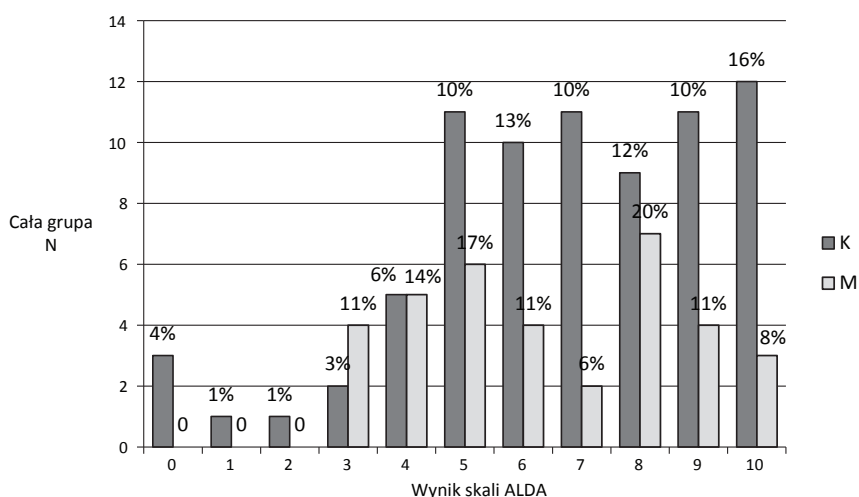
Skala Alda

Pacjenci w grupie badanej otrzymali średnio 6,6 ±2,5 punktu w skali Alda. Kobiety osiągnęły wynik 6,7 ±2,5, a mężczyźni 6,3 ±2,2 punktu. Największą liczbę punktów (10) otrzymało 15 chorych, co stanowi 13% grupy. Punktację 9–10 punktów otrzymało 30 pacjentów (27%), natomiast 7–8 punktów stwierdzono u 29 pacjentów (26%). Wynik końcowy w skali Alda w ilości 5–6 punktów otrzymało łącznie 31 pacjentów, co stanowi 28% badanej grupy. Pozostały zakres punktacji 0–4 był wynikiem łącznie 21 pacjentów (19% badanej grupy).

Wynik skali Alda w grupie kobiet wynosił średnio 6,7 ±2,6 punktu. Zdecydowana większość kobiet (84%) otrzymała punktację powyżej 5. Najwięcej kobiet (16%) uzyskało 10 punktów w skali ALDA.

Wynik skali Alda w grupie mężczyzn wynosił średnio 6,3 ±2,2 punktu. Spośród 35 mężczyzn 7 (20%) osiągnęło 8 punktów w skali Alda. Blisko połowa chorych osiągnęła punktację pomiędzy 3 a 5 punktów. Maksymalne 10 punktów przypadło na 3 (8%) chorych zaś u 4 wykazano 3 punkty w skali Alda.

Rozkład wyników skali ALDA z uwzględnieniem kobiet i mężczyzn przedstawiono na rycinie 1.



Rycina 1. Rozkład wyników skali Alda u 76 kobiet i 35 mężczyzn

2. Czynniki związane ze skutecznością litu

Skuteczność profilaktyczną litu mierzona w skali Alda w zależności od wieku zachorowania i przebiegu choroby przed włączeniem litu przedstawiono w tabeli 2.

Wykazano wyższą punktację w skali Alda u 42 osób, u których choroba rozpoczęła się po 34 roku życia (38%) w porównaniu z 69 osobami, u których choroba rozpoczęła się przed 34 rokiem życia (62%). Różnica ta nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej ($p = 0,095$). Najpóźniej na CHAD zachorowały osoby, które otrzymały 10 punktów w skali Alda.

U kobiet choroba częściej rozpoczynała się epizodem depresyjnym (59%), natomiast u mężczyzn maniakiem (57%). Postać pierwszego epizodu choroby nie miała wpływu na skuteczność litu.

W badanej grupie chorzy, u których pierwszy epizod manii wystąpił po 34 roku życia, mieli wyższy średni wynik reakcji na lit mierzonej skalą Alda w porównaniu z osobami, u których pierwszy taki epizod wystąpił przed 34 rokiem życia. Różnica ta nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej ($p = 0,08$). Wyższy wynik w skali Alda stwierdzono u kobiet, u których epizod depresyjny wystąpił po 35 roku życia w porównaniu z kobietami, u których taki

Tabela 2. Skuteczność profilaktyczna litu mierzona w skali Alda w zależności od wieku zachorowania i przebiegu choroby przed włączeniem litu

	SKALA ALDA		
	całość (n = 111)	kobiety (n = 76)	mężczyźni (n = 35)
Wiek zachorowania <34 r.ż.	6,3 ± 2,7	6,2 ± 2,9	6,4 ± 2,3
Wiek zachorowania >34 r.ż.	7,1 ± 1,9	7,3 ± 1,9	6,1 ± 2,1
Początek depresyjny	6,7 ± 2,5	6,6 ± 2,6	6,8 ± 2,2
Początek maniakiem	6,5 ± 2,5	6,9 ± 2,6	6,0 ± 2,2
Wiek wystąpienia manii ≤34 r.ż.	6,2 ± 2,8	6,1 ± 3,1	6,4 ± 2,5
Wiek wystąpienia manii >34 r.ż.	6,9 ± 2,2	7,1 ± 2,2	6,3 ± 1,9
Wiek wystąpienia depresji ≤35 r.ż.	6,3 ± 2,8	6,2 ± 2,9	6,5 ± 2,6
Wiek wystąpienia depresji >35 r.ż.	6,9 ± 1,9	7,4 ± 1,9*	6,2 ± 1,9
>4 epizody choroby przed litem	6,6 ± 2,5	6,6 ± 2,1	6,8 ± 3,3
≤4 epizody choroby przed litem	6,6 ± 2,5	6,7 ± 2,4	6,2 ± 2,5
≤8 lat przed litem	6,4 ± 2,6	6,3 ± 2,8	6,6 ± 2,5
>8 lat przed litem	6,9 ± 2,2	7,2 ± 2,3	6,0 ± 1,8

Do obliczeń statystycznych zastosowano test Studenta.

* Zależność istotna statystycznie $p = 0,015$.

epizod wystąpił przed 35 rokiem życia. Zależność ta była istotna statystycznie ($p = 0,015$).

W całej grupie pacjentów średnia liczba epizodów CHAD wynosiła 4 ± 2 . Nie zaobserwowano istotnych różnic w reakcji na lit mierzonej skalą Alda a ilością epizodów choroby przed włączeniem leku.

Zaobserwowano lepszą reakcję na lit mierzoną w skali Alda w grupie kobiet, u których lit włączono po ponad 8 latach od rozpoczęcia choroby w porównaniu z kobietami, u których leczenie rozpoczęto wcześniej. Różnica ta nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej ($p = 0,06$).

Skuteczność profilaktyczna litu mierzona w skali Alda w zależności od typu choroby, obciążenia dziedzicznego i rodzinnego przyjmowania litu została przedstawiona w tabeli 3.

Znamiennie wyższą punktację w skali Alda osiągnęły osoby z CHAD typu II w porównaniu z typem I. Różnica istotna dotyczyła również grupy kobiet.

W badanej grupie u 42 osób (38%) w rodzinie występowała choroba afektywna dwubiegunowa (u 36 typupierwszego i 6 typu drugiego). U osób z obciążeniem dziedzicznym chorobą afektywną wykazano istotnie gorszy efekt profilaktyczny litu mierzony skalą Alda. U 17 osób z badanej grupy (15%) przynajmniej jeden z członków rodziny zażywał węglan litu w celach profilaktycznych. W grupie tej odnotowano lepszy efekt profilaktyczny litu mierzony w skali Alda w porównaniu z pozostałymi osobami. W całej grupie różnica ta nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej ($p = 0,064$), natomiast stwierdzono ją w grupie mężczyzn.

Skuteczność profilaktyczną litu mierzoną w skali Alda w zależności od współwystępowania wybranych zaburzeń psychicznych, uzależnień oraz prób

samobójczych przed włączeniem litu przedstawiono w tabeli 4.

Kobiety ze współwystępującymi zaburzeniami lękowymi uzyskały więcej punktów w skali Alda (średnio 7,3) niż kobiety bez takich zaburzeń (średnio 6,3). Różnica ta jednak nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej ($p = 0,094$). Odwrotną zależność obserwowano u mężczyzn – średni wynik w skali Alda był równy 7,0 w grupie osób bez objawów lękowych w porównaniu ze średnim wynikiem 5,5 w grupie osób, u których występowały ww. zaburzenia. Różnica była istotna statystycznie ($p = 0,048$).

Wśród 17 osób cierpiących na zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne (OCD) znalazło się 8 kobiet (10,5%) i 9 mężczyzn (26%). Wyniki w skali Alda były nieco wyższe u kobiet bez OCD i u mężczyzn z zespołem obsesyjno-kompulsyjnym, nie osiągając jednak istotności statystycznej.

Zespół stresu pourazowego (PTSD) stwierdzono u 26% kobiet i 11% mężczyzn. Pacjenci z PTSD osiągnęli wyższą punktację w skali Alda niż bez takich zaburzeń, a zależność ta dotyczyła zarówno kobiet, jak i mężczyzn, nie osiągając poziomu istotności statystycznej.

Uzależnienie od alkoholu stwierdzono u 17% kobiet i 34% mężczyzn. W całej grupie pacjentów uzależnionych od alkoholu średni wynik w skali Alda był niższy w porównaniu ze średnią w grupie nieuzależnionej od alkoholu. W grupie mężczyzn uzależnionych od alkoholu średni wynik w skali Alda był wyraźnie niższy (5,4) w porównaniu z grupą pozostałych mężczyzn (6,8), nie osiągając poziomu istotności statystycznej ($p = 0,083$).

Uzależnienie od leków występowało u 44 chorych, w tym u 36% kobiet i 49% mężczyzn. Zaobserwowano

Tabela 3. Skuteczność profilaktyczna litu mierzona w skali Alda w zależności od typu choroby, obciążenia dziedzicznego i rodzinnego przyjmowania litu

	Skala Alda			
	Całość (n = 111)	kobiety (n = 76)		Mężczyźni (n = 35)
Typ choroby CHAD I	6,4 ± 2,6	6,4 ± 2,7		6,2 ± 2,4
Typ choroby CHAD II	7,2 ± 2,1*	7,3 ± 2,1*		6,6 ± 1,9
Obciążenie dziedziczne	5,8 ± 2,7	6,0 ± 2,8		5,5 ± 2,4
		CHAD I n = 25	CHAD II n = 4	CHAD I n = 11
Bez obciążeń dziedzicznych	7 ± 2,2*	7,2 ± 2,3		6,8 ± 2
Występowanie w rodzinie osób przyjmujących lit	7,6 ± 2	7,4 ± 1,9		7,8 ± 2,2
Nie występowanie w rodzinie osób przyjmujących lit	6,4 ± 2,5	6,6 ± 2,6		6,0 ± 2,1*

Do obliczeń statystycznych zastosowano test Studenta.

* Zależność istotna statystycznie $p \leq 0,05$.

Tabela 4. Skuteczność profilaktyczna litu mierzona w skali Alda w zależności od współwystępowania wybranych zaburzeń psychicznych, uzależnień oraz prób samobójczych przed włączeniem litu

	SKALA ALDA		
	całość (n = 111)	kobiety (n = 76)	mężczyźni (n = 35)
Zaburzenia lękowe	6,7 ± 2,2	7,3 ± 2	5,5 ± 2,1*
Bez zaburzeń lękowych	6,5 ± 2,7	6,3 ± 2,9	7,0 ± 2,2
Współwystępowanie OCD n = 17	6,6 ± 2,6	6,2 ± 3,2	6,9 ± 1,9
Bez współwystępujących OCD n = 94	6,6 ± 2,4	6,8 ± 2,5	6,1 ± 2,3
Współwystępowanie PTSD	7,3 ± 2,5	7,3 ± 2,5	7,25 ± 2,9
Bez współwystępowania PTSD	6,4 ± 2,4	6,5 ± 2,6	6,2 ± 2,2
Uzależnienie od alkoholu	5,9 ± 2,4	6,5 ± 2,6	5,4 ± 2,2
Bez uzależnienia od alkoholu	6,8 ± 2,5	6,8 ± 2,6	6,8 ± 2,2
Uzależnienie od leków	6,3 ± 2,7	6,5 ± 2,9	6,1 ± 2,3
Bez uzależnienia od leków	6,8 ± 2,3	6,9 ± 2,4	6,6 ± 2,2
Osoby z próbami samobójczymi przed litem	6,1 ± 2,6	6,0 ± 2,7	6,5 ± 2,6
Osoby bez prób samobójczych przed litem	6,8 ± 2,3	7,0 ± 2,5	6,3 ± 2,4

Do obliczeń statystycznych zastosowano test studenta.

* Zależność istotna statystycznie $p = 0,048$.

lepszy średni wynik w skali Alda w grupie osób nieuzależnionych, ale różnice te nie były istotne statystycznie.

W badanej grupie zaobserwowano lepszy efekt profilaktycznego działania węglanu litu u osób, u których nie występowały próby samobójcze przed włączeniem tego leku. W grupie kobiet, które nie miały incydentów suicydalnych przed włączeniem profilaktyki litem, zaobserwowano znacznie lepszy efekt wyrażony w średniej punktacji w skali Alda, choć różnica pomiędzy tą grupą pacjentek a grupą kobiet z próbami suicydalnymi nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej ($p = 0,07$). Wśród osób mających próby samobójcze żadna nie znajdowała się w NR.

OMÓWIENIE

Wieloletnie badania nad skutecznością profilaktycznego działania litu pozwoliły na wyodrębnienie grupy pacjentów, których życie całkowicie zmieniło się pod wpływem tego leku. Kanadyjski psychiatra Paul Grof, nazwał tę grupę *excellent lithium responders*. W jej skład wchodzi pacjenci, u których przez cały okres stosowania litu w monoterapii (10 lat i dłużej) nie występowały nawroty choroby. Grupa ta stanowi ok. 1/3 wszystkich chorych leczonych litem (Grof 1999). W obecnym badaniu u pacjentów otrzymujących lit przez średnio 18 lat kryteria ER spełniło 27%, w tym 30% kobiet i 20% mężczyzn.

Wyniki naszych badań wskazują, że średnio po 20 latach zażywania węglanu litu nadal co trzeci pacjent będzie wolny od objawów klinicznych. W badanej grupie 30% chorych osiągnęło punktację 9–10 w skali Alda, co oznaczało brak objawów choroby w okresie leczenia. Na ten stan składa się wiele czynników zarówno psychospołecznych, jak i biologicznych.

W badanej grupie późniejszy wiek wystąpienia pierwszego epizodu afektywnego skutkowało lepszą reakcją na włączenie profilaktyki litem, a najpóźniejszy wiek zachorowania stwierdzono w grupie osób z wynikiem 10 w skali Alda. Wśród osób, które zachorowały po 34 roku życia, nie znajdował się żaden pacjent z grupy NR. Potwierdza to dane, które przedstawili Kleindienst i wsp. (2005). Badacze ci na podstawie 10 badań obejmujących 1138 pacjentów wykazali wysoce statystyczną zależność między późniejszym wiekiem zachorowania i lepszym efektem profilaktycznym litu.

W badanej grupie u 60 osób CHAD rozpoczęła się epizodem depresji, a u 17 z nich wykazano bardzo dobrą reakcję na leczenie litem. Epizod podwyższonego nastroju stanowił początek choroby u 51 osób, spośród których 13 wykazywało się bardzo dobrą reakcją na profilaktykę litem. U kobiet wyraźnie częściej choroba rozpoczynała się epizodem depresyjnym, u mężczyzn zaś epizodem manii. Nasze badanie nie wykazało różnicy pomiędzy rodzajem pierwszego epizodu afektywnego (mania lub depresja) a reakcją na lit. Należy jednak wspo-

mnąć, że Maj i wsp. (1989) wykazali lepszy efekt profilaktyki przy sekwencji epizodów mania–depresja, co potwierdzili Kleindienst i wsp. (2005) na podstawie analizy siedmiu badań obejmujących łącznie 904 pacjentów.

Średni wiek wystąpienia fazy podwyższonego nastroju jako pierwszego epizodu CHAD wyniósł w badanej grupie 34 lata, natomiast w grupie pacjentów z bardzo dobrą reakcją na lit średnia ta wyniosła 37 lat. Osoby ze słabą reakcją na leczenie węglanem litu epizod podwyższonego nastroju miały średnio w wieku 28 lat. Zaobserwowano również lepszy wynik w skali Alda w grupie kobiet, u których epizod manii wystąpił po 34 roku życia.

Średni wiek wystąpienia epizodu depresyjnego jako początku choroby afektywnej dwubiegunowej wyniósł 34 lata. W badanej grupie zaobserwowano słabą reakcję na profilaktyczne stosowanie litu u pacjentów, u których znacznie wcześniej występowały fazy depresyjne. Średni wiek wystąpienia depresji w grupie NR wyniósł 26 lat. Lepsze wyniki odnotowano w grupie kobiet, u których epizod depresyjny wystąpił po 35 roku życia, w porównaniu z grupą kobiet, które zachorowały przed 35 rokiem życia.

W badanej grupie nie wykazano zależności między okresem od początku choroby do włączenia profilaktyki litem. Wyniki te nie potwierdzają prezentowanych w literaturze wniosków z badań Franchiniego i wsp. (1999) oraz Kettera i wsp. (2006), którzy uważają, że lepszy efekt profilaktyczny litu występuje u osób, u których leczenie rozpoczęto w krótkim czasie od rozpoczęcia choroby.

Chorobę afektywną dwubiegunową typu I rozpoznano u 79 osób w badanej grupie, natomiast u 32 stwierdzono typ II choroby. W naszym badaniu wykazano istotną statystycznie zależność pomiędzy lepszą reakcją na leczenie litem wyrażoną w skali Alda a typem II choroby afektywnej dwubiegunowej. Zależność tę odnotowano zarówno w stosunku do całej podgrupy, jak i do podgrupy kobiet z II typem CHAD. Zależność pomiędzy typem choroby afektywnej dwubiegunowej analizowali Kleindienst i wsp. (2005) na podstawie 8 badań obejmujących 1023 pacjentów, nie wykazując jednoznacznej zależności.

W naszej grupie osoby obciążone dziedzicznie chorobą afektywną charakteryzowały się gorszą reakcją na leczenie litem. Odnotowano istotnie lepszy statystycznie wynik w skali Alda u pacjentów nieobciążonych chorobą afektywną. Wyniki te są sprzeczne z badaniami Mendlewicza i wsp. (1973) oraz Maja i wsp. (1984). Badacze ci obserwowali odwrotną korelację. Wnioskowali oni, iż lepszy efekt terapeutyczny

występuje u osób z obciążeniem dziedzicznym CHAD w rodzinie.

W badanej grupie chorzy posiadający w rodzinie pacjentów zażywających węglan litu wykazywali lepszy efekt profilaktyczny. Prawdopodobnie decyzja o włączeniu litu w rodzinie mogła być oparta na obserwacji dobrej skuteczności tego środka u badanych pacjentów. Potwierdza to również opinię Grofa (2010), wskazująca, że dobrą reakcją na lit mogą wykazywać krewni w następnym pokoleniu.

Ciekawym wynikiem niniejszej pracy jest stwierdzenie odmiennej zależności pomiędzy skutecznością litu a współwystępowaniem zaburzeń lękowych u kobiet i u mężczyzn. Kobiety, u których występowały zaburzenia lękowe, lepiej reagowały na profilaktykę litem, natomiast w grupie mężczyzn z objawami lękowymi zaobserwowano istotnie gorszy efekt profilaktyki węglanem litu. Young i wsp. (1993), badając współwystępowanie zaburzeń lękowych w CHAD, nie wykazali zależności pomiędzy występowaniem powyższych objawów a reakcją na profilaktykę litem. Passmore i wsp. (2003) wykazali natomiast, na podstawie obserwacji 164 pacjentów z 21 rodzin, lepszy efekt profilaktyczny lamotryginy w porównaniu z litem u pacjentów z współistniejącymi zaburzeniami lękowymi.

Odwrotnie niż w wypadku innych zaburzeń lękowych, zaobserwowano, iż współwystępowanie OCD wiązało się z gorszym efektem profilaktycznym litu wyrażonym w skali Alda u kobiet, a lepszym u mężczyzn. Choć zależności te nie osiągały poziomu istotności statystycznej, może to wskazywać na odrębność OCD od innych zaburzeń lękowych, co zostało uwzględnione w ostatnim wydaniu DSM-5 (2013). W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono badań dotyczących zależności reakcji na lit i występowania zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych.

U 24 osób w badanej grupie stwierdzono cechy zespołu stresu pourazowego. Chorzy z takim rozpoznaniem wykazali się lepszą reakcją na lit mierzoną w skali Alda w porównaniu z grupą bez objawów zespołu stresu pourazowego, a podobna zależność występowała zarówno wśród mężczyzn, jak i kobiet. W piśmiennictwie nie ma badań dotyczących zależności między współwystępowaniem objawów PTSD a reakcją na leczenie litem.

O'Connell i wsp. (1991) wykazali, że uzależnienie od alkoholu oraz/lub innych substancji uzależniających nie sprzyja profilaktyce litem. W naszym badaniu blisko 30% pacjentów było uzależnionych od leków, przy czym dotyczyło to ponad połowy grupy pacjentów ze słabą reakcją na leczenie litem. Uzależnienie od alkoholu częściej dotyczyło mężczyzn, którzy cechowa-

li się również istotnie gorszym statystycznie efektem profilaktycznym litu. Kleindienst i wsp. (2005) analizowali wpływ uzależnienia od alkoholu i leków na leczenie litem na podstawie obserwacji 101 pacjentów, nie stwierdzając zależności pomiędzy współwystępowaniem uzależnienia od alkoholu i leków a efektem profilaktycznym stosowania litu.

Zaobserwowano lepszy efekt profilaktyczny mierzony w skali Alda w grupie osób, u których nie występowały próby samobójcze przed leczeniem litem w porównaniu z osobami, które miały takie próby. Po wprowadzeniu terapii litem u żadnego z badanych chorych nie obserwowano zachowań suicydalnych, co wiąże się z przeciwsamobójczym działaniem litu. Żadna z osób, które podejmowały próby samobójcze przed podjęciem kuracji litem, nie znajdowała się w grupie NR. Lit jest lekiem normotymicznym o najbardziej udokumentowanym działaniu na zachowania samobójcze, a efekt ten został ostatnio potwierdzony na podstawie metaanalizy, którą przeprowadzili Cipriani i wsp. (2013).

WNIOSKI

1. U ok. 30% pacjentów z CHAD w trakcie długotrwałego stosowania litu jako monoterapii nie dochodzi do nawrotów choroby niezależnie od długości leczenia.
2. Korzystny efekt litu wiąże się z późnym początkiem choroby, typem II CHAD, brakiem obciążenia dziedzicznego chorobą afektywną, pobieraniem litu przez krewnych, współwystępowaniem zaburzeń lękowych (u kobiet) i niewystępowaniem uzależnienia alkoholowego (u mężczyzn).

Praca nie była sponsorowana.

PIŚMIENNICTWO

1. Alda M, Cavazzoni P, Grof P. Treatment response to prophylactic lithium and family history of psychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 1999;15:45:1078.
2. Baastrup P. The use of lithium in manic depressive psychosis. *Copr Psych* 1964;5:398–408.
3. Baastrup PC, Schou M. Lithium as a prophylactic agent. Its effect against recurrent depressions and manic-depressive psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 1967;16:162–72.
4. Beręsewicz M. Wyniki długotrwałej (powyżej 10 lat) kuracji węglanem litu. *Psychiatr Pol* 1996;30:583–592.
5. Cade J. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust* 1949;2:349–352.
6. Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;346:1–13.
7. DSM-5. Fifth Edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Association. Washington; May 2013.
8. Franchini L, Zanardi B, Smeraldi E, Gasperani M. Early onset of lithium prophylaxis as a predictor of good longterm outcome. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1999; 249:227–230.
9. Grof P. Excellent lithium responders: people whose lives have been changed by lithium prophylaxis. In: Birch, NJ, Gallicchio, VS, Becker, RW (Eds), *Lithium: 50 Years of Psychopharmacology, New Perspectives in Biomedical and Clinical Research* 1999:36–51. Cheshire, Connecticut: Weidner Publishing Group.
10. Grof P. Sixty years of lithium responders. *Neuropsychobiology* 2010; 62: 8–16.
11. Hartigan G. The use of lithium salts in affective disorders. *Br J Psychiatry* 1963;109: 810–814.
12. Ketter TA, Houston JP, Adams DH, Risser RC, Meyers AL, Williamson DJ i wsp. Differential efficacy of olanzapine and lithium in preventing manic or mixed recurrence in patients with bipolar I disorder based on number of previous manic or mixed episodes. *J Clin Psychiatry* 2006;67:95–101.
13. Kleindienst N, Engel R, Greil W. Psychosocial and demographic factors associated with response to prophylactic lithium: a systematic review for bipolar disorders 2005;35:1685–94.
14. Kleindienst N, Engel R, Greil W. Which clinical factors predict response to prophylactic lithium? A systematic review for bipolar disorders. *Bipolar Disord* 2005;7:404–17.
15. Lange C. *Periodische Depressions zustände und ihre Pathogenese auf dem Boden der harnsauren Diathese*. Verlag von Leopold Voss, Hamburg und Leipzig 1896.
16. Krzyżowski J, Skaryszewska-Sawicka J, Marcjan K. Profilaktyczne działanie soli litu w psychozach afektywnych. *Psychiatr Pol* 1971;5:283–8.
17. Maj M, Del Vecchio M, Starace F, Pirozzi R, Kemali D. Prediction of affective psychoses response to lithium prophylaxis. The role of socio-demographic, clinical, psychological and biological variables. *Acta Psychiatr Scand* 1984;69:37–44.
18. Maj M, Pirozzi R, Starace F. Previous pattern of course of the illness as a predictor of response to lithium prophylaxis in bipolar patients. *J Affect Disord* 1989;17:237–241.
19. Mendlewicz J, Fieve RR, Stallone F. Relationship between the effectiveness of lithium therapy and family history. *Am J Psychiatry* 1973;130:1011–1013.
20. Nivoli AM, Murru A, Vieta E. Lithium: still a cornerstone in the long-term treatment in bipolar disorder? *Neuropsychobiology* 2010;62:27–35.
21. O'Connell RA, Mayo JA, Flatow L. Outcome of bipolar disorder on long-term treatment with lithium. *Br J Psychiatry* 1991;159:123–129.
22. Passmore MJ, Garnham J, Duffy A, MacDougall M, Murno A, Slaney C. Phenotypic spectra of bipolar disorder in responders to lithium versus lamotrigine. *Bipolar Disord* 2003-Apr;5:110–4.
23. Rybakowski J, Chłopocka-Woźniak M, Kapelski Z. Ocena kliniczna skuteczności profilaktycznej długotrwałego stosowania węglanu litu u chorych z endogennymi zespołami depresyjnymi. *Psychiatr Pol* 1980;14:357–61.
24. Rybakowski JK, Chłopocka-Woźniak M, Suwalska A. The prophylactic effect of long-term lithium administration in bipolar patients entering lithium treatment in the 1970s and 1980s. *BipolarDisord* 2001;3: 63.67.
25. Schou M. Biology and pharmacology of the lithium ion. *Pharmacol Rev* 1957;9 (1):17–58.
26. Schou M, Juel-Nielsen N, Stromgren E, Voldby H. The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts. *J NeurolNeurosurg Psychiatry* 1954;17 (4):250–60.
27. Schou M, Thompson K. Lithium prophylaxis of recurrent endogenous affective disorders. W: Johnson F.N. (red.). *Lithium Research and Therapy*. Academic Press, London 1976; 63.84.

28. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janays J, Weiller E, i wsp. The MINI-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J.Clin. Psychiatry* 1998;59:Suppl 20: 22–33, 34–57.
29. Young LT, Cooke RG, Robb JC, Levitt AJ, Joffe RT. Anxious and non-anxious bipolar disorder. *J Affect Disord* 1993; 29:49–52

Adres do korespondencji:
Sebastian Kliwicki
Klinika Psychiatrii Dorosłych
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań
tel. +48 698 007 302
e-mail: kliwicki@wp.pl
