

Praca oryginalna
Original paper

MACIEJ JANKOWSKI, KATARZYNA DRAGAN, ZENON JAKUBOWSKI, MIROŚLAWA SZCZEPAŃSKA-KONKEL

Analiza rozkładu wyników stężenia litu w surowicy krwi w zależności od wieku

The analysis of age-dependent distribution of lithium concentration

Zakład Terapii Monitorowanej i Farmakogenetyki, Katedra Analityki Klinicznej
Akademii Medycznej w Gdańsku

STRESZCZENIE

Warunkiem prowadzenia skutecznej terapii z zastosowaniem soli litu jest utrzymanie stężenia tego jonu w przedziale terapeutycznym. Zadanie to jest utrudnione, gdy dochodzi do zmiany właściwości farmakokinetycznych soli litu, np. u pacjentów w podeszłym wieku. Dlatego też, celem obecnej pracy była analiza rozkładu wyników oznaczeń stężenia litu w surowicy krwi w zależności od wieku pacjentów. Analizie poddano 532 wyniki oznaczania stężenia litu w surowicy krwi pochodzącej od 289 pacjentów z okresu trzech lat (2004-2006 r.). Wykazano, że 88% wszystkich wyników stężenia litu mieściło się w zakresie stężeń terapeutycznych, tj. 0,3-1,3 mmol/l, natomiast 10% wyników należało do zakresu stężeń subterapeutycznych a 2% do supratęrapeutycznych. Rozkład liczby wyników w zależności od stężenia przebiegał podobnie u kobiet i mężczyzn. Najwięcej oznaczeń stężenia litu w surowicy przeprowadzono u pacjentów w wieku 51-60 lat (127 wyników). W grupie tej stwierdzono też najwyższy odsetek wyników należących do zakresu stężeń subterapeutycznych. Pomiar stężenia litu w surowicy u poszczególnych pacjentów przeprowadzono jedno- (59% pacjentów) lub wielokrotnie. Stwierdzono, że przy wielokrotnym pomiarze stężenia litu w surowicy krwi procentowy udział wyników mieszczących się w zakresie terapeutycznym był wyższy o około 8% niż przy jednokrotnym pomiarze. Podsumowując, przeprowadzona analiza stężeń litu wskazuje, że u znacznej części pacjentów stężenie litu w surowicy znajduje się poza zakresem stężeń terapeutycznych a zwiększenie częstości oznaczeń stężenia litu może przyczynić się do zwiększenia efektywności terapii.

SUMMARY

Therapeutic drug monitoring (TDM) for lithium is supported on the basis of clearly defined therapeutic range. TDM is of particular importance in individuals whose pharmacokinetic behaviour is changing as the result of aging and maturation. The objective of our retrospective study was to evaluate possible association between the lithium concentration and patient age. The study sample was drawn from a data set of 289 patients who had serum lithium estimations between March 2004 and April 2006. 88% of 532 results were maintained at therapeutic range (0.3-1.3 mmol/l) and 10% results were lower than 0.3 mmol/l. There was no difference in the age-dependent distribution of results between females and males. The patients aged 51-60 years had the greatest percentages of results lower than 0.3 mmol/l. Most of the patients (59%) had only single serum lithium estimation. The increased numbers of serum lithium estimations was associated with greater percentages of lithium concentration at therapeutic range (91 vs. 83). The results of our analysis show the significant part of patients receiving lithium has serum lithium concentration below the therapeutic range. Regular monitoring of lithium serum concentration is likely to improve treatment adherence.

Słowa kluczowe: krew, lit, surowica, terapia monitorowana

Key words: blood, lithium, monitoring therapy, serum

WSTĘP

Sole litu są stosowane w profilaktyce afektywnych psychoz oraz leczeniu faz maniakalnych (4, 8). Postulowany obecnie molekularny mechanizm działania litu polega na hamowaniu aktywności fosfomonoesteraz (np. fosfatazy monofosforanu inozytolu), 3-kinazy syntazy glikogenu oraz na modyfikacji wewnątrzkomórkowego przekazywania informacji zależnego od cAMP lub neurotrofin (12). Po podaniu doustnym jony litu są szybko i niemal całkowicie wchłaniane z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie litu we krwi jest osiągane po 4 godzinach od podania *per os* (1, 18). Lit nie jest wiązany z białkami osocza a jego dystrybucja w płynach ustrojowych jest nierównomierna, np. zwiększoną akumulację stwierdza się w tarczycy (5). Objętość dystrybucji litu wynosi 0,5 L/kg – 1,2 L/kg i zmniejsza się wraz z wiekiem. Z organizmu człowieka lit jest usuwany głównie z moczem (w około 95%), z potem w 4-5%, a mniej niż 1% wydalany jest z kałem. Niedobór sodu w diecie lub odwodnienie organizmu prowadzą do zwiększonej reabsorpcji litu w cewkach nerkowych, a to z kolei do zwiększonego stężenia leku we krwi (3). Okres półtrwania litu wynosi 24 godziny i ulega zwiększeniu do 36 godzin u pacjentów w podeszłym wieku, a nawet do 40-50 godzin u pacjentów z upośledzoną funkcją nerek (2).

Do działań niepożądanych litu, jakie mogą wystąpić przy długotrwałej terapii należą: nudności, biegunka, zaburzenia koncentracji, zaburzenia funkcji nerek, arytmia, niedoczynność tarczycy, nadczynność przytarczyc, zmiany skórne oraz przyrost ciężaru ciała (2, 3).

Ze względu na wąski indeks terapeutyczny oraz istnienie szeregu czynników wpływających na wielkość stężenia litu we krwi, kontrola jego stężenia jest niezbędna do prowadzenia skutecznej terapii przy jednoczesnej minimalizacji występowania działań niepożądanych (10, 13). Dlatego też, celem obecnej pracy było wyodrębnienie grupy wiekowej pacjentów leczonych litem, u których stężenie litu we krwi najczęściej nie mieściło się w przedziale terapeutycznym. Uzyskane wyniki mogą przyczynić się do prowadzenia ściślejszej kontroli stężenia litu we krwi w określonej grupie wiekowej.

MATERIAŁ I METODY

Materiał badawczy stanowiły wyniki stężenia litu w surowicy krwi, pochodzące z komputerowej bazy danych Akademickiego Centrum Medycyny Laboratoryjnej, Szpitala Akademii Medycznej w Gdańsku

(AMG). Analizie poddano 532 wyniki oznaczeń stężenia litu w surowicy z okresu 10.03.2004 - 26.04.2006 r. Około 75% oznaczeń stężenia litu w surowicy krwi przeprowadzono u pacjentów ambulatoryjnych spoza AMG, a pozostałe 25% u pacjentów Kliniki Chorób Psychiczych i Zaburzeń Nerwicowych AMG i poradni przyklinicznej. Wyniki badań przeprowadzonych u pacjentów Kliniki Chorób Wewnętrznych i Ostrego Zatrucia AMG odrzucono. Poddane retrospektywnej analizie wyniki pochodziły od 289 pacjentów (181 kobiet i 108 mężczyzn) w wieku od 17 do 80 lat (tabela 1). Stężenie litu w surowicy krwi pobranej

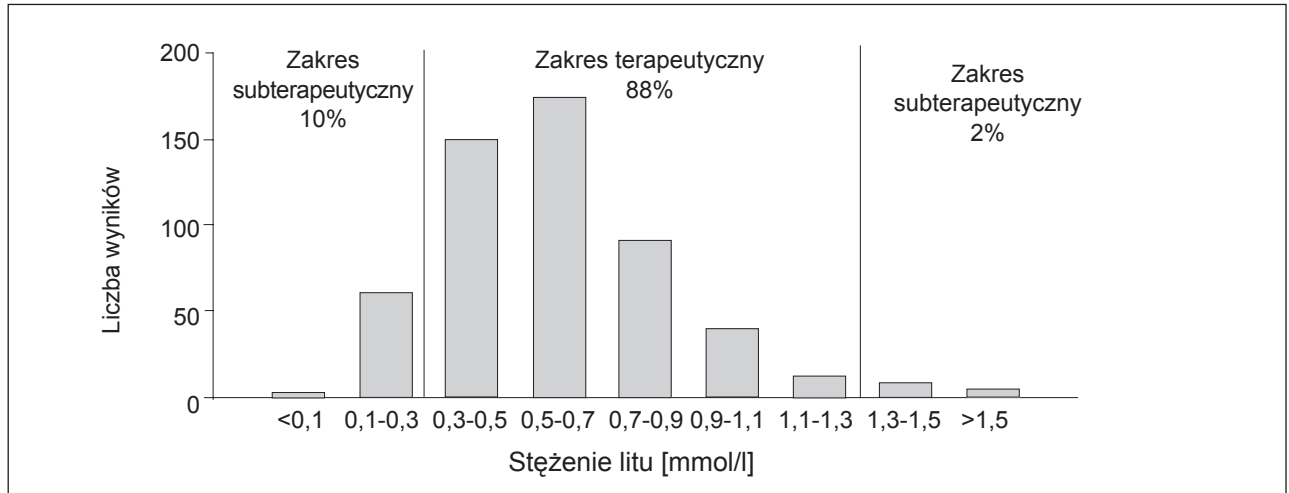
Tabela 1. Bezwzględna i względna liczba pacjentów (kobiet i mężczyzn) oraz wyników stężenia litu w surowicy

	Kobiety	Mężczyźni	Razem
Liczba pacjentów n, (%)	181 (63%)	108 (37%)	289 (100%)
Liczba wyników n, (%)	327 (62%)	205 (38%)	532 (100%)

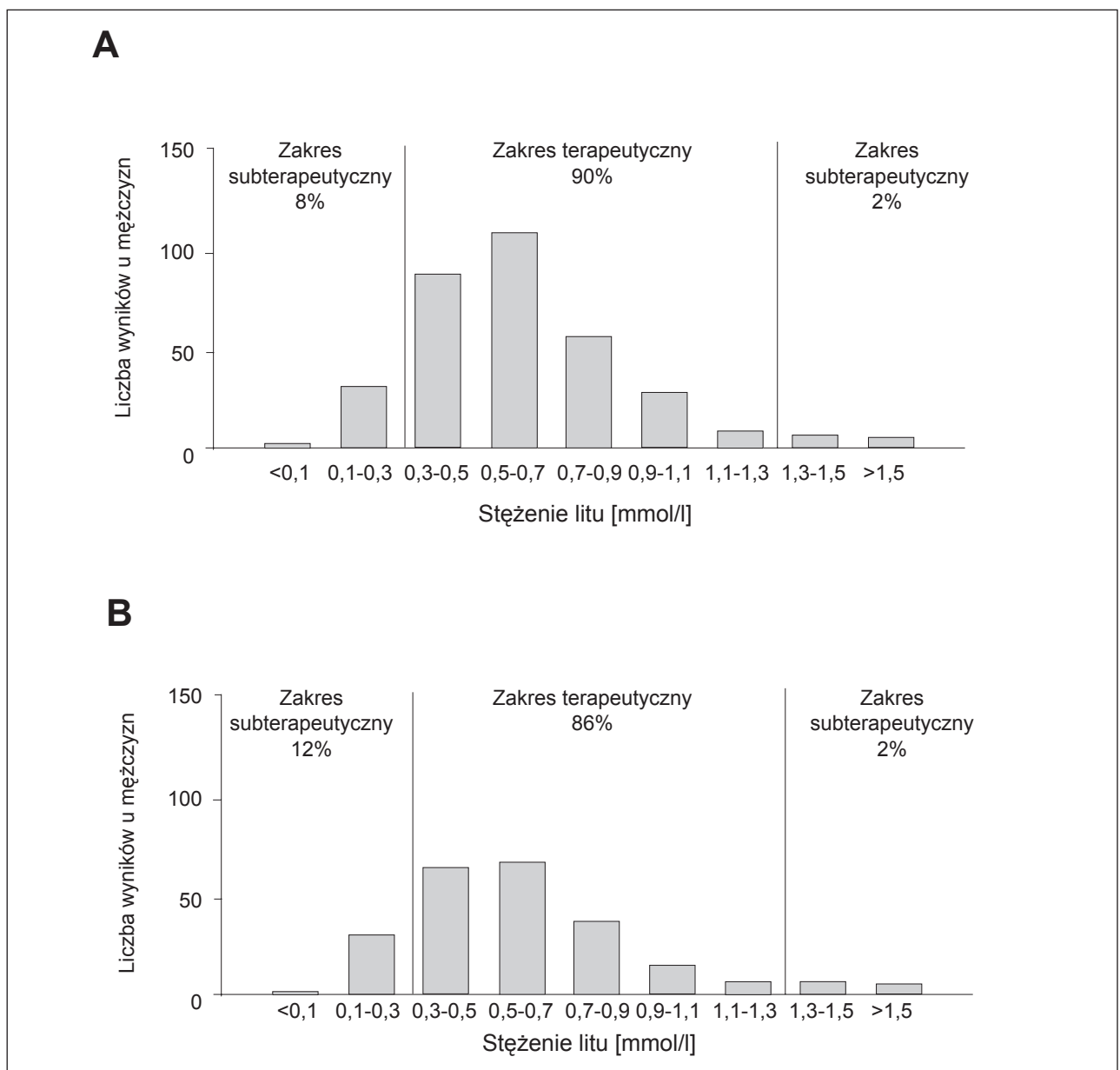
w godzinach porannych, oznaczono w Centralnym Laboratorium Klinicznym Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 1 ACK AMG metodą absorpcyjnej spektrometrii atomowej przy użyciu analizatora Analyst 200 firmy Perkin Elmer (11). Przyjęty w Centralnym Laboratorium Klinicznym zakres stężeń terapeutycznych litu wynosi 0,3-1,3 mmol/l.

WYNIKI

Jak przedstawiono na rycinie 1, 88% wszystkich wyników stężenia litu w surowicy krwi mieściło się w zakresie stężeń terapeutycznych (0,3-1,3 mmol/l). Najwięcej wyników mieściło się w zakresie stężeń 0,5-0,7 mmol/l (172 wyniki) oraz 0,3-0,5 mmol/l (149 wyników), czyli w dolnym zakresie stężeń terapeutycznych. Rozkład liczby wyników w zależności od stężenia wykazywał podobny przebieg u kobiet i mężczyzn (rycina 2A i B). Odsetek wyników mieszczących się w zakresie stężeń terapeutycznych wynosił u kobiet 90 (rycina 2A), natomiast u mężczyzn 86 (rycina 2B). Stwierdzono, że 8% wyników oznaczeń stężenia litu w surowicy krwi u kobiet i 12% u mężczyzn mieściło się w zakresie stężeń subterapeutycznych. Z kolei odsetek wyników należących do zakresu supratherapeutycznego, zarówno u kobiet jak i mężczyzn, wynosił 2. Tak jak przedstawiono na rycinie 3, najwięcej oznaczeń stężenia litu w surowicy krwi przeprowadzono u pacjentów w wieku 51-60 lat (127 wyników), a następnie 41-50 lat (112 wyników) i 21-30 lat (108 wyników). Najmniejsza liczba wyni-



Rycina 1. Liczba wyników oznaczeń litu w zależności od stężenia litu w surowicy krwi



Rycina 2. Liczba wyników oznaczeń litu u kobiet (A) i mężczyzn (B) w zależności od stężenia litu w surowicy krwi

ków pochodziła od pacjentów poniżej 20. roku życia (21 wyników) i powyżej 71. roku życia (16 wyników). Tabela 2 przedstawia rozkład liczby wyników w zależności od wieku pacjentów z uwzględnieniem dwóch zakresów stężeń: subterapeutycznych i supratrapeutycznych. Najwięcej wyników – 15, należących do zakresu stężeń subterapeutycznych, tj. poniżej 0,3 mmol/l, pochodziło od pacjentów w wieku 51-60 lat, stanowiły one 11,8% wyników w tym przedziale wiekowym. Natomiast największy odsetek wyników, tj. 8,2 należących do zakresu supratrapeutycznego (powyżej 1,3 mmol/l) stwierdzono u pacjentów w wieku 41-50 lat.

Tabela 2. Bezwzględna i względna liczba wyników stężenia litu w surowicy krwi mieszczących się poniżej (<0,3 mmol/l) i powyżej zakresu terapeutycznego (>1,3 mmol/l) dla poszczególnych grup wiekowych

Przedział wiekowy (lata)	Liczba wyników	
	< 0,3 mmol/l n, (%)	> 1,3 mmol/l n, (%)
< 30	11 (8,5%)	1 (0,8%)
31-40	8 (11%)	2 (2,7%)
41-50	8 (7,1%)	6 (8,2%)
51-60	15 (11,8%)	0 (-)
> 60	9 (9,6%)	3 (3,2%)

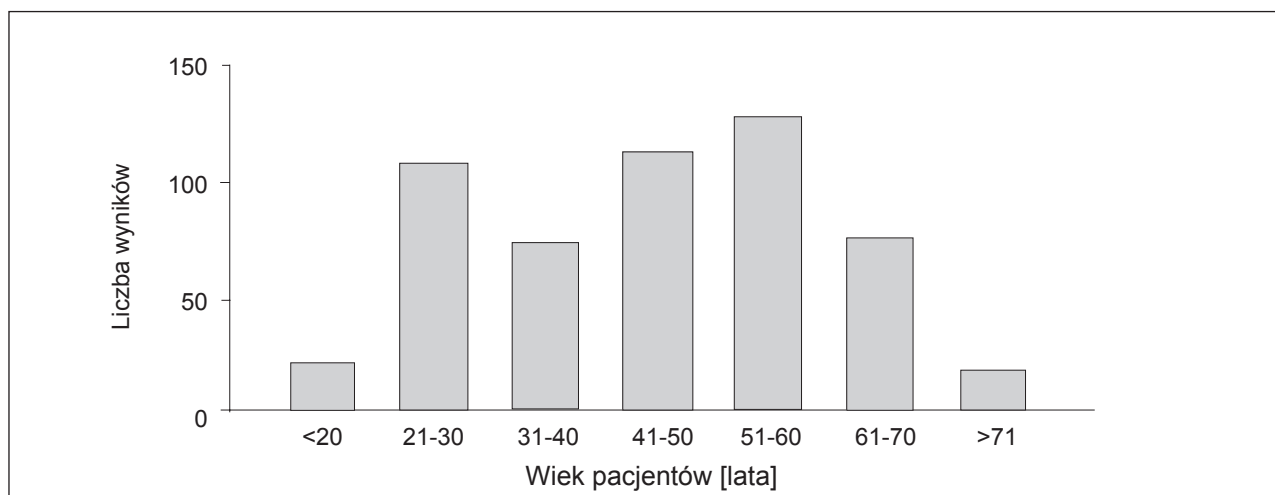
Oznaczenia stężenia litu w surowicy krwi u poszczególnych pacjentów przeprowadzono jedno- lub wielokrotnie. U 59% pacjentów przeprowadzono oznaczenia stężenia litu w surowicy jednokrotnie, u pozostałych pacjentów wielokrotnie. Wśród pacjentów z wielokrotnym oznaczeniem stężenia litu przeważali pacjenci z oznaczeniami dwu- i trzykrotnymi, odpowiednio 21% i 10%. Odsetek pacjentów, u których oznaczenia przeprowadzono cztero- lub pięciokrotnie wynosił odpowiednio 5 i 2. Natomiast u 3% pacjentów wykonano badania stężenia litu w surowi-

cy ponad sześć razy (maksymalnie 12). Jak wynika z danych przedstawionych na rycinie 4, przy oznaczeniach wykonywanych jednokrotnie 83% wyników należało do zakresu terapeutycznego a 17% wyników wykraczało poza zakres terapeutyczny, podczas gdy przy oznaczeniach wielokrotnych 91% wyników należało do zakresu terapeutycznego, a 9% było wynikami spoza tego zakresu.

OMÓWIENIE

Stosowane w lecznictwie sole litu charakteryzują się zmiennością właściwości farmakokinetycznych, czego efektem może być brak korelacji pomiędzy dawką przyjętych soli litu a stężeniem litu we krwi pacjenta. Z drugiej strony, sole litu cechują się niewielką zmiennością właściwości farmakodynamicznych, zatem efekt terapeutyczny jest zależny od stężenia litu we krwi. Powyższe zależności leżą u podstaw monitorowania stężenia litu, polegające na okresowym pomiarze stężenia litu w surowicy krwi po 12 ± 0.5 godzinach od przyjęcia ostatniej dawki soli litu, a następnie na tej podstawie w sposób retrospektywny i indywidualny dla danego pacjenta ustala się taką dawkę, przy której stężenie litu we krwi będzie znajdowało się w zakresie terapeutycznym. Należy dodać, że dawkę terapeutyczną można ustalić również na podstawie nomogramów uwzględniających stężenie litu w surowicy krwi po 24 godzinach od podania pojedynczej dawki soli litu, jednakże metoda ta nie jest powszechnie stosowana (10).

Przedstawione dane w obecnej pracy wskazują, że stężenia litu w surowicy krwi jest monitorowane u pacjentów w szerokim przedziale wiekowym (rycina 3). Znamienne mniejszą liczbę pomiarów stężenia litu w surowicy przeprowadzono w dwóch grupach wie-



Rycina 3. Liczba wyników oznaczeń stężenia litu w surowicy krwi w zależności od wieku pacjentów

kowych, tj. poniżej 20. oraz powyżej 70. roku życia. Wydaje się, że mniejsza liczba oznaczeń stężenia litu u pacjentów poniżej 20. roku życia wynika z faktu statystycznie rzadszego rozpoznawania choroby dwubiegunowej poniżej 20. roku życia. Mniejsza liczba wyników w tej grupie pacjentów może być również efektem prowadzenia mniej intensywnej terapii monitorowanej wśród osób młodych. Natomiast mniejszy odsetek wyników oznaczania stężenia litu surowicy u pacjentów w podeszłym wieku wynikać może z faktu częstszego stosowania alternatywnych leków z powodu obniżonej funkcji wydalniczej nerek.

Z przeprowadzonej analizy wynika, iż 88% wszystkich wyników mieściło się w zakresie stężeń terapeutycznych aczkolwiek ich wartości, zarówno u kobiet jak i u mężczyzn, należały do dolnego zakresu stężeń terapeutycznych, tj. 0,3-0,7 mmol/l. Należy zwrócić uwagę, iż przyjęty zakres stężeń litu jako terapeutyczny jest zakresem szerokim, który obejmuje rekomendowane zakresy stężeń litu dla pacjentów w ostrej fazie, czy też leczonych profilaktycznie. W leczeniu ostrej fazy choroby Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne rekomenduje utrzymywane stężenia litu w zakresie 0,5-1,2 mmol/l (10), natomiast w prewencji nawrotów choroby zaleca się stężenie litu w surowicy krwi od 0,5 do 0,8 mmol/l (14). Uwzględniając fakt, iż około 75% poddanych w obecnej pracy analizie oznaczeń stężenia litu, wykonano u pacjentów ambulatoryjnych, a więc leczonych profilaktycznie, można sądzić, że u większości badanych pacjentów

u których stężenie litu mieściło się w zakresie 0,3-0,8 mmol/l niż u pacjentów, u których stężenie litu mieściło się w przedziale 0,8-1,4 mmol/l (19). Jednocześnie u pacjentów z niższymi stężeniami litu częstość występowania działań niepożądanych była mniejsza, przy jednoczesnej zwiększonej liczbie epizodów nawrotu choroby (7). Tak, więc stwierdzenie stężenia litu w zakresie terapeutycznym nie daje pewności, co do efektywności prowadzonej terapii, czy też wystąpienia działań niepożądanych litu (17).

Z drugiej strony można zauważyć, że 12% wyników stężenia litu w surowicy krwi nie mieści się w zakresie terapeutycznym a większość tych wyników była niższa od zakresu stężeń terapeutycznych (tabela 2). Najliczniejszą grupą pacjentów (11,8%), u których stężenie litu w surowicy krwi mieściło się poniżej zakresu stężeń terapeutycznych (<0,3 mmol/l) to pacjenci w wieku 51-60 lat, aczkolwiek odsetek omawianych wyników w pozostałych grupach wiekowych był zbliżony do siebie (7,1-9,6). Z drugiej strony najwyższy odsetek, tj. 8,2 wyników większych od zakresu stężeń terapeutycznych (>1,3 mmol/l) stwierdzono wśród pacjentów w wieku 41-50 lat. Potencjalne czynniki wpływające na stężenie litu w surowicy krwi to między innymi zawartość sodu i potasu w diecie, przyjmowane leki, współpraca pacjenta z lekarzem oraz stan czynnościowy nerek i wątroby (tabela 3). Wydaje się, że zbliżony odsetek wyników subterapeutycznych stwierdzony we wszystkich grupach wiekowych prawdopodobnie wynika z niedo-

Tabela 3. Czynniki wpływające na stężenie litu w surowicy krwi

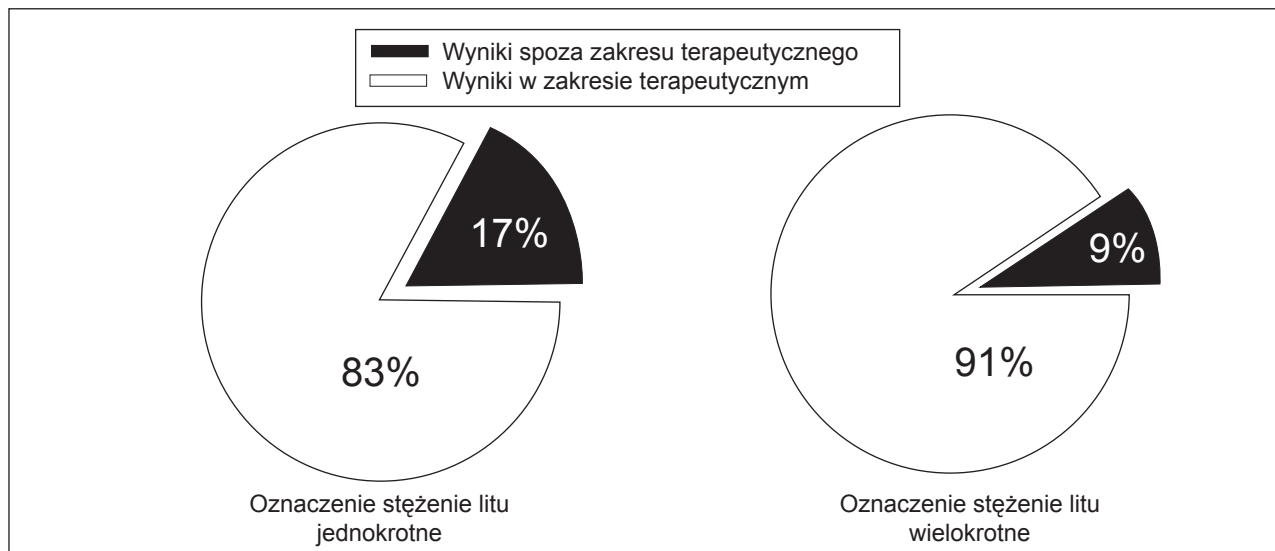
Czynniki zmniejszające [Li+] _s	Czynniki zwiększające [Li+] _s
- zwiększona filtracja kłębuszkowa (np. u dzieci oraz podczas ciąży)	- zmniejszona filtracja kłębuszkowa (np. u osób w podeszłym wieku)
- dieta bogatosodowa	- dieta niskosodowa, niskopotasowa
- leki (metyloksantyny, diuretyki osmotyczne)	- odwodnienie (wymioty, biegunka, nadmierne pocenie, skrajny wysiłek)
- brak współpracy pacjenta	- marskość wątroby
	- przewlekła terapia litem
	- leki (tiazidy, inhibitory ACE, NSAID)

ACE: enzym konwertujący angiotensynę, [Li+]_s: stężenie litu w surowicy krwi, NSAID: niesterydowe leki przeciwzapalne.

stężenie litu utrzymywane było w zakresie stężeń, jakie jest rekomendowane przy stosowaniu profilaktycznym. Obserwowany rozkład liczby wyników stężenia litu, z przesunięciem maksimum w kierunku dolnych wartości stężeń terapeutycznych jest najprawdopodobniej wynikiem takiego sposobu leczenia pacjentów, aby zapewniając efektywność terapii ograniczyć jednocześnie występowanie działań niepożądanych litu. Takie podejście terapeutyczne znajduje swoje uzasadnienie w piśmiennictwie. Wykazano na przykład większą liczbę nawrotów choroby u pacjentów,

statecznej współpracy pacjenta z lekarzem prowadzącym. Z drugiej strony, znamienny wyższy odsetek wyników >1,3 mmol/l u pacjentów w wieku 41-50 lat może być rezultatem powszechnie przyjmowanych, z powodu współistniejących chorób w tej grupie wiekowej, leków zwiększających stężenie litu we krwi, np. leków obniżających ciśnienie tętnicze krwi z grupy inhibitorów enzymu konwertującego, czy też tiazydowych leków moczopędnych.

Analiza zależności pomiędzy częstością oznaczeń stężenia litu w surowicy krwi a odsetkiem wyników



Rycina 4. Procentowy udział wyników oznaczeń litu w surowicy krwi wykraczających poza zakres terapeutyczny przy oznaczeniu jednokrotnym i wielokrotnym

mieszczących się w przedziale terapeutycznym dostarcza cennych argumentów wspierających stosowanie terapii monitorowanej (9, 13, 16). Wykazano, że zwiększenie częstości wykonywania oznaczeń stężenia litu jest związane ze zwiększeniem odsetka wyników (z 83 na 91) mieszczących się w zakresie terapeutycznym, a to z kolei może wpływać na lepszą efektywność zastosowanego leczenia. Z uwagi na fakt, iż stężenie litu u pacjentów może wzrosnąć bez współistniejących czynników wpływających na jego stężenie, prowadzenie regularnej kontroli stężenia litu nabiera szczególnego znaczenia. Pozostaje pytanie jak często oznaczać stężenie litu w surowicy krwi? Zależy jest to przede wszystkim od indywidualnego stanu klinicznego pacjenta. Jednakże rekomenduje się, aby przy podawaniu soli litu w celu profilaktycznym kontrolować stężenie litu w surowicy krwi nie rzadziej niż raz na 4-6 miesiące (10). Z przeprowadzonej obecnie analizy danych laboratoryjnych wynika, że prawie u 60% pacjentów oznaczono stężenie litu tylko raz w okresie 3 lat, co nie wyklucza, iż u części pacjentów stężenie litu w surowicy krwi było wykonane w innym ośrodku diagnostycznym. Wykazano, że na liczbę zleczanych oznaczeń stężenia litu u pacjentów ambulatoryjnych, podobnie jak i innych leków podlegających monitorowaniu, pozytywnie wpływa liczba wizyt pacjenta u lekarza prowadzącego (13). Uważa się, że zwiększenie liczby wizyt pacjentów ambulatoryjnych u lekarza prowadzącego z jednej strony prowadzi do lepszego prowadzenia monitorowania terapii litem a z drugiej strony do edukacji pacjentów, co jest jednym z kluczowych czynników warunkujących skuteczne prowadzenie przewlekłej terapii z zastosowaniem soli litu.

Na uwadze należy mieć również fakt, iż przyjęte przedziały terapeutyczne nie są bezwzględnie

wartościami stężeń terapeutycznych dla wszystkich pacjentów. Pojawiają się piśmiennictwie doniesienia, wskazujące na to, iż bezwzględny podział pacjentów ze względu na zakres stężeń leku, tj. subterapeutyczne, terapeutyczne oraz supraterapeutyczne może nie w pełni odzwierciedlać indywidualną odpowiedź pacjenta na dany lek (15). Dlatego też stosowanie terapii monitorowanej, wsparte o parametry biochemiczne, świadczące o dysfunkcji narządów wewnętrznych wrażliwych na ekspozycję na jony litu, tj. nerek i tarczycy, powinno służyć personalizacji terapii, polegającej na ustaleniu indywidualnego przedziału terapeutycznego dla litu (16).

WNIOSKI

1. Znacząca część wyników stężenia litu znajduje się poza zakresem terapeutycznym.
2. Zwiększenie częstości wykonywania analiz stężenia litu sprzyja utrzymywaniu jego stężenia w zakresie terapeutycznym.

PIŚMIENNICTWO

1. Amdisen A. Serum level monitoring and clinical pharmacokinetics of lithium. *Clin Pharmacokinet* 1977; 2: 73-92.
2. Amdisen A. Clinical features and management of lithium poisoning. *Med Toxicol* 1988; 3: 18-32.
3. Aronson JK, Reynolds DJM. Lithium. *Br Med J* 1992; 305: 1273-1276.
4. Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, Eckermann G, Kuss HL, Laux G i wsp. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: Therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatri* 2004; 37: 243-265.

5. Cates ME, Sims PJ. Therapeutic drug management of lithium. *Am J Pharm Educ* 2005; 69: 1-5.
6. Eagles JM, McCann I, MacLeod TNN, Paterson N. Lithium monitoring before and after the distribution of clinical practice guidelines. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101: 349-353.
7. Gelenberg AJ, Kane JM, Keller MB, Lavori P, Rosenbaum JF, Cole K, Lavelle J i wsp. Comparison of standard and low serum levels of lithium for maintenance treatment of bipolar disorder. *N Engl J Med* 1989; 321:1489-1493.
8. Goodwin FK, Ghaemi SN. The course of bipolar disorder and the nature of agitated depression. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 2077-2079.
9. Linder M, Keck P. Standards of laboratory practice: antidepressant drug monitoring. *Clin Chem* 1998; 44: 1073-1084.
10. Mitchell PB. Therapeutic drug monitoring of psychotropic medications. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 303-312.
11. Pybus J, Bowers GN. Measurement of serum lithium by atomic absorption spectroscopy. *Clin Chem* 1970; 16: 139-143.
12. Quiroz JA, Gould TD, Manji HK. Molecular effects of lithium. *Mol Interv* 2004; 4: 259-272.
13. Raebel MA, Carroll NM, Andrade SE, Chester EA, Lafata JE, Feldstein A i wsp. Monitoring of drugs with a narrow therapeutic range in ambulatory care. *Am J Manag Care* 2006; 12: 268-274.
14. Schou M. Lithium prophylaxis: myths and realities. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 573-576.
15. Schumacher GE, Barr JT. Using population-based serum drug concentration cutoff values to predict toxicity: test performance and limitations compared with Bayesian interpretation. *Clin Pharm* 1990; 9: 788-796.
16. Jaquenoud Sirot E, van der Velden JW, Rentsch K, Eap CB, Baumann P. Therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic tests as tools in pharmacovigilance. *Drug Saf* 2006; 29: 735-768.
17. Sproule B. Lithium in bipolar disorder. Can drug concentrations predict therapeutic effect? *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 639-660.
18. Ward ME, Musa MN, LaGenia B. Clinical pharmacokinetics of lithium. *J Clin Pharmacol* 1994; 34: 280-285.
19. Waters B, Lapierre Y, Gagnon A, Cahudhry R, Tremblay A, Sarantidis D i wsp. Determination of the optimal concentration of lithium for the prophylaxis of manic-depressive disorder. *Biol Psychiatry* 1982; 17: 1323-1329.

Adres korespondencyjny:

Maciej Jankowski

Zakład Terapii Monitorowanej i Farmakogenetyki

Katedra Analityki Klinicznej, Akademia Medyczna w Gdańsku

ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk

tel.: (+48 58) 349 27 76, fax: (+48 58) 349 27 84

e-mail: majank@amg.gda.pl
