

Maria Beręsewicz

Węglan litu jako środek potencjalizujący działanie leków przeciwdepresyjnych w depresjach lekoopornych

II Klinika Psychiatryczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Streszczenie

Podanie węglanu litu jest metodą potencjalizacji działania leków przeciwdepresyjnych. Jak wynika z przeglądu dotychczasowych badań dodanie litu do nieskutecznej kuracji typowym lekiem przeciwdepresyjnym przynosi poprawę u około 50% chorych. Najlepsze wyniki osiąga się przy stężeniu litu w surowicy w granicach 0,4–0,8 mmol/l. Kuracja skojarzona powinna trwać 4 do 6 tygodni, a jej skuteczność nie zależy od rodzaju leku przeciwdepresyjnego. Kojarzenie litu z TLPD jest na ogół dobrze tolerowane, mniej bezpieczne jest kojarzenie z SI 5HT.

Podanie litu uchodzi za najskuteczniejszą znaną metodą potencjalizacji działania leków przeciwdepresyjnych. O możliwości synergistycznego działania tych leków pisał na podstawie obserwacji klinicznych po raz pierwszy Himmelhoch i wsp. w 1972 roku (20). Badania eksperymentalne na zwierzętach zdawały się potwierdzać teoretyczne podstawy takiej interakcji. Stwierdzono, że przewlekłe podawanie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD) powoduje pobudzenie postsynaptycznych receptorów serotoninowych u szczurów (12). Lit natomiast zwiększa transmisję 5-HT u zwierząt laboratoryjnych (15). Późniejsze badania potwierdziły stymulujące działanie litu na część presynaptyczną receptorów serotoninergicznych (26, 30), a skuteczność leków SI 5-HT dowodzi znaczenia tego neuroprzekaźnika w patogenezie i leczeniu depresji.

W 1981 roku de Montigny i wsp. (13) donieśli, że lit wzmaga skuteczność leków przeciwdepresyjnych, a w dwa lata potem opublikowali (14) wyniki otwartych badań prospektywnych (z użyciem placebo). Podawali oni lit w dawce 900 mg na dobę jako dodatek do dotychczasowej kuracji 54 chorym z depresją, u których 7-tygodniowe stosowanie trójpierścieniowego leku przeciwdepresyjnego nie przyniosło poprawy. W trakcie kuracji skojarzonej u 45 (83%) chorych obserwowano istotną poprawę (redukcja ponad 50% liczby punktów w Skali Hamiltona).

W następnych latach opublikowano kilkadziesiąt doniesień potwierdzających skuteczność działania litu w połączeniu z różnymi lekami przeciwdepresyjnymi (TLPD, IMAO, SI-5HT, czteropierścieniowe). Opisy kliniczne dotyczyły pojedynczych przypadków lub grup chorych z depresją niereagującą na leczenie. Ewidentna poprawa stanu psychicznego wystąpiła u pacjentki z ciężką, lekooporną

depresją w ciągu tygodnia po dodaniu litu w dawce 750 mg (poziom 0,75 mmol/l) do stosowanej od 3 tygodni kuracji klomipraminą (35). Wśród 40 chorych leczonych bez efektu imipraminą istotną poprawę uzyskano u 65% osób, którym dołączono lit i jedynie u 25% kontynuujących leczenie samą imipraminą (38).

Podobne efekty po dodaniu litu obserwowano również w przebiegu leczenia innymi lekami przeciwdepresyjnymi. Pope i wsp. (31) na podstawie obserwacji 5 chorych z lekooporną depresją sugerowali możliwość synergistycznego działania fluoksetyny i litu. Efekty potencjalizacji działania przeciwdepresyjnego opisywano później w przebiegu kuracji innymi lekami z grupy SI 5-HT (fluwoksamina (11), sertralina (16), citalopram (6)).

Metaanaliza poprawnych metodologicznie badań kontrolowanych opublikowana w 1991 roku przez Austina (4) wykazała, że ok. 40% chorych z depresją oporną na leki przeciwdepresyjne zareagowało poprawą na zastosowaną kurację skojarzoną z litem, natomiast de Montigny (15) uważa, że odsetek popraw uzyskiwanych w badaniach kontrolowanych waha się od 56% do 95%.

Wg Adliego i wsp. (1) większość dotychczasowych badań dowodzi istotnej różnicy między litem i placebo w skojarzonym leczeniu depresji lekoopornych, a trzy najnowsze badania kontrolowane obejmujące łącznie 97 chorych wykazały poprawę u 50% leczonych litem i 30% otrzymujących placebo. Ostatnio opublikowana metaanaliza Bauera i Dopfnera (5) wskazuje, że poprawa u chorych otrzymujących lit przez okres ponad 2 tyg. występuje ponad 3 razy częściej niż u otrzymujących placebo.

Zestawienie wyników przeprowadzonych badań opracowane na podstawie prac Thase (38) i Adliego (1) zawiera tabela 1.

Autorzy prac przeglądowych zwracają uwagę na trudności metodologiczne w przeprowadzeniu analizy i ograniczenia w wyciąganiu wniosków. Wynikają one z różnic w stosowanych kryteriach diagnostycznych, definiowaniu depresji lekoopornej, długości kuracji lekiem przeciwdepresyjnym i oceny jej efektów, a także w dawce litu i czasie terapii skojarzonej (30). Rzuca się w oczy znaczny odsetek popraw w przebiegu dalszego leczenia lekiem przeciwdepresyjnym (chorzy otrzymujący placebo). Niektóre badania nie potwierdzały istotnych różnic między litem i placebo, należy zaznaczyć jednak, że ocena dotyczyła krótkotrwałej kuracji skojarzonej (2 do 15 dni) i małych liczebnie grup chorych (6, 22).

Działanie litu dodanego do nieskutecznej kuracji przeciwdepresyjnej potwierdziły badania Dinnan i Barry (17), którzy obserwując grupę 30 chorych z depresją niereagującą na leczenie amitryptyliną uzyskali podobne wyniki po dodaniu litu do poprzedniej kuracji i po zastosowaniu EW (poprawa wystąpiła odpowiednio u 67% i 73% chorych).

W ostatnich latach stwierdzono również, że lit potencjalizuje działanie leku przeciwdepresyjnego u chorych nielekoopornych. Próba rozpoczynania leczenia dużej depresji skojarzoną kuracją litem i dezipraminą (31 chorych, badania kontrolowane z użyciem placebo) wykazała, że więcej chorych zareagowało na kurację skojarzoną, a efekt przeciwdepresyjny pojawiał się szybciej, niż w przypadku leczenia samą dezipraminą (8).

Tabela 1. Dodanie węglanu litu do nieskutecznej kuracji lekiem przeciwdepresyjnym. Wyniki opublikowanych badań opracowano na podstawie prac Aldi i Nemeroffa

Autorzy	Liczba chorych, informacje o badanej grupie	Lek przeciwdepresyjny	Dawka litu, długość podawania litu	Wskaźnik poprawy po leczeniu skojarzonym, porównanie z PI	Czas wystąpienia poprawy (dni)
de Montigny i wsp. (1983)	42 (IB)	Ami, Imi, Dox, iprindol, trimiprimina	900 mg	74% Li > PI	2
Heninger i wsp. (1983)	15 (14 IB, 1 IIB)	Ami, Des, Mian	900-1200 mg (0,5-1,1 mmol/l), 3 tyg.	80% Li > PI	6-18
Price i wsp. (1983)	84 (73 IB, 11 IIB)	Des, Ami, Fluv, Mian, Bup, trazodon.	3 tyg.	48% bez kontroli	do 21
Nelson i wsp. (1986)	21 (12 IB, 9 IIB), psych, Sz	Des + neuroleptyk	3 tyg.	57% bez kontroli	6-14
Kantor i wsp. (1986)	7 (IB)	TLPD	900 mg 48 godz.	14% Li = PI	
Delgado i wsp. (1988)	18 (16 IB, 2 IIB)	Fluv		50% bez kontroli	do 21
Zusky i wsp. (1989)	16 (IB)	TLPD, fenelzyna	do 900 mg 2 tyg.	37,5% Li = PI	
Thase i wsp. (1989)	40 (IB)	Imi	6 tyg.	65% bez PI	do 42
Schopf i wsp. (1989)	27 (18 IB, 9 IIB)	TLPD, Fluv, Mapr, Dib	600-800 mg 2 tyg. + 1 tydzień PI	48% Li > PI	do 14
Dinan i Barry (1989)	30 (24 IB, 6 IIB)	Ami	3 tyg.	67% Li = EW	do 21
van Marwijk i wsp. (1990)	51 (42 IB, 9 IIB) starsi,	Ami, Mapr, Mian, Imi, Chi, Dot	3 tyg.	65% bez kontroli	do 42
Browne i wsp. (1990)	17 (14 IB, 3 IIB)	TLPD, Mapr	900 mg 48 godz.	43% Li = PI	

c.d. tab. 1

Autorzy	Liczba chorych, informacje o badanej grupie	Lek przeciwdepresyjny	Dawka litu, długość podawania litu	Wskaźnik poprawy po leczeniu skojarzonym, porównanie z Pl	Czas wystąpienia poprawy (dni)
Fontaine i wsp. (1991)	60 (duża depr. z melancholią)	Dez, Fluo	300-1200 mg	57% i 60% bez Pl, Dez=Fluo	do 42
Joffe i wsp. (1993)	50 (IB)	Dez, Imi + Li lub T3	900 mg	53% Li = T3PI	do 14
Stein i Bernadt (1993)	34 (IIB)	TLPD	250 mg i 750 mg	44% Li 250 mg=Pl Li 750 mg>I	do 21
Katona i wsp. (1995)	62	Sz+A Fluo, Lof	800 mg przez 2 tyg., potem poziom 0,6-1,0 mmol/l 6 tyg.	62% Li>Pl Fluo=Lof	nie było wcześniejszych popraw
Baumann i wsp. (1996)	24 (23 IB, 1 IIB)	citalopram	800 mg, potem 0,5-0,8 mmol/l 2 tyg.	60% Li>Pl	

IB choroba afektywna jednobiegunowa

IIB choroba afektywna dwubiegunowa

Sz pacjenci szpitalni

A pacjenci ambulatoryjni

psych depresja psychotyczna

Leki: Ami - amitryptylina, Imi - imipramina, Dex - doxepina, Des - dezypramina, Mian - mianseryna, Fluv - fluwoksamina, Bup - bupropion, Mapr - maprotylina, Fluo - fluoksetyna, Chli - chlorimopramina, Dot - dotiapina, Lof - lofepramina, Li - węgiel litu, Pl - placebo, T3 - trójjodotyronina, EW - elektrowstrząs.

Rodzaj leku przeciwdepresyjnego

De Montigny (15) w 1994 roku odnalazł w literaturze 79 doniesień o łącznym stosowaniu litu i różnych leków przeciwdepresyjnych (TLPD – 41 doniesień, SI-5HT – 13, IMAO – 7, czteropierścieniowe – 9 i nietypowe – 9). Lit potencjalizował działanie wszystkich leków przeciwdepresyjnych. Badania porównawcze wskazują, że wyniki są niezależne od budowy chemicznej i mechanizmu działania leku przeciwdepresyjnego. Fontaine i wsp. (18) stwierdzili, że lit w równym stopniu potencjalizuje działanie przeciwdepresyjne dezipraminy i fluoksetyny (67% i 60% popraw w grupie 60 osób z lekooporną depresją), a Katona i wsp. (22) doszli do podobnych wniosków porównując lofepraminę i fluoksetynę.

Dawki litu

We wczesnych badaniach dawka węglanu litu wynosiła 900 mg na dobę, poziom litu wahał się w granicach 0,4–1,0 mmol/l, a jego wysokość zdawała się nie wpływać na wyniki kuracji (12, 19). Wg de Montigny (15) badania na zwierzętach sugerowały skuteczność litu przy niskich stężeniach we krwi (0,1–0,2 mmol/l). W badaniach klinicznych skuteczność niskich dawek litu opisał Madakasira (25).

Stein i Bernadt (37) porównywali wyniki podawania 250 mg węglanu litu (poziom litu 0,25 mmol/l) i 750 mg (poziom 0,75 mmol/l) i stwierdzili, że małe dawki są porównywalne do placebo, a przy stosowaniu wyższych poprawa wystąpiła u 44% leczonych.

Wyniki Katona i wsp. (22) wskazują również, że lepsze wyniki uzyskuje się przy stężeniach litu we krwi powyżej 0,4 mmol/l.

Na podstawie przeglądu literatury Nemeroff (30) zaleca stosowanie dawek zapewniających stężenie litu w surowicy około 0,7 mmol/l.

Długość kuracji

Pierwsze doniesienia kliniczne (13) opisywały spektakularną poprawę stanu psychicznego w ciągu 48 godzin po podaniu litu chorym przewlekle leczonym TLPD. Ten szybki efekt kliniczny miał wiązać się z dodatkową stymulacją receptora serotonergicznego, którego część postsynaptyczna została poprzednio uwrażliwiona przewlekłym stosowaniem TLPD.

Wczesne ustępowanie objawów depresji (do 1 tyg.) w przebiegu takich kuracji obserwowali też inni autorzy (19, 28) i zalecali stosowanie ich przez okres 2 tygodni. Nie wszyscy jednak potwierdzali wczesny efekt kuracji (22), a kolejne badania wykazały, że poprawa stanu psychicznego występuje w czasie dłuższego leczenia (patrz tabela 1). Thase i wsp. (38) na podstawie 6-tygodniowych badań twierdzą, że u części pacjentów poprawa występuje w pierw-

szych 2 tygodniach leczenia skojarzonego, a w drugiej grupie ma miejsce między 4 i 6 tygodniem kuracji. Zalecane jest więc stosowanie sześciotygodniowej kuracji skojarzonej.

Tolerancja kuracji skojarzonej

Kojarzenie litu z lekami przeciwdepresyjnymi jest na ogół dobrze tolerowane. Lit nie wchodzi w interakcje farmakokinetyczne z TLPD, IMAO i prawdopodobnie również z SI 5HT (przegląd piśmiennictwa 7). Doniesień o objawach niepożądanych w przebiegu skojarzonych kuracji litem i TLPD jest niewiele, ale można spodziewać się nasilenia niektórych objawów ubocznych (drżenie, wysychanie w ustach, działanie kardi toksyczne). Kojarzenie litu z SI 5-HT jest obciążone większym ryzykiem wystąpienia objawów niepożądanych, zwłaszcza związanych ze zwiększoną aktywnością serotoninową. Wśród objawów niepożądanych opisywano napady drgawkowe, somnolencję, napady *absence*, objawy pozapiramidowe, oraz zespół serotoninowy (cechujący się zaburzeniami świadomości, drżeniem, miokloniami, ataksją, pobudzeniem ruchowym, oraz podwyższoną temperaturą i podwyższonym ciśnieniem tętniczym krwi). Ryzyko objawów niepożądanych jest większe u osób w podeszłym wieku (3, 24) oraz w przypadku stosowania wysokich dawek litu (poziom ponad 0,8 mmol/l).

Pozycja metody kojarzenia z litem w leczeniu depresji lekoopornej

Wg Rybakowskiego i wsp. (33) dodanie litu do kuracji przeciwdepresyjnej w lekoopornej depresji jest bardziej skuteczne u chorych z zaburzeniami dwubiegunowymi, z niezbyt głęboką depresją i reagujących poprawą w pierwszych dniach po podaniu litu. W publikowanych badaniach kontrolowanych przeważali chorzy z depresją nawracającą (tabela 1) i nie porównywano skuteczności leczenia skojarzonego w obu grupach diagnostycznych. Inne badania wskazują na znaczenie prognostyczne cech depresji endogennej, objawów takich jak zahamowanie i znaczna utrata masy ciała oraz zaburzeń regulacji wydzielania kortyzolu (2).

Potencjalizacja działania przeciwdepresyjnego przy pomocy litu jest porównywalna ze skutecznością elektrowstrząsów w grupie chorych z depresją lekooporną (17). Porównywalne z nią wyniki uzyskiwano również przy pomocy hormonów tarczycy (21). Nowsze badania (36) sugerują wyższą skuteczność hormonów tarczycy, ale wyniki ich podane w formie komunikatu wstępnego dotyczą małej grupy chorych (22 osoby), u których zastosowano niskie dawki litu (250 mg). Wg Nelsona (27) potencjalizacja przy pomocy węglanu litu przynosi podobny odsetek popraw do wyników uzyskiwanych przy stosowaniu nowego leku przeciwdepresyjnego (poprawa u 45 do 60% chorych).

Omawiając strategie leczenia odpornej depresji, metodę zmiany leku przeciwdepresyjnego ocenia on jako prostszą, bezpieczniejszą i być może łatwiejszą do zaakceptowania przez chorych niechętnie nastawionych do leczenia. Metodę kuracji skojarzonej (z litem lub innymi lekami) uważa za bardziej wskazaną u chorych z cięższą depresją, licznymi nawrotami, lub u osób, które w przebiegu dotychczasowej kuracji uzyskały częściową poprawę. Jej zastosowanie daje szansę szybkiego efektu klinicznego. Metoda kojarzenia leku przeciwdepresyjnego z litem jest najlepiej udokumentowana i powinna być stosowana przed innymi sposobami potencjalizacji. Podobną opinię wyrazili Bauer i Dopfmer (5).

Podsumowanie

Lit potencjalizuje działanie leków przeciwdepresyjnych u około 50% chorych niereagujących na typową kurację. Skuteczność kuracji skojarzonej nie zależy od stosowanego leku przeciwdepresyjnego, a najlepsze wyniki osiąga się przy stężeniu litu w surowicy od 0,4 do 0,8 mmol/l (poziom litu powyżej 0,8 zwiększa ryzyko powikłań). U części chorych poprawa występuje już w pierwszym tygodniu leczenia, ale wyników spodziewać się można również w czasie dalszej kuracji (4 do 6 tygodni). Kojarzenie litu z TLPD jest na ogół dobrze tolerowane, mniej bezpieczne jest kojarzenie z SI 5HT.

Piśmiennictwo

1. Adli M., Bschor T., Canata B., Dopfmer S., Bauer M.: Lithium in der Behandlung der akuten Depression. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.*, 1998, 66, 435–441.
2. Alvarez E., Perez-Sola V., Perez-Blanco J., Queralto J.M., Torrubia R., Noguera R.: Predicting outcome of lithium added to antidepressants in resistant depression. *J. Affective Disorder*, 1997, 42, 179–186.
3. Austin L.S., Arana G.W., Melvin J.A.: Toxicity resulting from lithium augmentation of antidepressant treatment in elderly patients. *J. Clin. Psychiatry* 1990, 51, 344–345.
4. Austin M.P.V., Souza F.G.M., Goodman G.M.: Lithium augmentation in antidepressant-resistant patients. A quantitative analysis. *Brit J. Psychiatr.* 1991, 159, 510–514.
5. Bauer M., Dopfmer S.: Lithium augmentation in treatment-resistant depression: Meta-analysis of placebo-controlled studies. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1999, 19, 427–434.
6. Baumann P., Nin R., Souche A., Montaldi S., Beating D., Lambert S., Uehlinger C., Kasas A., Amey M., Jonzier-Perey M.: A double-blind, placebo-controlled study of citalopram with and without lithium in the treatment of therapy-resistant depressive patients; A clinical, pharmacokinetic and pharmacogenetic investigation. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1996, 16, 307–314.
7. Beręsewicz M.: Interakcje węgla litu. *Farmak. Psychiatr. Neurol.*, 1999, 2, 149–186.
8. Browne M., Lapierre Y.D., Hrida P.D., Horn E.: Lithium as an adjunct in the treatment of major depression. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1990, 5, 103–110.
9. Cappelletto A., McDougl C.J., Delgado P.L., Malison R.T., Jatlow P., Charney D.S., Heninger G.R., Price L.H.: Lithium and desipramine versus desipramine alone in the treatment of severe major depression: a preliminary study. *Int. Clin. Psychopharm.* 1998, 13, 191–198.

10. Dalal A., Fontaine R., Ontviero A., Elie R.: Lithium carbonate augmentation of desipramine in refractory depression. *Can. J. Psychiatry* 1990, 35, 608–611.
11. Delgado P.L., Price L.H., Charney D.S., Heninger G.R.: Efficacy of fluvoxamine in treatment-refractory depression. *J. Affect. Dis.* 1988, 15, 55–60.
12. de Montigny C., Aghajanian G.K.: Tricyclic antidepressants: long-term treatment increases response of rat forebrain neurons to serotonin. *Science* 1978, 202, 1303–1306.
13. de Montigny C., Grunberg F., Mayer A., Deschenes J.P.: Lithium induces rapid relief of depression in tricyclic antidepressant drug non-responders. *British J. Psychiat.* 1981, 138, 252–256.
14. de Montigny C., Cournoye G., Morissette R., Langlois R., Caille G.: Lithium carbonate addition in tricyclic antidepressant-resistant unipolar depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 1983, 40, 1327–1334.
15. de Montigny C.: Lithium addition in treatment-resistant depression. *Int. Clin Psychopharm.* 1994, 9 suppl. 2, 31–35.
16. Dinan T.G.: Lithium augmentation in sertraline-resistant depression: a preliminary dose-response study. *Acta Psychiatr. Scand.* 1993, 88, 300–301.
17. Dinan T.G., Barry S.: A comparison of electroconvulsive therapy with a combination among depressed tricyclic nonresponders. *Acta Psychiatr. Scand* 1989, 80, 97–100.
18. Fontaine R., Ontiveros A., Elie R., Vezina M.: Lithium carbonate augmentation of desipramine and fluoxetine in refractory depression. *Biol. Psychiatry* 1991, 29, 946–948.
19. Heninger G.R., Charney D.S., Sternberg D.E.: Lithium carbonate augmentation in antidepressant treatment. *Arch. Gen. Psychiatry* 1983, 40, 1335–1342.
20. Himmelhoch J.M., Detre T., Kupfer D.J. i wsp.: *J. Nerv. Ment. Dis.* 1972, 155, 216–220.
21. Joffe R.T., Singer W., Levitt A.J., MacDonald C.: A placebo-controlled comparison of lithium and triiodothyronine augmentation of tricyclic antidepressants in refractory depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 1993, 50, 387–393.
22. Kantor D., McNevin S., Lechner P., Harper D., Krenn M.: The benefit of lithium carbonate adjunct in refractory depression – fact or fiction? *Can. J. Psychiatry* 1986, 31, 416–418.
23. Katona C.L.E., Abou-Seleh M.T., Harrison D.A., Nairac B.A., Edwards D.R.L., Lock T., Burns R.A., Robertson M.M.: Placebo-controlled trial of lithium augmentation of fluoxetine and lofepramine. *Br. J. Psychiatry* 1995, 166, 80–86.
24. Lafferman J., Solomon K., Ruskin P.: Lithium augmentation for treatment-resistant depression in the elderly. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 1988, 1, 49–52.
25. Madakasira S.: Low dose potency of lithium in antidepressant treatment. *Psychiatry J. University of Ottawa* 1986, 11, 107–109.
26. McCance A., Katz E i wsp.: Serotonergic function during lithium augmentation of refractory depression. *Psychopharmacology (Berlin)* 1992, 108, 93.
27. Nelson J.C.: Treatment of refractory depression. *Depression and Anxiety* 1997, 5, 165–167.
28. Nelson J.C., Byck R.: Rapid response to lithium in phenelzine nonresponders. *Br. J. Psychiatry* 1982, 141, 85–86.
29. Nelson J.C., Mazure C.M.: Lithium augmentation in psychotic depression refractory to combined drug treatment. *Am. J. Psychiatry* 1986, 143, 363–366.
30. Nemeroff C.B.: Augmentation strategies in patients with refractory depression. *Depression and Anxiety* 1996/1997, 4, 169–181.
31. Poppe H.G., McElroy S.L., Nixon R.A.: Possible synergism between fluoxetine and lithium in refractory depression. *Am. J. Psychiatry* 1988, 145, 1292–1294.
32. Price L.H., Conwell Y., Nelson J.C.: Lithium augmentation of combined neuroleptic-tricyclic treatment in delusional depression. *Am. J. Psychiatry* 1983, 140, 318–322.
33. Rybakowski J., Matkowski K.: Adding lithium to antidepressant therapy: Facts related to therapeutic potentiation. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1992, 2, 161–165.
34. Schopf J., Baumann P., Lemarchand T., Rey M.: Treatment of endogenous depressions resistant to tricyclic antidepressants or related drugs by lithium addition: Results of a placebo-controlled double-blind study. *Pharmacopsychiatry* 1989, 22, 183–187.

35. Schrader G.D., Levin H.E.M.: Response to sequential administration of clomipramine and lithium carbonate in treatment resistant depression. *Brit. J. Psychiatry* 1985, 147, 573–575.
36. Spooov J., Lahdelma L.: Should thyroid augmentation precede lithium augmentation – a pilot study. *J. Affect. Disorder.* 1998, 49, 235–239.
37. Stein G., Bernard M.: Lithium augmentation therapy in tricyclic-resistant depression. A controlled trial using lithium in low and normal doses. *Br. J Psychiatry* 1993, 162, 634–640.
38. Thase M.E., Kupfer D.J., Frank E., Jarret D.B.: Treatment of imipramine resistant recurrent depression. II. An open clinical trial of lithium augmentation. *J. Clin. Psychiatry* 1989, 50, 413–417.
39. Thase M.E., Rush A.J.: Treatment-resistant depression w: F.E. Bloom i D.J. Kupfer (red.): *Psychopharmacology*, Raven Press, New York, 1995, 1081–1097.
40. van Marwijk H.W.J., Bekker F.M., Nolen W.A., Jansen P.A.F., van Nieuwkerk J.F., Hop W.C.J.: Lithium augmentation in geriatric depression. *J. Affect. Disord.* 1990, 20, 217–223.
41. Zusky P.M., Biederman J., Rosenbaum J.F., Manschreck T.C., Gross C.C., Weilberg J.B., Gastfriend D.R.: Adjunct low dose lithium carbonate in treatment-resistant depression: a placebo-controlled study. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1988, 8, 12–124