

Maria Beręsewicz

Interakcje węglanu litu

II Klinika Psychiatryczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Streszczenie

Jony litu wchłaniane są w przewodzie pokarmowym, nie wiążą się z białkami osocza, nie ulegają metabolizmowi w wątrobie, a wydalane są z moczem. Zawartość litu w surowicy krwi i we wnętrzu komórek jest różna.

Interakcje farmakokinetyczne leków z litem wynikają z wpływu na proces eliminowania litu drogą nerkową. Leki moczopędne zwiększające filtrację kłębkową obniżają poziom litu we krwi, inne, zwłaszcza z grupy tiazydowej, zatrzymują lit i mogą powodować zatrucie. Efekt zatrzymywania litu dają też niektóre leki stosowane w leczeniu nadciśnienia (inhibitory konwertazy angiotensyny), niesterydowe leki przeciwzapalne, niektóre antybiotyki. Do środków zwiększających zawartość litu w komórkach należą fenotiazyny, metyldopa, leki przeciwzapalne. Mechanizm ten może być odpowiedzialny za występowanie objawów neurotoksycznych przy kojarzeniu leków.

Interakcje farmakologiczne z lekami psychotropowymi wykorzystywane są w praktyce klinicznej, ale zwiększają ryzyko wystąpienia objawów toksycznych. Skojarzenie litu z lekami przeciwdrgawkowymi o działaniu normotycznym jest skuteczne u chorych niereagujących na monoterapię i zwłaszcza w przypadku kwasu walproinowego dobrze tolerowane. Istotne znaczenie w leczeniu depresji lekoopornych ma potencjalizujący efekt litu dodanego do leku przeciwdepresyjnego. Kojarzenie litu z TLPD jest bezpieczniejsze niż z lekami z grupy SI-5HT. Wśród neuroleptyków najczęściej powikłań w przypadku kojarzenia z litem przypisuje się haloperidolowi i tiorydazynie. Istotną rolę odgrywa wysokość dawki neuroleptyku.

Planując leczenie skojarzone należy oceniać spodziewane korzyści i ryzyko z nią związane. Podawanie niezbyt wysokich dawek leków i monitorowanie poziomu litu zwiększa bezpieczeństwo kuracji. Stosowanie leków przeciwzapalnych, moczopędnych, antybiotyków i leczenie nadciśnienia u chorych otrzymujących lit wymaga starannego doboru leku i zastosowania szczególnych środków ostrożności.

Sole litu (najczęściej węglan) podawane są doustnie. Jon litu wchłaniany jest szybko z przewodu pokarmowego, nie wiąże się z białkami osocza, nie ulega przemianom w wątrobie, wydalany jest przez nerki. Przenikanie litu przez błony komórkowe jest procesem aktywnym. Stężenie jonów litu w komórkach zależy od rodzaju tkanki i narządu oraz różni się od zawartości w surowicy krwi. Dostępną badaniu komórką jest krwinka czerwona. Zawartość litu w krwinkach wynosi zwykle około połowę stężenia w surowicy. Rozpiętość pomiędzy dawką leczniczą a toksyczną litu jest mała. Dawka ustalana jest

indywidualnie na podstawie stężenia litu w surowicy krwi. W kuracjach profilaktycznych wynosi zwykle 0,5–0,8 mmol/l., przy leczeniu zespołu maniakalnego może być wyższe (do 1,2 mmol/l). Stężenie litu w surowicy związane jest z szybkością wydalania przez nerki, i zależy od przepływu kłębkowego, sprawności kanalików nerkowych, obecności innych kationów (sodu).

Interakcje farmakokinetyczne leków z jonem litu wynikają z wpływu na szybkość eliminowania litu drogą nerkową. Leki zwiększające przepływ nerkowy (np. teofilina) zwiększają wydalanie litu i obniżają jego poziom w surowicy. Leki moczopędne (głównie tiazydowe) powodują zatrzymywanie litu w ustroju, podwyższają jego poziom i mogą prowadzić do wystąpienia objawów toksycznych mimo stosowania stałej dawki leku. Podobny efekt może wystąpić przy podawaniu niesterydowych leków przeciwzapalnych, niektórych leków obniżających ciśnienie (głównie inhibitorów konwertazy angiotensyny), i niektórych antybiotyków (tetracykliny, spektynomycyny) metronidazolu. Mechanizm wpływu tych leków na nerki jest różny i nie zawsze jasny.

Niektóre leki mogą wpływać na dystrybucję jonów litu zwiększając ich zawartość w komórce (fenotiazyny, metyldopa, leki przeciwzapalne). Zjawisko to jest mało poznane, może być odpowiedzialne za występowanie objawów neurotoksycznych.

Interakcje farmakologiczne mogą być wykorzystywane do zwiększenia skuteczności leków (leki przeciwdepresyjne, przeciwdrgawkowe leki normotymiczne) ale mogą też zwiększać ryzyko wystąpienia objawów toksycznych (głównie ze strony oun) przy terapeutycznym stężeniu litu w surowicy. Interakcje farmakologiczne mogą przejawiać się również sumowaniem się objawów ubocznych litu i innych leków (np. nasilenie drżenia, objawów gastrycznych, działanie blokujące tarczycę, kardiotoxyczne).

1. LEKI PRZECIWDRGAWKOWE O DZIAŁANIU NORMOTYMICZNYM

1.1. Karbamazepina

Łączne podawanie litu i karbamazepiny, wg. większości autorów, nie wpływa na poziom obu leków we krwi (2), nie zachodzą też inne interakcje farmakokinetyczne. Mechanizmy interakcji farmakologicznych nie są jasne. Skojarzona kuracja litem i karbamazepiną może być skuteczna u chorych niereagujących na każdy z tych leków stosowany oddzielnie, zarówno w leczeniu zespołów maniakalnych, jak i stabilizacji nastroju u chorych z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi, zwłaszcza z częstymi nawrotami (53, 121, 134, 166). Obserwowano również potencjalizację działania przeciwdepresyjnego obu leków (122). Freeman i wsp. sądzą, że przeprowadzone badania kontrolowane potwierdzają skuteczność kuracji skojarzonej i sugerują możliwość synergistycznego działania obu leków (70). Kuracja taka wiąże się jednak z ryzykiem niekorzystnych interakcji i sumowania się objawów ubocznych obu leków.

a. *Objawy neurotoksyczne*

Chory leczony litem w dawce 1800 mg rozpoczął równoczesne przyjmowanie 600 mg karbamazepiny. Po 3 dniach wystąpiły objawy świadczące o neurotoksycznym działaniu leków (ataksja, drżenie, oczopląs, wygórowanie odruchów ścięgnistych). Poziom obu leków był w granicach uznanych za terapeutyczne. Objawy ustąpiły po odstawieniu leków, nie występowały w okresach monoterapii, a przy powrocie do kuracji skojarzonej pojawiły się ponownie (76). Podobne objawy toksyczne opisywano u innych pacjentów, poziom litu nie ulegał podwyższeniu (198).

Jednocześnie opublikowano szereg doniesień, z których wynika, że skojarzona kuracja litem i karbamazepiną jest dobrze tolerowana (70, 134). Do wystąpienia reakcji toksycznej w przebiegu leczenia skojarzonego predysponuje uszkodzenie oun, współistniejące choroby metaboliczne oraz szybkie podnoszenie dawki (18, 208).

b. *Wpływ na funkcję tarczycy*

Lit blokuje uwalnianie hormonów tarczycy, powoduje obniżenie ich poziomu we krwi, podwyższenie TSH. Karbamazepina również, choć mniej wyraźnie, obniża poziom hormonów tarczycy (poprzez indukcję enzymów wątrobowych zwiększa metabolizm tych hormonów) (198). Przy kuracji skojarzonej sumują się działania obu leków, zmiany hormonalne występują częściej niż przy leczeniu samym litem, są bardziej nasilone (123).

c. *Działanie kardiotoksyczne*

Zarówno lit, jak karbamazepina mogą powodować zaburzenia przewodnictwa i dysfunkcję węzła zatokowego. Przy leczeniu skojarzonym można spodziewać się sumowania efektu kardiotoksycznego obu leków. Potwierdzają to obserwacje kliniczne (220).

d. *Działanie na układ białokrwinkowy*

Lit często powoduje leukocytozę. Może wpływać korzystnie na leukopenię występującą w czasie kuracji karbamazepiną (123), ale podczas kuracji skojarzonej stwierdzano również obniżenie liczby białych krwinek (118).

e. *Wpływ na gospodarkę wodną i elektrolitową*

Lit i karbamazepina działają przeciwstawnie na regulację wody i sodu. Efekt diuretyczny litu znosi działanie antydiuretyczne karbamazepiny, natomiast podawanie karbamazepiny nie zapobiega moczówce politowej (237).

1.2. Pochodne kwasu walproinowego

Kwas walproinowy nie wpływa na farmakokinetykę litu. Węglan litu nieznacznie zwiększa poziom kwasu walproinowego, prawdopodobnie zwiększając jego wchłanianie w przewodzie pokarmowym (efekt przypisywany zobojętniającemu

działaniu jonów węglanowych), ale nie ma to istotnego znaczenia klinicznego (81). Metabolizm obu leków przebiega niezależnie. Mechanizm ich działania nie jest znany, lecz wydaje się, że nie mają one przeciwstawnego działania farmakodynamicznego (211) i mogą działać synergistycznie (130).

Skojarzone leczenie zaburzeń afektywnych litem i pochodnymi kwasu walproinowego jest skuteczne u pacjentów nie reagujących na monoterapię. Dotyczy to działania przeciwmaniakalnego, przeciwdepresyjnego i stabilizującego nastrój (zapobieganie nawrotom), zwłaszcza w przypadku przebiegu typu rapid cycling. Zestawienie szeregu doniesień klinicznych i badań retrospektywnych potwierdzających skuteczność leczenia skojarzonego opracował Solomon i wsp. (221). Pilotażowe badania kontrolowane obejmujące 12 chorych leczonych samym litem lub litem z kwasem walproinowym potwierdzają lepszy efekt kuracji skojarzonej (112).

Skojarzone leczenie litem i kwasem walproinowym jest dobrze tolerowane (70) i nie stanowi większego zagrożenia niż monoterapia przy użyciu tych środków (211), zachodzi jednak możliwość sumowania się objawów ubocznych obu leków takich jak przyrost masy ciała, sedacja, zaburzenia żołądkowo-jelitowe na początku kuracji i drżenie mięśniowe (70).

Podsumowanie i wnioski kliniczne

Kojarzenie litu z lekami przeciwdrgawkowymi o działaniu normotymicznym jest stosowane u chorych z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi niereagujących na monoterapię, zwłaszcza u osób z częstymi nawrotami choroby. Lit z kwasem walproinowym jest skojarzeniem bezpiecznym i dobrze tolerowanym. W przypadku łącznego podawania litu i karbamazepiny zachodzi ryzyko objawów toksycznych nawet przy terapeutycznym poziomie obu leków we krwi oraz sumowania się efektów ubocznych obu leków (wpływ na tarczycę i działanie kardi toksyczne).

2. NEUROLEPTYKI

Neuroleptyki stosowane są łącznie z litem w leczeniu zespołów maniakalnych, ponieważ wykazują szybkie i silne działanie uspakajające i przeciwpsychotyczne. Dodanie litu do kuracji neuroleptycznej zmniejsza nasilenie depresji i niepokoju u chorych z przewlekłą schizofrenią (225).

Interakcje farmakokinetyczne nie są jasne. Badania Kerznera i wsp. (116) sugerują, że dodanie litu obniża istotnie poziom chlorpromazyny u chorych otrzymujących dzienną dawkę 400–800 mg. Obserwacje innych autorów potwierdzają obniżenie poziomu chlorpromazyny po podaniu litu i brak zmian poziomu litu w przebiegu skojarzonej kuracji (188). Zdaniem tych autorów sole litu obniżają szybkość wchłaniania podawanej doustnie chlorpromazyny i zwiększają jej przemianę wewnątrzjelitową. Fenotiazyny zwiększają wewnątrzkomórkowe stężenie litu (163), ale haloperidol nie ma takiego działania.

Kuracje skojarzone są na ogół dobrze tolerowane, ale często występują objawy pozapiramidowe (110, 124). Znane są też kazuistyczne opisy pojawienia się objawów toksycznych, zwłaszcza dotyczących *oun*, które wiązać można z jednoczesnym stosowaniem litu i neuroleptyku. Są to ostro występujące objawy pozapiramidowe, zaburzenia świadomości, majaczenie, drgawki, złośliwy zespół neuroleptyczny (1, 16, 25, 35, 55, 74). W większości przypadków objawy ustępowały po odstawieniu leków, ale zdarzały się też trwałe uszkodzenia *oun* (209). Najwięcej powikłań o ciężkim przebiegu opisywano w czasie kuracji haloperidolem (19).

Częstość występowania objawów neurotoksycznych w leczeniu skojarzonym nie jest znana. Miller i wsp. obserwowali je u 27% badanych (mała grupa 30 chorych dwubiegunowych) (149). Baastrup i wsp. (13) prowadzili retrospektywne badania 425 chorych leczonych haloperidolem i litem. Ciężkie powikłania (złośliwy zespół neuroleptyczny) nie wystąpiły u żadnego chorego, a objawy uboczne pojawiały się tak samo często, jak w przebiegu monoterapii. W badanej grupie stosowano stosunkowo nieduże dawki leków (średnio 9 mg haloperidolu, a poziom litu nie przekraczał 1,0 mmol/l). Wśród 129 chorych z zespołem maniакаlnym leczonych neuroleptykiem samym lub w skojarzeniu z litem nie stwierdzono większej częstotliwości objawów neurotoksycznych w przebiegu kuracji skojarzonej (77). Działanie neurotoksyczne skojarzonej kuracji zależy głównie od dawki neuroleptyku (149).

Po podaniu neuroleptyku pacjentom przewlekle przyjmującym lit obserwowano czasem stany zbliżone do somnambulizmu (2–3 godziny po zaśnięciu, wędrowanie w stanie zaburzonej świadomości) (33).

2.1. Pochodne fenotiazyny

2.1.1. Chlorpromazyna

Lit zmniejsza wchłanianie chlorpromazyny podawanej doustnie (116, 188), poziom chlorpromazyny we krwi może nie osiągać wartości terapeutycznej. Opisano ostry zespół pozapiramidowy u chorego z psychozą schizoafektywną przewlekle leczonego chlorpromazyną 200–600 mg, który wystąpił w kilka dni po podaniu litu (1). Są również inne doniesienia kliniczne o ciężkich zespołach pozapiramidowych w czasie równoczesnego podawania litu i chlorpromazyny (3, 246).

Z innych ewentualnych interakcji opisano stany zbliżone do somnambulizmu występujące przy leczeniu litem i chlorpromazyną, a także innymi neuroleptykami (perfenazyna, tiorydazyna, tiotyksen) (33).

2.1.2. Tiorydazyna

Tiorydazyna powoduje wyraźny wzrost stężenia litu w krwinkach czerwonych (163).

W piśmiennictwie zamieszczono szereg opisów dokumentujących objawy neurotoksyczne (majaczenie, drgawki, encefalopatia, zmiany w zapisie EEG)

w przebiegu kuracji litem i tiorydazyną (16, 215, 216). Powikłania tego typu wystąpiły u 4 chorych leczonych litem (poziom poniżej 1,0 mmol/l) i tiorydazyną w dawce powyżej 800 mg. Kuracja samym litem była przez nich dobrze tolerowana (215).

2.1.3 Flufenazyna

Nasilone objawy pozapiramidowe o obrazie zbliżonym do złośliwego zespołu neuroleptycznego obserwowano po podaniu litu z flufenazyną (3, 192). U jednego chorego wystąpiły trwale zmiany w oun (209).

2.2. Pochodne tioksantenu

2.2.1 Tiotyksen

Nagle pojawienie się objawów pozapiramidowych opisano po podaniu litu z tiotyksenem (65)

2.2.2 Flupentiksol

Były doniesienia o działaniu neurotoksycznym przy skojarzeniu tego leku z litem (111, 244).

2.3. Butyrofenony

2.3.1. Haloperidol

W 1974 roku Cohen i wsp. (35) opisali ostry zespół mózgowy, przejawiający się sennością, gorączką, drżeniem mięśniowym, zaburzeniami świadomości, objawami uszkodzenia układu pozapiramidowego i mózdzku, przebiegający z podwyższoną leukocytozą i zwiększonym poziomem enzymów, mocznika i kreatyniny w surowicy oraz obniżoną glikemią. Wystąpił u 4 chorych z ostrymi objawami manii leczonych litem w dawce 1500–1800 mg i haloperidolem 45 mg na dobę. U dwóch z nich po zaprzestaniu leczenia pozostały objawy rozległego uszkodzenia oun, u pozostałych utrzymywały się dyskinezy. W następnych latach pojawiło się szereg opisów nasilonych, opornych na leczenie typowymi lekami zespołów pozapiramidowych, a także przebiegających z gorączką stanów zbliżonych do złośliwego zespołu neuroleptycznego występujących w czasie leczenia skojarzonego. Przegląd tych doniesień do 1990 roku zawiera praca Batchelor i Lowe (19). Doniesienia o powikłaniach w czasie kuracji nie pozwalają ocenić częstości ich występowania. Niektórzy autorzy uważają, że objawy pozapiramidowe w czasie leczenia litem i haloperidolem są częste, ale ich nasilenie i podatność na leczenie nie różni się od spotykanych w przebiegu monoterapii (13, 110, 124). Podkreślana jest przydatność tego typu leczenia skojarzonego i rzadkie występowanie powikłań (13, 77, 124). Istotnym czynnikiem bezpieczeństwa skojarzonej kuracji jest wysokość dawek leków. Baastrup i wsp. (13), którzy ocenili skojarzenie litu z haloperidolem za postępowanie bezpieczne stosowali

haloperidol w średniej dawce 9 mg na dobę, a poziom litu u leczonych przez nich pacjentów nie przekraczał 1,0 mmol/l.

2.4. Inne neuroleptyki

2.4.1. Sulpiryd

Opisano 2 przypadki ostrych objawów pozapiramidowych które wystąpiły bezpośrednio po skojarzeniu litu z sulpirydem w dawce 1600 mg na dobę (55). Bocchetta i wsp., którzy prowadzili 4 tygodniową kurację sulpirydem w małych dawkach (50–75 mg dziennie) u 53 chorych przewlekle leczonych litem nie obserwowali objawów ubocznych z zakresu układu pozapiramidowego (26).

2.4.2. Pimozyd

Nie obserwowano interakcji ani żadnego efektu klinicznego przy stosowaniu skojarzenia z litem (próba kliniczna) (106).

2.4.3. Klozapina

Skojarzenie litu z klozapiną może być przyczyną powikłań neurotoksycznych. Choremu leczonemu klozapiną (750 mg) przez 6 tygodni podano lit (0,86 mmol/l). Po kilku dniach wystąpiły napadowe drgawki miokloniczne kończyn. Objawy te ustąpiły po odstawieniu obu leków i nie powtórzyły się po ponownym podaniu samej klozapiny (129).

Znane są pojedyncze opisy złośliwego zespołu neuroleptycznego w przebiegu skojarzonej kuracji litem i klozapiną (25, 169).

Pierwszy przypadek agranulocytozy w przebiegu takiej kuracji skojarzonej opisano w 1991 roku i niekorzystny przebieg wiązano z odstawieniem litu (74). U kolejnego pacjenta spadek liczby krwinek białych ujawnił się po 3 tygodniach leczenia klozapiną w dawce 100 mg i litem 600 mg na dobę (poziom litu 0,75 mmol/l). Autorzy rozważają możliwość interakcji litu i klozapiny na poziomie immunologicznym (234).

Podsumowanie i wnioski kliniczne

Skojarzone leczenie litem i neuroleptykami przynosi często dobre efekty kliniczne (leczenie zespołu maniakalnego, psychozy schizofrenicznej) ale niesie zwiększone ryzyko objawów niepożądanych i powikłań w postaci złośliwego zespołu neuroleptycznego.

W większości przypadków objawy te ustępują po odstawieniu leków, ale opisywano również nieodwracalne zmiany w oun. Liczne doniesienia o poważnych objawach neurotoksycznych dotyczyły skojarzenia haloperidolu z litem, ale powikłania zdarzały się też po innych neuroleptykach.

Wystąpienie objawów neurotoksycznych w przebiegu kuracji skojarzonej zależy od wielu czynników, takich jak rodzaj i dawka neuroleptyku, stan oun, poziom litu, nasilenie objawów zespołu maniakalnego (43), a niektórzy wskazują na znaczenie osobniczej nadwrażliwości (117). U chorych leczonych litem

zalecane jest stosowanie możliwie małych dawek neuroleptyków oraz korzystanie z benzodiazepin w celu uzyskania efektu sedatywnego (43).

3. LEKI PRZECIWDEPRESYJNE

Lit wzmacnia skuteczność leków przeciwdepresyjnych. Dodanie litu do trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD) u 54 pacjentów nie reagujących na kilkutygodniową kurację przyniosło poprawę u 83% badanych (49). Opublikowano kilkadziesiąt doniesień potwierdzających potencjalizujące działanie litu w połączeniu z różnymi lekami przeciwdepresyjnymi (TLPD, IMAO, SI-5HT, czteropierścieniowe). Metaanaliza przeprowadzonych poprawnie metodologicznie badań kontrolowanych wskazuje wg Austina (9), że ok. 40% chorych z depresją oporną na leki przeciwdepresyjne zareagowało poprawą na zastosowaną kurację skojarzoną z litem. Wg de Montigny (50) natomiast skuteczność takiej kuracji jest wyższa, poprawa występuje u 56 do 95% leczonych. Lit potencjalizuje też działanie leku przeciwdepresyjnego u chorych nie wykazujących lekooporności (30).

Ustępowanie objawów depresji obserwowano w ciągu pierwszych dni po podaniu litu lub po kilku tygodniach skojarzonej kuracji (44). Zdania na temat dawki litu niezbędnej do uzyskania efektu potencjalizacji są podzielone. Jedni autorzy lepsze wyniki uzyskiwali przy poziomie litu ok. 0,7 mmol/l (156, 217), inni uważają, że efekt kliniczny nie zależy od poziomu litu i występuje również przy stosowaniu niskich dawek (0,4–0,5 mmol/l) (50).

U pacjentów w starszym wieku poziom litu 0,1–0,2 mmol/l powinien wystarczać do uzyskania poprawy, a stosowany w takich dawkach nie stanowi niebezpieczeństwa zatrucia (126, 137).

Badania Priena nie potwierdziły natomiast synergistycznego działania soli litu i TLPD w zapobieganiu nawrotom depresji. Wyniki przewlekłej kuracji skojarzonej nie były lepsze niż efekty podawania samego litu (176).

Dodanie litu do leku przeciwdepresyjnego w leczeniu epizodu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych nie chroni przed zmianą fazy. Jann i wsp. (102) obserwowali epizody maniakalne u 12 z 30 chorych dwubiegunowych leczonych w sposób skojarzony. W następnych latach opisano 8 przypadków wystąpienia zespołu maniakalnego lub hipomaniakalnego w krótkim czasie po podaniu litu chorym leczonym z powodu depresji (za 50).

Kojarzenie litu z lekami przeciwdepresyjnymi jest na ogół dobrze tolerowane, ale można spodziewać się nasilenia niektórych objawów ubocznych (drżenie, wysychanie w ustach, działanie kardi toksyczne). Występowały również powikłania w postaci napadów drgawkowych (213) i zespołu serotoninowego (120, 151). Były doniesienia o sumowaniu się wpływu obu leków na gruczoł tarczowy (189). Więcej objawów niepożądanych opisano przy kojarzeniu litu z SI-5HT.

Mechanizm interakcji litu i leków przeciwdepresyjnych nie jest jasny. Podkreśla się synergistyczne działanie podwyższające poziom serotoniny w ośn. (142, 156).

3.1. Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD)

TLPD nie wpływają na farmakokinetykę litu (nie zmieniają poziomu litu we krwi i w krwinkach czerwonych) (31).

Badania dotyczące skuteczności litu jako środka potencjalizującego działanie leków przeciwdepresyjnych przeprowadzano zwykle w grupach chorych otrzymujących różne leki przeciwdepresyjne (amitryptylinę, imipraminę, doksepinę, dezipraminę, trimipraminę, mianserynę, klomipraminę, maprotylinę a także fluwoksaminę i fluoksetynę). Niektórzy autorzy koncentrowali się na jednym leku przeciwdepresyjnym (dezipramina, imipramina) (44, 226). Po dokonaniu przeglądu wyników tych badań Nemeroff (156) dochodzi do wniosku, że dodanie litu do TLPD jest skuteczną metodą leczenia lekoopornej depresji. Wydaje się, że skuteczność kuracji skojarzonej nie zależy od stosowanego leku przeciwdepresyjnego (jest zbliżona przy TLPD i SI-5HT) (68, 112).

Doniesień o objawach niepożądanych w przebiegu skojarzonych kuracji litem i TLPD jest niewiele, są kazuistyczne opisy napadów drgawkowych (213), objawów mykardiomatii i niedoczynności tarczycy (54), objawów neurologicznych jak drżenie i mioklonie (52). Wszystkie te objawy mogą pojawiać się również w przebiegu monoterapii litem lub TLPD i nie ma wystarczających przesłanek pozwalających na ocenę częstości ich występowania w związku z leczeniem skojarzonym. Dwie obserwacje dotyczące niewielkich grup chorych (9 i 14 osób) w wieku podeszłym wskazują, że w tej grupie wiekowej, u połowy osób otrzymujących lit jako dodatek do nieskutecznej kuracji lekiem przeciwdepresyjnym występują objawy uboczne wymagające przerwania leczenia. U chorych tych występowało nasilone drżenie, zaburzenia pamięci, zaburzenia myślenia i halucynacje (8, 127).

3.1.1. Amitryptylina

Amitryptylina jako podstawowy lek przeciwdepresyjny była stosowana w licznych pracach oceniających potencjalizujące działanie litu w depresji lekoopornej (156). Wśród 30 chorych z depresją nie reagującą na leczenie amitryptyliną dodanie litu okazało się równie skuteczne jak zastosowanie elektrowstrząsów (67% i 73% popraw) (56).

Objawy niepożądane występujące w czasie leczenia skojarzonego: u chorego leczonego amitryptyliną w dawce 300mg po podaniu litu w dawce 900 mg/dobę wystąpiły napady drgawkowe typu grand mal (213).

3.1.2. Imipramina

Wśród 40 chorych leczonych bez efektu imipraminą istotną porawę uzyskano u 65% osób, którym dołączono lit, i jedynie u 25% kontynuujących leczenie samą imipraminą (226). Objawy niepożądane: opisano przypadek kardiomiopatii i niedoczynności tarczycy u młodej osoby po 6-miesięcznej kuracji litem i imipraminą (54).

3.1.3. Dezipramina

Dodanie litu do dezipraminy w przypadku nieskutecznej kuracji przyniosło pożądane efekty u 67% leczonych (68). U części chorych porawa wystąpiła a ciągu pierwszego tygodnia leczenia, u innych w okresie do 6 tygodni (44, 68). 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 (30).

3.1.4. Klomipramina

Ewidentną poprawę 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 (201). Potencjalizujący wpływ litu na działanie klomipraminy potwierdzili również inni autorzy (67, 221). Lit natomiast nie potencjalizował antyobsesyjnego działania tego leku (168).

Działania niepożądane: w przebiegu skojarzonej kuracji opisano zespół serotoninowy: 59-letniemu choremu z naczyniopochodnymi zmianami w oun leczonemu klomipraminą 175 mg + lewomepromazyną 25 mg + flunitrazepamem 2 mg podano lit w dawce 600 mg, a następnie 1000 mg. Po zwiększeniu dawki litu wystąpiły objawy zespołu serotoninowego, które ustąpiły szybko po jego odstawieniu (120).

3.1.5. Nortryptylina

Ciężkie objawy neurotoksyczne (drżenie, zaburzenia pamięci, myślenia, omamy słuchowe) wystąpiły u chorego w wieku starszym leczonego litem (900 mg) i nortryptyliną (50 mg dziennie) (8).

3.1.6. Lofepramina

Dodanie litu do nieskutecznej kuracji lofepraminą potencjalizuje jej działanie przeciwdepresyjne (112, 205). W grupie kilkunastu chorych otrzymujących lit i lofepraminę tolerancję oceniono jako dobrą (112).

3.1.7. Doksepina

Lit potencjalizuje działanie przeciwdepresyjne doksepiny (49).

3.1.8. Dotiepin

Lit potencjalizował efekt przeciwdepresyjny dotiepiny u starszych pacjentów z oporną depresją (235).

3.2. Czteropierścieniowe leki przeciwdepresyjne

3.2.1. Mianseryna

Skuteczność skojarzonej kuracji litem i mianseryną w depresji lekooponej obserwowano u pojedynczych chorych (opisy kazuistyczne) (107) oraz w gru-

pach chorych otrzymujących różne leki przeciwdepresyjne (49, 90, 171, 235). Były też doniesienia nie potwierdzające skuteczności takiej skojarzonej kuracji (198). Nie opisano objawów niepożądanych.

3.2.2. Maprotylina

Lit ma potencjalizować działanie przeciwdepresyjne maprotyliny (235, 242). Opisano również objawy niepożądane towarzyszące takiemu połączeniu leków w postaci drżenia i ruchów mimowolnych (113).

3.3. Selektywne inhibitory wychwyty serotoniny (SI-5HT)

Salama i wsp. (na podstawie kazuistycznego przypadku) wysunęli hipotezę, że podanie fluoksetyny w trakcie kuracji litem może spowodować podwyższenie poziomu litu w surowicy i wystąpienie objawów neurotoksycznych (195). Badania przeprowadzone w następnych latach nie potwierdziły istnienia interakcji farmakokinetycznych między litem i SI-5HT (27, 33, 132, 240).

Lit potencjalizuje efekt przeciwdepresyjny SI-5HT, podobnie jak w przypadku TLPD (68, 112, 158, 170, 229). Kuracje skojarzone są jednak obciążone większym ryzykiem wystąpienia objawów niepożądanych, zwłaszcza związanych ze zwiększoną aktywnością serotoninową, ponieważ oba leki mają działanie serotonergiczne. Wśród objawów niepożądanych opisywano napady drgawkowe, somnolencję, napady absence, objawy pozapiramidowe, zespół maniakalny, oraz zespół serotoninowy (cechujący się zaburzeniami świadomości, drżeniem, miokloniami, ataksją, pobudzeniem ruchowym, oraz podwyższoną temperaturą i podwyższonym ciśnieniem tętniczym krwi) (63, 151, 157, 193, 195, 210).

3.3.1. Fluoksetyna

Po dodaniu litu do nieskutecznej kuracji fluoksetyną (w dawce 20–80 mg) Pope i wsp. obserwowali poprawę stanu klinicznego u 5 chorych z lekooporną depresją (170).

Synergistyczne działanie obu leków zostało potwierdzone w kolejnych doniesieniach klinicznych i badaniach kontrolowanych (66, 68, 112, 229).

Badania Katony i wsp. (112) objęły grupę 62 chorych, prowadzone były metodą podwójnie ślepej próby, porównywano działanie litu i placebo, oraz lofepraminy i fluoksetyny (17 chorych otrzymywało 20 mg fluoksetyny i lit zapewniający poziom w surowicy 0,6–1,0 mmol/l). W czasie 6 tygodniowej kuracji nie obserwowano szybkich efektów działania litu, ale skuteczność litu była wyższa niż placebo, podobna w przypadku lofepraminy i fluoksetyny. Inni autorzy (grupa 60 osób z lekooporną depresją) stwierdzili, że lit w równym stopniu potencjalizuje działanie przeciwdepresyjne dezipraminy i fluoksetyny (67% i 60% popraw) (68).

Tondo i wsp. leczyli fluoksetyną (średnia dawka 29,5 mg) 26 chorych z depresją w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych otrzymujących

przewlekle węglan litu (średni poziom 0,56 mmol/l) i uzyskali poprawę u 60% badanych (229).

Objawy niepożądane

Opisano objawy neurotoksyczne (zawroty głowy, zaburzenia równowagi, sztywność mięśniową, ataksję, dyzartrię) u 44 letniej kobiety leczonej litem od wielu lat, u której z powodu objawów depresyjnych podano fluoksetynę. Objawy wystąpiły w kilka dni po zastosowaniu fluoksetyny i towarzyszyło im podwyższenie poziomu litu w surowicy do 1,7 mmol/l, ustąpiły po odstawieniu fluoksetyny i zmniejszeniu dawki litu (195). Autorzy sugerują, że dodanie fluoksetyny do ustabilizowanej kuracji litem może spowodować podwyższenie poziomu litu i wystąpienie objawów zatrucia. Niewielkie podwyższenie poziomu litu (bez objawów toksycznych) po włączeniu fluoksetyny opisał też Hadley (83), przy czym po obniżeniu dawki litu wystąpiły u pacjentki objawy manii. U jednego chorego obserwowano napady typu absence, które wiązano z dodaniem fluoksetyny do prowadzonej kuracji litem. Po zmniejszeniu dawki litu napady nie powtarzały się (193).

W opisach kazuistycznych wymienia się objawy neurotoksyczne, zbliżone obrazem klinicznym do zespołu serotoninowego w przebiegu skojarzonej kuracji litem i fluoksetyną bez podwyższonego poziomu litu (151, 157). W obu opisanych przypadkach lit był dołączony do kuracji fluoksetyną.

Badania interakcji farmakokinetycznej litu i fluoksetyny przeprowadzone na 10 zdrowych ochotnikach (27) nie potwierdziły jej istnienia zarówno w przypadku pojedynczej, jak i wielokrotnej dawki fluoksetyny.

W grupie 26 chorych przewlekle leczonych litem , u których przeprowadzono kilkutygodniową kurację fluoksetyną (średnio 29,5 mg) nie stwierdzono podwyższenia poziomu litu w czasie tej kuracji. Tolerancja tego skojarzonego leczenia oceniana była jako dobra, co może się wiązać, zdaniem autorów, ze stosowaniem stosunkowo niskich dawek litu (0,56 mmol/l) (229).

Znaczenie wielkości dawki litu w występowaniu objawów ubocznych w przebiegu skojarzonej kuracji podkreślają też Hawley i wsp. (85). Dwunastu chorych z depresją niereagującą na 6-tygodniową kurację fluoksetyną (20 mg) otrzymało dodatkowo przez 12 tygodni węglan litu w dawkach zapewniających stężenie litu we krwi w granicy 0,8–1,1 mmol/l. U 6 chorych wystąpiły objawy uboczne (głównie nudności, wymioty, biegunka), które stały się przyczyną przerwania kuracji u 2 osób. W okresie poprzedzającym podanie litu tolerancja fluoksetyny u wszystkich chorych była dobra. Autorzy oceniają, że leczenie skojarzone wiąże się z dużym ryzykiem objawów niepożądanych i sugerują prowadzenie kuracji skojarzonych z zastosowaniem niższych dawek litu.

Retrospektywna analiza objawów niepożądanych w dużej (liczącej 110 osób) grupie chorych leczonych fluoksetyną z litem w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą samą fluoksetynę wykazała, że ryzyko wystąpienia objawów ubocznych w przebiegu kuracji skojarzonej jest nieco wyższe (31%) niż w przypadku monoterapii (22%), ale różnica ta nie jest znamienna. Nie obserwowano

poważniejszych powikłań, objawów pozapiramidowych, ani zespołu serotoninowego. Ryzyko wystąpienia objawów związanych ze wzmożonym neuroprzekaznictwem serotoninowym było 1,5 razy wyższe przy leczeniu skojarzonym, ale i tu różnica nie była statystycznie znamienne. Dawka fluoksetyny u większości chorych wynosiła 20mg, a poziomu litu nie analizowano. Kuracja skojarzona oceniana została jako bezpieczna i dobrze tolerowana (20).

3.3.2. Fluwoksamina

Hendrix i Floris nie obserwowali klinicznych ani biologicznych interakcji w czasie podawania fluwoksaminy (średnio 120 mg) i litu (750–1400 mg) 6 chorym z depresją (88). Zdaniem innych autorów lit potencjalizuje działanie przeciwdepresyjne fluwoksaminy, leczenie skojarzone przyniosło poprawę u połowy chorych z depresją niereagującą na samą fluwoksaminę (48).

Badania nad wpływem litu na farmakokinetykę i działanie przeciwdepresyjne fluwoksaminy (100 mg/dobę) u chorych z depresją (mała grupa badana) wskazują, że lit potencjalizuje działanie leku przeciwdepresyjnego nie wpływając na jego poziom we krwi (147).

Objawy niepożądane przy leczeniu skojarzonym:

w rejestrze Committee on the Safety of Medicines odnotowano 19 raportów o objawach niepożądanych w przebiegu skojarzonej kuracji litem i fluwoksaminą, 5 dotyczyło napadów drgawkowych, jeden hipertermii (221).

Po podaniu litu choremu leczonemu fluwoksaminą wystąpiły objawy nieopanowanej senności bez innych objawów neurologicznych i przy prawidłowych wynikach badań laboratoryjnych (63).

3.3.3. Sertralina

Badania przeprowadzone u zdrowych ochotników wykazały, że sertralina nie wpływa na klirens nerkowy ani na poziom litu w surowicy. Podawano 1200 mg litu 16 ochotnikom przez 9 dni, ostatniego dnia podano 100 mg sertraliny lub placebo (240). Podobnie przebiegały badania innej, 20-osobowej grupy zdrowych (6). W obu badaniach osoby, które otrzymały sertralinę miały nieco więcej objawów ubocznych (drżenie).

Lit prawdopodobnie potencjalizuje działanie przeciwdepresyjne sertraliny. Dodano lit do sertraliny 11 pacjentom niereagującym na dotychczasową kurację tym lekiem. U 7 z nich w ciągu tygodnia obserwowano poprawę stanu psychicznego, nie wystąpiły objawy niepożądane (55). Efekt kliniczny nie był skorelowany z poziomem litu.

3.3.4. Paroksetyna

Wg Haenena (doniesienie zjazdowe) dodanie paroksetyny do kuracji litem nie wpływa na poziom litu. U prawie połowy pacjentów wystąpiło drżenie, nieco rzadziej wzmożona potliwość (10).

W innym badaniu w trakcie 5 tygodni kuracja skojarzona litem i paroksetyną była dobrze tolerowana (218). Zespół serotoninowy obserwowano

u 59-letniej chorej leczonej paroksetyną (30 mg), której podano 400 mg litu. Poziom litu wynosił 0,67 mmol/l, natomiast poziom paroksetyny (693 ng/ml) znacznie przewyższał wartości uzyskiwane zwykle przy tej dawce leku (210).

3.4. Selektywne inhibitory wychwytu serotoniny i noradrenaliny

3.4.1. Wenlafaksyna

W przebiegu skojarzonej kuracji litem i wenlafaksyną wystąpił w 50-letniej kobiety zespół serotoninowy, dawka wenlafaksyny nie była wysoka, a poziom leku i jego metabolitów we krwi nie odbiegał od zalecanego (146).

3.5. Inhibitory monoaminozydazy (IMAO)

Inhibitory MAO nie wpływają na farmakokinetykę litu, fenelzyna nie zmienia stężenia litu w krwinkach czerwonych (198).

3.5.1. Nieodwracalne IMAO

Lit, podobnie jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, potencjalizuje działanie przeciwdepresyjne IMAO. Prowadzone były skojarzone kuracje izokarboksazydem (248), tranilcyprominą (172), fenelzyną (155) w małych grupach chorych. Tolerancja skojarzonego leczenia była dobra, są jednak opisy powikłań; u 2 chorych przewlekłe leczonych litem i tranilcyprominą wystąpiły dyskinezy oralne (219).

Efekt potencjalizacji działania przeciwdepresyjnego u chorych z oporną na leczenie depresją opisano w przy dołączeniu litu do klogiliny (171). W trakcie tej kuracji nie występowały objawy uboczne.

3.5.2. Selektywne odwracalne IMAO

50 pacjentom leczonym litem podano moklobemid w dawce 150–675 mg przez 3 do 52 tygodni i nie odnotowano wyraźnych interakcji, leczenie było dobrze tolerowane (4).

Podsumowanie i wnioski kliniczne

Lit potencjalizuje działanie leków przeciwdepresyjnych. Kuracja skojarzona jest skuteczna w leczeniu depresji lekoopornych (zdaniem większości autorów u ponad 50% badanych) i w przypadku TLPD na ogół dobrze tolerowana. Postępowanie takie związane jest jednak z pewnym ryzykiem, ponieważ mogą wystąpić powikłania spowodowane sumowaniem się działania kardiotoksycznego i neurotoksycznego obu leków, obniżającego próg drgawkowy i synergizmem w zakresie neuroprzeżywalności serotoninowego. Kojarzenie litu z SI-5HT obciążone jest większym ryzykiem wystąpienia powikłań. Powikłania w przebiegu kuracji skojarzonych występują częściej przy stosowaniu wysokich dawek litu (poziom 0,8 mmol/l). Szczególną ostrożność należy zachować u osób w wieku starszym. Zalecana jest też kontrola ekg.

4. LEKI ANKSJOLITYCZNE

4.1. Benzodiazepiny

Benzodiazepiny stosowane są łącznie z litem w celu zmniejszenia niepokoju, korekcji snu, niekiedy leczenia zespołów maniakalnych.

Wyniki badań na zwierzętach sugerują możliwość interakcji między tymi lekami. Lit podawany przewlekłe szczurom zmniejsza liczbę receptorów benzodiazepinowych w korze czołowej (92). Łączne podawanie litu i benzodiazepiny (phenazepamu) powodowało istotne zwiększenie zawartości litu w niektórych obszarach mózgu i w wątrobie (197), a lit potencjalizuje działanie sedatywne diazepam u myszy (139).

Zachodzi możliwość interakcji farmakokinetycznych między litem i benzodiazepinami (1).

Opisano kilka kazuistycznych przypadków powikłań w trakcie podawania benzodiazepin łącznie z litem (objawy neurotoksyczne (131), hipotermia, nasilenie objawów depresji) brak jednak pewności, czy były one wywołane interakcją między tymi lekami (198). Wyniki badań przeprowadzonych na większej grupie chorych przyjmujących lit łącznie z innymi lekami sugerują, że podawanie litu z benzodiazepinami może być przyczyną dysfunkcji seksualnych u 50% pacjentów (75).

4.1.1. Alprazolam

Badanie zdrowych ochotników przyjmujących lit 900–1500 mg dziennie wykazało, że alprazolam w dawce 2 mg dziennie obniżał klirens nerkowy litu i powodował nieznaczne podwyższenie poziomu litu nie powodując objawów klinicznych (63).

4.1.2. Bromazepam

Opis pojedynczego przypadku: podanie 18 mg/dobę bromazepamu pacjentowi leczonemu stałą dawką litu spowodowało wzrost poziomu litu z 1,12 do 1,40 mmol/l (184).

4.1.3. Diazepam

Opis pojedynczego przypadku: u osoby z upośledzeniem umysłowym w przebiegu leczenia litem 1000 mg i diazepamem 30 mg (po 17 dniach) wystąpił epizod hipotermii (poniżej 35 stopni C) ze śpiączką, osłabieniem odruchów, spadkiem ciśnienia i zwolnieniem tętna. Objawy ustąpiły po odstawieniu litu i pojawiły się ponownie w mniejszym nasileniu przy próbie ponownego podjęcia leczenia (154).

4.1.4. Klonazepam

Opisano 5 osób z chorobą afektywną dwubiegunową leczonych litem (900–2400 mg), u których po podaniu klonazepamu (2–16 mg) wystąpiły

objawy neurotoksyczne (ataksja, dyzartia, zaburzenia świadomości). Poziom litu uległ podwyższeniu, a po zmniejszeniu dawki litu objawy ustąpiły. Należy jednak zaznaczyć, że wszyscy pacjenci otrzymywali jednocześnie neuroleptyki (119). Inni autorzy donoszą (80), że 15 pacjentów z zespołem maniakałnym leczonych litem (poziom 0,9–1,0 mmol/l) i klonazepamem (3 mg/dobę) tolerowało kurację dobrze.

4.1.5. Lorazepam

Lorazepam opisywany jest jako przydatny i dobrze tolerowany lek anksjolityczny u chorych otrzymujących lit (101, 150).

4.2. Inne leki anksjolityczne

4.2.1. Hydroksyzyna

Większe dawki hydroksyzyny (300 mg) stosowane przez kilka tygodni powodowały zmiany w zapisie ekg: obniżenie załamka T i wydłużenie P-Q. Lit ma również działanie kardi toksyczne, a więc zachodzi prawdopodobieństwo kumulacji efektów ubocznych obu leków (95).

Podsumowanie i wnioski kliniczne

Mało jest doniesień o niepożądanych interakcjach litu i benzodiazepin, mimo, że kojarzenie tych leków jest częste w praktyce klinicznej. Należy brać pod uwagę możliwość interakcji farmakokinetycznej.

5. LEKI MOCZOPĘDNE

Leki moczopędne działają na drodze różnych mechanizmów i ich wpływ na farmakokinetykę jonów litu jest różny. Można je podzielić na 7 grup (227).

5.1. Działające na zasadzie osmotycznej (mocznik, mannitol) zwiększają przesączanie kłębkowe i klirens litu, obniżają poziom litu we krwi (73)

5.2. Inhibitory anhidrazy węglowodanowej

5.2.1. Acetazolamid

Powoduje zwiększenie filtracji kłębkowej i klirensu litu. Może spowodować obniżenie poziomu litu we krwi i zmniejszyć skuteczność leczenia.

U osób leczonych litem i otrzymujących acetazolamid niebezpieczne jest nagłe odstawienie leku odwadniającego, bowiem może się wiązać z podwyższeniem poziomu litu (84).

Wg Thomsena i wsp. podanie dwuwęglanu sodu i acetazolamidu powoduje zwiększenie wydalania litu o 27 do 31% co jest istotne przy leczeniu zatrucia litem (227).

5.3. Antagoniści aldosteronu – kwas etakrynowy, spiroolakton.

Powodują zwiększoną diurezę i umiarkowany wzrost poziomu litu, co może doprowadzić do zatrucia litem. Podawanie leków z tej grupy razem z litem wymaga obserwacji klinicznej i monitorowania poziomu litu (14).

5.4. Leki moczopędne działające na pętle nefronu

Działają szybko przez hamowanie reabsorpcji sodu w pętli Henlego. Może dochodzić do kompensacyjnej reabsorpcji litu. Wyniki badań nad wpływem leków z tej grupy na poziom litu są niejedoznaczne.

5.4.1. Bumetanid

Podawano w dawce 0,5 mg dziennie z powodu obrzęków 65 letniej kobiecie leczonej litem (poziom 0,7–0,9 mmol/l), po miesiącu pojawiły się objawy zatrucia litem, a poziom litu wzrósł do 2,3 mmol/l (9). W innym opisanym przypadku bumetanid również spowodował podwyższenie poziomu litu (136).

5.4.2. Furosemid

Liczne doniesienia sugerowały, że furosemid podnosi poziom litu we krwi i może powodować zatrucie (104, 114), choć nie wszystkie obserwacje były co do tego zgodne (228). Do wystąpienia objawów toksycznych u niektórych chorych mogła się przyczynić stosowana jednocześnie dieta niskosodowa. Badania interakcji litu i furosemidu nie potwierdziły istotnego wzrostu poziomu litu pod wpływem tego diuretyku u 6 chorych przewlekle leczonych litem, którym przez 12 tygodni podawano 20–80 mg furosemidu (198). Podobne wyniki uzyskano u zdrowych ochotników (42).

5.5. Leki moczopędne oszczędzające potas

Mogą podwyższać poziom litu, ale danych klinicznych jest mało.

5.5.1. Amilorid

Używany do leczenia moczówki prostej w przebiegu kuracji litem. Wzrost poziomu litu obserwowano u pacjenta, któremu podawano amilorid w celu zmniejszenia politowej poliurii (227).

5.6. Tiazydowe leki moczopędne

Powodują zatrzymanie litu i wzrost jego poziomu we krwi.

Lit jest przesaczny przez kłębki i wchłaniany zwrotnie w kanalik bliższym i pętli Henlego. Leki tiazydowe hamują wchłanianie zwrotne sodu w kanalik dystalnym co stymuluje kanalik proksymalny do zwiększonej jego reabsorpcji. Jednocześnie dochodzi do zwiększonej reabsorpcji litu w tym odcinku nefronu i zmniejszonego wydalania tego jonu (198).

Wielu autorów donosiło o podwyższeniu poziomu litu i objawach zatrucia po zastosowaniu leków moczopędnych z grupy tiazydowej (94, 104, 141, 165) a niektórzy uznają łącznie tych leków za szczególnie niebezpieczne (40).

5.6.1. Indapamid

W związku z obrzękami nóg 64-letniemu mężczyźnie leczonemu ustabilizowaną dawką litu podano indapamid. Po tygodniu wystąpiły objawy zatrucia, a poziom litu wynosił 3,93 mmol/l (94).

5.6.2. Hydrochlorotiazyd

W badaniach wpływu leków moczopędnych na farmakokinetykę litu prowadzonych u osób zdrowych hydrochlorotiazyd powodował istotne podwyższenie poziomu litu, podczas, gdy furosemid nie wywierał takiego wpływu (42).

5.6.3. Chlorotiazyd

Na podstawie badań farmakokinetycznych można przewidzieć wzrost poziomu litu we krwi po zastosowaniu określonej dawki leku moczopędnego. Chlorotiazyd zastosowany w dawce 500mg ma podwyższyć poziom litu o 40%, 750mg – o 60%, a 1000 mg – o 70% (97).

5.7. Metyloksantyny

Zwiększają przepływ kłębkowy i na tej drodze zwiększają szybkość wydalania litu. Są przydatne w leczeniu zatrucia litem (228).

5.7.1. Teofilina

W badaniach eksperymentalnych 10 zdrowych ochotników otrzymujących lit w dawce 900 mg/dobę po podaniu 400–800 mg teofiliny poziom litu obniżył się o 20–30% (38, 165).

Podanie teofiliny choremu leczonemu litem może obniżyć poziom tego jonu we krwi i spowodować pogorszenie stanu psychicznego. Nagłe odstawienie teofiliny natomiast grozi zmniejszeniem wydalania litu i podwyższeniem jego poziomu (38).

Podsumowanie i wnioski kliniczne

Leki moczopędne wpływając na gospodarkę wodną i elektrolitową mogą zmieniać farmakokinetykę litu. Niektóre, jak środki działające osmotycznie, metyloksantyny i inhibitory anhidrazy węglowodanowej, obniżają poziom litu (poprzez zwiększenie diurezy). Inne mogą powodować zatrzymywanie litu w ustroju. Najsilniejsze działanie na gospodarkę litem wywierają leki tiazydowe, mogą zwiększać poziom litu nawet o 70% i spowodować zatrucie litem. Podanie leków moczopędnych chorym leczonym litem bywa wskazane z powodu współistniejących chorób oraz leczeniu moczówki politowej, wymaga jednak szczególnej ostrożności. W razie konieczności zastosowania leków moczopędnych zalecana jest następująca procedura (194):

1. Oznaczenie poziomu litu

2. O ile poziom jest w granicach "terapeutycznych" (0,6–1,2 mmol/L) i planuje się podanie leków zatrzymujących lit (głównie tiazydowe) należy obniżyć dawkę o 50%.
3. Należy stosować możliwie małe dawki leków moczopędnych.
4. Wybierać (o ile to możliwe) środki moczopędne działające na pętlę Henlego.
5. Oznaczać poziom litu dwa razy w tygodniu.
6. Dawkę litu zmodyfikować tak, aby osiągnąć minimalny poziom terapeutyczny.

Pacjent powinien być poinformowany o możliwości wystąpienia objawów zatrucia i konieczności natychmiastowego przerwania kuracji litem w razie ich wystąpienia. Poziom litu skontrolować należy również po zaprzestaniu leczenia wszelkimi środkami moczopędnymi.

6. LEKI STOSOWANE W LECZENIU NADCIŚNIENIA

Opisano interakcje litu z różnymi lekami stosowanymi w leczeniu nadciśnienia, wiele z nich dodanych do kuracji litem stosowanym w stałej dawce powoduje podwyższenie poziomu litu we krwi i może doprowadzić do objawów toksycznych. Przy niektórych połączeniach występowały objawy toksyczne przy niezmiennym poziomie litu.

6.1. Leki blokujące receptor adrenergiczny beta

Leki beta-adrenolityczne są skuteczne w leczeniu drżenia występującego w przebiegu kuracji litem (200), ale jednocześnie mogą powodować podwyższenie poziomu litu we krwi. Nie obserwowano jednak objawów toksycznych.

Opisywano działania antymaniakalne wysokich dawek propranololu, nie było prób stosowania ich łącznie z litem (200).

Objawy niepożądane w przebiegu łącznego podawania litu i leków beta-adrenolitycznych mogą wynikać z sumowania się lub potencjalizacji działania obu leków na serce. Podanie propranololu (30 mg) pacjentowi leczonemu litem wywołało bradykardię, a poziom litu był niski (0,3 mmol/l) (22).

6.2. Leki blokujące kanał wapniowy

Blokery kanału wapniowego bywają stosowane u chorych z nadciśnieniem otrzymujących lit. Doniesienia o skuteczności tych leków w leczeniu zaburzeń afektywnych mogą być źródłem prób podawania ich chorym leczonym litem (61), jednak problem interakcji farmakokinetycznych tych leków nie jest zbadany. Verapamil podawany w dawce 200 mg przez 7 dni zdrowym ochotnikom otrzymującym lit w dawce 600 mg nie zmieniał farmakokinetyki litu (152). Dwie dawki nifedipiny nie wpłynęły na klirens litu i filtrację kłębkową, ale kilkutygodniowe podawanie nifedipiny (40 mg) obniżyło o 30% klirens litu nie wpływając na filtrację kłębkową (28).

Blokery kanału wapniowego hamują napływ jonów wapnia do komórki. Lit, w drodze innego mechanizmu, wpływa na uwalnianie wapnia wewnątrzkomórkowego. Istnieje więc możliwość interakcji farmakologicznych między tymi lekami. Możliwe jest też sumowanie się efektów ubocznych obu leków (działania neurotoksycznego) (198).

Objawy niepożądane:

6.2.1. Diltiazem

W czasie łącznego stosowania diltiazemu i litu obserwowano zaburzenia świadomości (majaczenie) oraz sztywność mięśniową bez zmiany poziomu litu we krwi (24). U innego pacjenta leczonego litem i tiotiksenem po 4 dniach podawania diltiazemu (3×30 mg) wystąpił ostry zespół pozapiramidowy (233).

6.2.2. Verapamil

Przy stosowaniu verapamilu z przyczyn kardiologicznych u chorych leczonych litem obserwowano objawy neurotoksyczne i obniżenie poziomu litu (174, 175, 243), u jednego chorego wystąpiły ruchy choreoatetotyczne (87).

6.2.3. Nifedipina

Nie obserwowano objawów toksycznych po nifedipinie dodanej do litu (198).

6.3. Inhibitory konwertazy angiotensyny

Leki z tej grupy podawane pacjentom otrzymującym lit mogą spowodować podwyższenie poziomu litu we krwi i doprowadzić do wystąpienia objawów toksycznych (41, 58, 59). Obniżają poziom aldosteronu i powodują zwiększone wchłanianie zwrotne sodu, a wraz z nim litu w kanalikach proksymalnych w nerce (58, 138). Opisano zatrucia litem przy stosowaniu enalaprilu, lisinoprilu i kaptoprilu. Działanie to występuje jednak nie zawsze; badania wykonane u zdrowych ochotników przyjmujących lit sam i łącznie z enalapilem nie wykazały wpływu enalaprilu na poziom litu (46). Być może wpływ na czynność nerek zależy od dawki leków i ogólnego stanu zdrowia.

6.3.1. Enalapril

U kilku pacjentów leczonych enalapilem poziom litu przy przewlekłej kuracji podniósł się do 3,3 mmol/l, pojawiły się objawy niewydolności nerek, które ustąpiły po odstawieniu leków (58). Navis (153) opisał 65-letnią chorą, u której objawy zatrucia wystąpiły po kilkumiesięcznym leczeniu enalapilem przy stosowaniu litu i wystąpienie ich wiąże z odwodnieniem spowodowanym zaburzeniami jelitowymi.

6.3.2. Lisindopril

Lisindopril podany w dawce 20 mg wywołał objawy zatrucia litem u 49-letniego mężczyzny leczonego litem (1500 mg) (17). Są również inne doniesienia o zatruciu litem po podaniu tego leku (82).

6.3.3. Kaptopril

Kaptopril może podwyższać poziom litu (198).

6.4. Inne leki obniżające ciśnienie

6.4.1. Klonidyna

Lit może obniżać hipotensyjne działanie klonidyny (79). W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że jednorazowe podanie litu podwyższało powodowaną przez klonidynę agresję u myszy (162).

6.4.2. Metyldopa

Metyldopa może wywołać objawy toksyczne u osób leczonych litem, które poprzednio dobrze tolerowały kurację (29, 159, 160, 247). Objawy toksyczne mogą być związane ze zwiększonym napływem litu do komórek oun (198).

Opisano zatrucie litem (podwójne widzenie, zamazana mowa, drżenie rąk, biegunka, przymglenie świadomości) u 45-letniej kobiety od dawna leczonej litem (1800 mg, poziom 0,5–0,7 mmol/l) po podaniu metyldopy (1,0 g). Poziom litu badany w 10 dni po odstawieniu metyldopy wynosił 1,4 mmol/l. Objawy ustąpiły po zmniejszeniu dawki litu (29).

W innym doniesieniu u 3 chorych skojarzone leczenie litem i metyldopą powodowało stany zaburzeń świadomości, zahamowanie i dysfориę bez zmiany poziomu litu (239).

6.4.3. Prazosyna

Lek wydaje się bezpieczny u chorych leczonych litem, u których zawiodły leki tiazydowe i betaadrenolityczne (200).

Podsumowanie i wskazówki kliniczne

Podawanie leków obniżających ciśnienie chorym otrzymującym lit wymaga szczególnej ostrożności. Zwiększa się ryzyko wystąpienia objawów toksycznych (metyldopa, blokery kanału wapniowego) lub wzrasta poziom litu (inhibitory konwertazy angiotensyny, być może leki betaadrenolityczne) co może prowadzić do zatrucia.

Podawanie inhibitorów konwertazy angiotensyny osobom leczonym litem wymaga obniżenia jego dawki i częstych kontroli poziomu litu we krwi. Rozpoczęcie leczenia litem u chorych otrzymujących leki z tej grupy wymaga ostrożności, zastosowania niskich dawek początkowych.

7. LEKI PRZECIWPALNE

Leki przeciwzapalne obniżają klirens nerkowy litu, powodują wzrost poziomu litu w surowicy o 30 do 60%. Działanie tych leków na nerki jest pośrednie, przez hamowanie syntezy prostaglandyn. Drugim możliwym mechanizmem jest wpływ na transport w kanaliku proksymalnym nerki (198). Leki przeciwzapalne

mogą też wpływać na dystrybucję jonów litu zwiększając ich zawartość w komórkach (36). Szereg doniesień klinicznych opisuje podwyższenie poziomu litu i wystąpienie objawów toksycznych w kilka dni po podaniu różnych leków przeciwzapalnych chorym leczonym litem. Jedynie aspiryna i sulindak nie podwyższały poziomu litu. Nie ma też doniesień na temat interakcji litu z acetaminofenem.

7.1. Kwas acetylosalicylowy

Aspiryna obniża o ponad 60% wydzielanie prostaglandyny E₂ w nerce, ale bardzo nieznacznie wpływa na klirens nerkowy litu i praktycznie nie podwyższa poziomu litu we krwi (180, 185).

7.2. Diklofenak

Diklofenak obniża klirens litu o 23% i podwyższa poziom litu we krwi o 26% (badanie zdrowych ochotników, podawano lek w dawce 150 mg przez 8 dni) (186).

7.3. Clometacin

Może redukować klirens litu i powodować zatrucie (62)

7.4. Ibuprofen

Ibuprofen podwyższa poziom litu o 15 do 34% (125, 179) i podawany w dawce 1200–2400 mg/dobę może powodować intoksykację u chorych leczonych litem (125). Objawy zatrucia pojawiły się u jednego chorego już w 24 godziny po podaniu ibuprofenu (15), u innych po upływie 3–7 dni (11).

7.5. Indometacyna

Wśród badanych leków przeciwzapalnych indometacyna najbardziej wpływa na farmakokinetykę litu. Jej wpływ na klirens nerkowy litu badano u 4 ochotników z prawidłową czynnością nerek. Poziom litu wzrastał o 25 do 63% (średnia 48%) (71). Podobną interakcję stwierdzono również u 3 pacjentów maniakałnych leczonych litem po podaniu 150 mg indometacyny przez 6 dni (178). U osób leczonych litem indometacyna wywoływała objawy zatrucia (91).

7.6. Ketorolak

Ketorolak stosowany w dawce 30 mg przez 6 dni istotnie podniósł poziom litu (do 1,1 mmol/l) u 80-letniego chorego, u którego poprzednio stężenie litu w surowicy wahało się w granicach 0,5–0,7 mmol/l (128). Badania kontrolowane, w grupie 5 zdrowych ochotników (otrzymujących 900 mg litu przez

14 dni i 40 mg ketorolaku przez 4 dni) potwierdziły wpływ leku przeciwzapalnego na farmakokinetykę litu i wykazały, że podwyższeniu ulega poziom litu w surowicy i w krwinkach czerwonych (36).

7.7. Kwas mefenaminowy

Opisywano objawy zatrucia u pacjentów leczonych litem po podaniu kwasu mefenaminowego (96, 135). Wskazane są kontrole poziomu litu przez szereg dni po włączeniu tego leku przeciwzapalnego.

7.8. Naproxen

Wpływa na poziom litu podobnie jak inne leki z tej grupy. Po 6 dniach stosowania naproxenu u 7 chorych poziom litu wzrósł średnio o 16%, (u 4 z nich powyżej 20%), u jednego wystąpiły objawy zatrucia litem. W czasie leczenia skojarzonego konieczne jest zmniejszenie dawki litu i kontrola poziomu we krwi (178).

7.9. Fenylobutazon

Fenylobutazon podwyższa poziom litu, działa na nerki podobnie jak inne leki przeciwzapalne, może powodować zatrucie u chorych leczonych litem (100). U dwóch chorych w przebiegu skojarzonej kuracji obserwowano pogorszenie stanu psychicznego (nawrót objawów paranoidalnych, narastanie objawów otępiennych) (180).

7.10. Piroxicam

Piroxicam w dawce 20 mg/dobę podwyższa poziom litu i może spowodować zatrucie (115). Szereg autorów donosiło o objawach toksycznych w czasie kuracji litem po podaniu piroxicamu (85, 238).

7.11. Sulindak

Sulindak podawany w dawce 300 mg/dobę nie wpływał istotnie na poziom litu (178, 181). Niektórzy autorzy obserwowali po podaniu tego leku obniżenie poziomu litu i pogorszenie skuteczności kuracji (72).

Podsumowanie i wnioski kliniczne

Niesterydowe leki przeciwzapalne wpływają na farmakokinetykę litu, zmniejszają jego wydalanie przez nerki, podwyższają poziom we krwi. Podanie tych leków chorym przyjmującym lit wymaga szczególnej ostrożności, kontroli poziomu litu, często obniżenia jego dawki.

Jedynie aspiryna i sulindak wywierają znikomy wpływ na poziom litu i wydają się, że można je bezpiecznie stosować u chorych leczonych litem.

8. LEKI PRZECIWBAKTERYJNE

Niektóre antybiotyki i chemioterapeutyki mogą zmniejszać wydalanie litu, zwykle z jednoczesnym podwyższeniem poziomu kreatyniny (działanie nefrotoksyczne) (103).

8.1. Tetracykliny

Objawy zatrucia litem po podaniu tetracykliny opisano u 40-letniej kobiety leczonej litem od 3 lat. Poziom litu podwyższył się już po 2 dniach leczenia antybiotykiem, a po następnych 2 dniach osiągnął 2,74 mmol/l (144).

W badaniach na zwierzętach, po podaniu jednorazowych dawek antybiotyku, poziom litu obniżał się po 6 godzinach, a następnie po 24 godzinach podwyższał. Badania eksperymentalne u osób zdrowych otrzymujących 900 mg litu i 1 g tetracykliny przez 7 dni wykazały nieznaczną redukcję poziomu litu po podaniu antybiotyku (69).

8.2. Inne antybiotyki

8.2.1. Spektynomycyna

Objawy zatrucia litem ze znacznym wzrostem poziomu litu we krwi (od 0,8 do 3,2 mmol/l) wystąpiły u pacjentki leczonej litem, u której z powodu rzeżączki podano domięśniowo spektynomycynę (37).

8.2.2. Tykarcylina (penicylina półsyntetyczna, ma działanie nefrotoksyczne).

U 12 pacjentów leczonych litem i tykarcyliną nie obserwowano objawów ubocznych (198)

8.3. Chemioterapeutyki

8.3.1. Metronidazol

U 3 chorych leczonych litem po podaniu metronidazolu wystąpiły objawy toksyczne, poziom litu podwyższył się (12, 223.). Jeden z autorów obserwował jednocześnie podwyższenie poziomu kreatyniny (223).

8.3.2. Ko-trimoksazol (preparat polski Biseptol)

U 2 chorych leczonych litem i ko-trimoksazolem obserwowano objawy zatrucia przy obniżeniu poziomu litu o 30–40%. Po odstawieniu leku przeciwbakteryjnego objawy toksyczne ustąpiły w ciągu 48 godzin, a poziom litu podwyższył się (51).

Podsumowanie i wnioski kliniczne

Przy podawaniu leków przeciwbakteryjnych o działaniu nefrotoksycznym a zwłaszcza tetracyklin i metronidazolu chorym otrzymującym lit trzeba liczyć

się z możliwością zmniejszonego wydalania litu, prowadzić kontrolę czynności nerek i poziomu litu.

9. INNE LEKI WPŁYWAJĄCE NA POZIOM LITU

9.1. Leki zobojętniające kwasy żołądkowe

9.1.1. Dwuwęglan sodu zwiększa wydalanie litu z moczem i obniża poziom litu we krwi (7, 145). Jest składnikiem wielu leków zobojętniających, może utrudniać osiągnięcie poziomu terapeutycznego litu. Zwłaszcza pacjenci z chorobą wrzodową mogą przyjmować środki zobojętniające bez porozumienia z lekarzem (98).

9.1.2. Leki zobojętniające nie zawierające dwuwęglanu sodu nie wpływają na poziom litu (78).

9.2. Chlorek sodu

Zastosowanie diety bezsolnej u chorych leczonych litem powoduje wzrost poziomu litu, a ponowne podanie soli – powrót do poprzednich wartości (164). Ograniczenie soli u chorych leczonych litem wymaga monitorowania poziomu, stwarza ryzyko zatrucia (14).

9.3. Środki przeczyszczające

9.3.1. Psyllium – środek rozluźniający masy kałowe przez absorbowanie wody i zatrzymywanie jej w jelicie zmniejsza wchłanianie litu w przewodzie pokarmowym. Zaobserwowano obniżenie poziomu litu (z 0,53 do 0,4 mmol/l) u chorej przyjmującej psyllium, i wzrost poziomu po odstawieniu leku (164). W badaniach eksperymentalnych u osób zdrowych stwierdzono, że psyllium obniża o 14% ilość wchłanianego litu (mierzonego jako ilość litu wydalanego z moczem) (230).

10. LEKI STOSOWANE W ZNIECZULENIU OGÓLNYM

Lit hamuje uwalnianie acetylocholin w zakończeniach nerwowych i potencjalizuje działanie leków blokujących receptory nerwowo-mięśniowe.

Wydłuża działanie leków zwiotczających używanych w znieczuleniu ogólnym przy elektrowstrząsach i zabiegach chirurgicznych, przedłuża okres wyjścia ze znieczulenia. Interakcje taką obserwowano zarówno przy stosowaniu sukcynylocholin, jak pankuronianu (93, 140, 187). Nie wszystkie badania potwierdzają wpływ litu na działanie leków zwiotczających (241).

Wnioski kliniczne

Lit może potencjalizować działanie środków zwiotczających, wydłużać okres bezdechu. Leczenie litem nie stanowi bezwzględnie przeciwwskazania do znieczulenia ogólnego.

W przypadku planowanych zabiegów zaleca się obniżenie o połowę dawki litu na 2–3 dni przed zabiegiem i odstawienie go 24 godziny przed znieczuleniem. Powrót do poziomu terapeutycznego litu jest możliwy po ustabilizowaniu równowagi wodno-elektrolitowej, uregulowaniu przyjmowania pokarmów (105).

11. LEKI DZIAŁAJĄCE NA TARCZYCĘ

Lit hamuje uwalnianie tyroksyny i trójiodotyroniny z gruczołu tarczowego. Może powodować niedoczynność tarczycy i powiększenie jej objętości (21).

11.1. Jodki

Jodek potasu i inne substancje zawierające jod mogą potencjalizować wpływ litu na tarczycę, przyczyniać się do powstania niedoczynności i wola (207). Lit zwiększa zatrzymywanie J131 w tarczycy u chorych leczonych z powodu tyreotoksykozy, co pozwala na podawanie mniejszej dawki radioaktywnego izotopu (232).

11.2. Leki przeciwtarczycowe

Lit obniża poziom hormonów tarczycy u chorych z tyreotoksykozą i potencjalizuje działanie metimazolu (224). Skojarzone leczenie litem i karbimazolem chorych z nadczynnością tarczycy powodowało obniżenie hormonów tarczycy o 50%, podczas gdy podawanie samego karbimazolu – jedynie o 18% (231).

11.3. Hormony tarczycy

Wysokie dawki tyroksyny wraz z litem obniżały częstość i nasilenie nawrotów w chorobie afektywnej dwubiegunowej o częstych zmianach faz (21). Hormony tarczycy stosowane są jako substytucja hormonalna w niedoczynności tarczycy i wola w przebiegu terapii litem.

12. ALKOHOL I LECZENIE ALKOHOLIZMU

12.1. Etanol

Interakcje litu z alkoholem o istotnym znaczeniu klinicznym nie zostały udokumentowane (198). Działanie alkoholu i litu mogą się sumować, a czasem

występuje działanie synergistyczne. Zdolność prowadzenia samochodu może się zmniejszać (133). Badania eksperymentalne nie potwierdzają tego synergistycznego działania (108).

U alkoholików po 3 tygodniowym okresie abstynencji lit zmniejszał objawy intoksykacji po podaniu alkoholu (109).

12.2. Alkoholowy zespół abstynencyjny

Wyniki badań nad wpływem litu na objawy zespołu abstynencyjnego są niejednoznaczne (203), a podawanie litu w zespole abstynencyjnym nie ma znaczenia klinicznego (204).

12.3. Utrzymywanie abstynencji

Z przeprowadzonych badań kontrolowanych wynika, że lit nie przedłuża okresu abstynencji (47).

12.4. Disulfiram

W badaniach eksperymentalnych zwierzęta przyjmujące lit + disulfiram żyły krócej niż przyjmujące każdy z tych leków osobno (148). Nie ma przesłanek teoretycznych wskazujących na możliwość interakcji między tymi lekami. Z istniejących opisów klinicznych wynika, że łączne podawanie litu i disulfiramu nie powoduje niekorzystnych objawów ubocznych (190).

13. INNE LEKI

13.1. Leki zwiotczające mięśnie

13.1.1. Baklofen

Nasilenie ruchów hiperkinetycznych i agresji wysąpiło u 2 chorych na płasawicę w trakcie jednoczesnego podawania litu i baklofenu. Chorzy ci jednak otrzymywali również inne leki psychotropowe (5).

13.1.2. Lewodopa

Były próby stosowania litu u osób z chorobą Parkinsona do leczenia zaburzeń psychicznych i neurologicznych związanych z podawaniem lewodopy. Opisywano pojedyncze przypadki ustąpienia objawów psychotycznych (23) i maniakalnych (245), a także dyskinez polekowych (45). Badania na większej grupie chorych nie potwierdziły skuteczności litu w leczeniu dyskinez związanych z podawaniem lewodopy, obserwowano natomiast u części chorych objawy niepożądane (142). Wg. niektórych autorów lit jest nieskuteczny również w przypadku zaburzeń psychicznych u tych chorych, może natomiast

nasilać zaburzenia motoryczne i nie powinien być stosowany u osób z chorobą Parkinsona (236).

13.2. Leki obniżające łaknienie i stymulujące

13.2.1. Mazindol

Do zatrucia litem z znacznym podwyższeniem jego poziomu we krwi doszło po 3 dniach od rozpoczęcia przyjmowania mazindolu (2 mg) przez pacjentkę leczoną przewlekłe stałą dawką litu (89).

13.2.1. Amfetamina

Lit może zmniejszać amfetaminową stymulację oun, nie ma klinicznych doniesień o interakcji leków (10).

13.2.2. Metylfenidat

Były próby dodawania litu do metylfenidatu przy leczeniu zaburzeń uwagi (10).

13.3. Cysplatyna

U pacjentki leczonej litem obniżył się znacznie poziom litu po podaniu dawki cysplastyny, należy jednak zaznaczyć, że podawaniu tego leku towarzyszy nawadnianie i stosowanie wymuszonej diurezy (167).

13.4. Digoksyna

U chorych z wysokim poziomem litu digoksyna może powodować poważne zaburzenia rytmu serca (245). Opisano przypadek takiej interakcji przy poziomie litu 2,0 mmol/l i digoksyny 0,7ng/ml (poniżej poziomu terapeutycznego). Oba leki mogą obniżać stężenie potasu wewnątrzkomórkowego, co może powodować zaburzenia rytmu serca.

Badania eksperymentalne u osób zdrowych nie wykazały interakcji litu i digoksyny, nie obserwowano zmian w aktywności pompy sodowej i poziomie elektrolitów (39).

Autorzy pojedynczego doniesienia sugerują, że digoksyna może potencjalizować działanie przeciwmaniakalne litu (32).

13.5. Fenytoina

Opisywano objawy zatrucia u osób otrzymujących lit i fenytoinę. W jednym przypadku wystąpiły one zaraz po podaniu litu choremu leczonemu fenytoiną i wiązały się z wysokim poziomem litu we krwi (2,0 mmol/l) (196). W innym pojawiły się w przebiegu przewlekłej kuracji obu lekami (141). Zatrucie zdarzało się u osób, u których poziom obu leków nie przekraczał wartości uznanych za terapeutyczne (214).

13.6. Wazopresyna

Lit zmniejsza antydiuretyczne działanie wazopresyny. Kojarzenie litu z wazopresyną wymaga ostrożności, zwłaszcza u chorych w starszym wieku, ponieważ obniżenie poziomu sodu może doprowadzić do zatrzymywania litu (10).

Piśmiennictwo

1. Addonizio G.: Rapid induction of extrapyramidal side-effects with combined use of lithium and neuroleptics. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1986, 5, 296–298.
2. Albani F., Riva R., Baruzzi A.: Carbamazepine clinical pharmacology: a review. *Pharmacopsychiat* 1995, 28, 235–244.
3. Alevegor B.: Toxic reactions to lithium and neuroleptics. *Br. J. Psychiatry* 1979, 135, 482.
4. Amrein R., Guntert T.W., Dingemans J. i wsp.: Interactions of moclobemide with concomitantly administered medication; evidence for pharmacological and clinical studies. *Psychopharmacology* 1992, 106, 24–31.
5. Anden N.E., Dalen P., Johanson B.: Baclofen and lithium in Huntington's chorea. *Lancet* 1973, 2, 93.
6. Apseloff G., Wilner K.D., von Deutsch D.A.: Sertralina does not alter steady-state concentrations or renal clearance of lithium in healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol.* 1992, 32, 643–646.
7. Arthur R.K.: Lithium level and „Soda Bic”. *Med. J. Aust.* 1975, 2, 918.
8. 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.
9. Austin M.P.V., Souza F.G.M., Goodman G.M.: Lithium augmentation in antidepressant-resistant patients. A quantitative analysis. *Brit J. Psychiat.* 1991, 159, 510–514.
10. Ayd F.Jr.: *Lexicon of Psychiatry, Neurology and Neurosciences.* Williams and Wilkins. Baltimore. 1995.
11. Ayd F.J.: Ibuprofen induced lithium toxicity. *Int. Drug Ther. Newsl.* 1985, 20, 16
12. Ayd F.Jr.: Metronidazol-induced lithium intoxication. *Int. Drug Ther. Newsl.* 1982, 17, 15.
13. Baastrup P.C., Hollnagel P., Sorensen R., Schou M.: Advers reactions in treatment with lithium carbonate and haloperidol. *J. Amer. Med. Ass.* 1976, 236, 2645–2646.
14. Baer L., Platman S.R., Kassir S., Fieve R.R.: Mechanism of renal lithium handling and their relationship to mineralocorticoids: a dissociation between sodium and lithium ions. *J. Psychiat. Res.* 1981, 8, 91–105.
15. Bailey C.E., Steward J.T., McElroy R.A.: Ibuprofen-induced lithium toxicity. *S. Med. J.* 1989, 8–2, 1197.
16. Bailine S.H., Doft M.: Neurotoxicity induced by combined lithium-thioridazine treatment. *Biol. Psychiatry* 1986, 21, 834–837.
17. Baldwin C.M. i wsp. A case of lisinopril-induced lithium toxicity *DICP Ann. Pharmacother.* 1990, 24, 296.
18. Ballenger J.C.: The clinical use of carbamazepine in affective disorders. *J. Clin. Psychiatry* 1988, 49 (suppl), 13–19.
19. Batchelor D.H., Lowe M.R.: Reported neurotoxicity with the lithium/haloperidol combination and other neuroleptics- a literature review. *Hum. Psychopharmacol.* 1990, 5, 275–280.
20. Bauer M., Linden M., Schaaf B., Weber H.J.: Adverse events and tolerability of the combination of fluoxetine/lithium compared with fluoxetine. *J. Clin. Psychopharmacology* 1996, 16, 130–134.
21. Bauer M.S., Whyborow P.C., Rapid cycling bipolar affective disorder. II. Treatment of refractory rapid cycling with high dose levothyroxine: a preliminary study. *Arch. Gen. Psychiatry* 1990, 47, 435–440.

22. Becker D.: Lithium and propranolol – possible synergizm (letter). *J. Clin. Psychiatry* 1989, 50, 473.
23. Berden W.: Response to lithium in a case of L-dopa induced psychosis. *Am. J. Psychiatry* 1977, 134, 808.
24. Binder E.: Diltiazem-induced psychosis and a possible diltiazem-lithium interaction. *Arch Intern. Med.* 1991, 151, 373–374.
25. Blake L.M., Marks R.C., Luchins D.J.: Reversible neurologic symptoms with clozapine and lithium. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1992, 12, 297–298.
26. Bocchetta A., Bernardi F., Burrai C., Pedditzi M., Del Zompo M.P.: A double-blind study of L-sulpiride versus amitriptyline in lithium-maintained bipolar depressives. *Acta Psychiatr. Scand* 1993, 88, 434–439.
27. Bruel H.P., Muller-Oerlinghausen B., Nickelsen T., Heine P.R.: Pharmacokinetic interactions between lithium and fluoxetine after single and repeated fluoxetine administration in young healthy volunteers. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1995, 33, 415–419.
28. Bruun N.E., Ibsen H., Scott P. i wsp.: Lithium clearance and renal tubular sodium handling during acute and long-term nifedipine treatment in essential hypertension. *Clin. Sci* 1988, 75, 609–613.
29. Byrd G.J.: Methylodopa and lithium carbonate: suspected interaction (letter). *JAMA* 1975, 233, 320.
30. Cappiello 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.
31. Carrol B.J., Feinberg M.P.: Intracellular lithium. *Neuropharmacology.* 1977, 16, 527.
32. Chambers C.A. i wsp.: The effect of digoxin on the response to lithium therapy in mania. *Psychol. Med.* 1982, 12, 57.
33. Charney D.S., Kales A., Soldatos C.R., Nelson J.C.: Somnambulistic-like episodes secondary to combined lithium-neuroleptic treatment. *Br. J. Psychiatry* 1979, 135, 418–424.
34. Ciraulo D.A., Shader R.I., Greenblatt D.I., Creelman W.L. (red.): *Drug interactions in psychiatry.* Williams and Wilkins, Baltimore, 1997.
35. Cohen W.J., Cohen N.H.: Lithium carbonate, haloperidol and irreversible brain damage *J Amer. Med. Ass.* 1974, 230, 1283–1287.
36. Cold J.A., Zum Brunen T.L., Simpson M.A., Augustin B.G., Awad E., Jann M.W.: Increased lithium serum and red blood cell concentration during ketorolac coadministration. *J. Clin Psychopharmacology.* 1998, 18, 33–37.
37. Conroy R.W.: Possible adverse drug-drug interaction report: lithium intoxication in a spectinomycin treated patient. *Int. Drug Ther. Newslett.* 1978, 13, 15.
38. Cook B.L., Smith R.F., Perry P.J., Calloway R.A.: Theophylline-lithium interaction. *J. Clin. Psychiatry* 1985, 46, 278–279.
39. Cooper S.J. i wsp.: Pharmacodynamics and pharmacokinetics of digoxin in the presence of lithium. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1984, 18, 21.
40. Coppen A i wsp.: Lithium w: Paykel E.S. (red.) *Handbook of Affective Disorders.* New York, Guilford, 1982, 276.
41. Correa F.J. i wsp.: Angiotensin-converting enzyme inhibitors end lithium toxicity. *Am. J. Med* 1992, 93, 108.
42. Crabtree B.L. i wsp.: Comparison of the effects of hydrochlorothiazde and furosemide on lithium disposition. *Am. J. Psychiatry* 1991, 148, 8.
43. Creelman W., Ciraulo D.A., Shader R.I. Lithium drug interactions w: D.A. Ciraulo i wsp. (red.) *Drug Interactions in Psychiatry.* Williams & Wilkins, Baltimore, 1997. 175–213.
44. Dalal A., Fontaine R., Ontviero A., Elie R.: Lithium carbonate augmentation of desipramine in refractory depression. *Can. J. Psychiatry* 1990, 35, 608–611
45. Dalen P. i wsp.: Lithium and levodopa in parkinsonism (letter). *Lancet.* 1973, 1, 936.
46. Das Gupta K., Jefferson J.W., Kobak K.A., Greist J.H.: The effect of enalapril on serum lithium levels in healthy men. *J. Clin. Psychiatry* 1992, 53, 398–400.

47. de la Fuente J.R., Morse R.M., Niven R.G., Ilstrup D.M.: A controlled study of lithium carbonate in treatment of alcoholism. *Mayo Clin. Proc.* 1989, 64, 177-180.
48. 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.
49. 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.
50. de Montigny C.: Lithium addition in treatment-resistant depression. *Int. Clin. Psychopharm.* 1994, 9 suppl. 2, 31-35.
51. Desvilles M. i wsp.: Effet paradoxal de l'association lithium et sulfmethoxazol-trimetroprime. *Nouv. Press. Med.* 1982, 11, 3267.
52. Devanand D.P., Sackeim H.A., Brown R.P.: Myoclonus during combined tricyclic antidepressant and lithium treatment. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1988, 8, 446-447.
53. Di Costanzo E., Schifano F.: Lithium alone and in combination for the treatment of rapid-cycling bipolar affective disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* 1991, 83, 456-459.
54. Dietrich A i wsp. Cardiac toxicity in an adolescent following chronic lithium and imipramine therapy. *J. Adolesc. Health* 1993, 14, 394.
55. Dinan T.G.: Lithium augmentation in sertraline-resistant depression: a preliminary dose-response study. *Acta Psychiatr. Scand.* 1993, 88, 300-301.
56. Dinan T.G., Barry S.: A comparison of electroconvulsive therapy with a combined lithium and tricyclic combination among depressed tricyclic nonresponders. *Acta Psychiatr. Scand.* 1989, 80, 97-100.
57. Dinan T.G., O'Keane V.: Acute extrapyramidal reactions following lithium and sulpirid co-administration: two case reports. *Human Psychopharmacol.* 1991, 6, 67-69.
58. Douste-Blazy P.H., Rostin M., Livarek B. i wsp.: Angiotensin converting enzyme inhibitors and lithium treatment. *Lancet* 1986, 1, 448.
59. Drouet A. i wsp.: Lithium and converting enzyme inhibitors. *Encephale* 1990, 16, 51.
60. Drug Information for the Health Care Professionals vol. 1, 1998/USPDJ
61. Dubovsky S.L. i wsp.: Verapamil a new antimanic drug with potential interaction with lithium. *J. Clin. Psychiatry* 1987, 48, 371-372.
62. Edou D., Godin M., Collona L. i wsp.: Interaction medicamenteuse: clometacin-lithium. *Press Med.* 1983, 12, 1551.
63. Evans R.L., Nelson M.V., Melethil S., Townsend R., Hornstra R.K., Smith R.B.: Evaluation of the interaction of lithium and alprazolam. *J. Clin. Psychopharmacol* 1990, 10, 355-359.
64. Evans M., Marwick P.: Fluvoxamine and lithium: an unusual interaction. *Brit. J. Psychiatry* 1990, 156, 286
65. Fatzer J., Kader R.J., Dahany S.: Lithium encephalopathy: a clinical, psychiatric and eeg evaluation. *Am. J. Psychiatry* 1981, 138, 1622-1623.
66. Fava M., Rosenbaum J.F., McGrath P.J.: Lithium and tricyclic augmentation of fluoxetine treatment for resistant major depression. *Am. J. Psychiatry* 1994, 151, 1372-1374.
67. Feder R.: Lithium augmentation of clomipramine. *J. Clin. Psychiatry* 1988, 49, 458
68. Fontaine R., Ontiveros A., Elie R., Vezina M.: Lithium carbonate augmentation of desipramine and fluoxetine in refractory depression. *Biol. Psychiatry* 1991, 29, 946-948.
69. Frankhauser M.P., Lindon J.L., Connolly B.: Evaluation of lithium and tetracycline interaction. *Clin. Pharm.* 1988, 7, 314-317.
70. Freeman M.P., Stoll A.L. Mood stabilizer combinations: A review of safety and efficacy. *Am. J. Psychiatry* 1998, 155, 1, 12-21.
71. Frolich J.C. i wsp.: Indomethacin increases plasma lithium. *Br. Med. J.* 1979, 1, 1115
72. Furnell M.M. i wsp.: The effect of sulindac on lithium therapy. *Drug Intell. Clin Pharm.* 1985, 19, 374-376.
73. Gay C., Plas J., Granger B., Olie J.P., Loo H.: Intoxication au lithium. Deux interaction inedites: l'acetazolamid et l'acide niflumique. *L'Encephale* 1985, 11, 261-262.

74. Gerson S.L., Lieberman J.A., FriedenberG W.R i wsp. Polypharmacy in fatal clozapine-association agranulocytosis .Lancet.1991, 338, 262–263.
75. Ghadirian A.M., Annable L., Belanger M.C.: Lithium, benzodiazepines, and sexual function in bipolar patients. *Am. J. Psychiatry.* 1992, 149, 801–805.
76. Ghose K.: Interaction between lithium and carbamazepine *Br.Med.J.* 1980, 250, 112.
77. Goldney R.D., Spence N.D.: Safety of the combination of lithium and neuroleptic drugs. *Am. J. Psychiatry.* 1986, 143, 882
78. Goode D.L., Newton D.W., Ueda C.T., Wilson J.E., Wulf B.G., Kafonek D.: Effect of antacid on the bioavailability of lithium carbonate. *Clin. Pharm.* 1984, 3, 264–287.
79. Goodnick P.J. i wsp.: Neurochemical changes during discontinuation of lithium prophylaxis. I. Increases in clonidine-induced hypotension. *Biol. Psychiatry* 1984, 19, 883.
80. Gouliarov G., Licht R.W., Vestergaard P., Merinder L., Lund H., Bjerre L.: Treatment of manic episodes: zuclopenthixol and clonazepam versus lithium and clonazepam. *Acta Psychiatr. Scand.* 1996, 93, 119–124.
81. Granneman G.R., Shneck D.W., Cavanaugh J.H., Witt G.F.: Pharmacokinetic interactions and side effects resulting from concomitant administration of lithium and divaloprex sodium. *J. Clin. Psychiatry* 1996, 57, 204–206.
82. Griffin J.H., Hahn S.M.: Lisinopril-induced lithium toxicity. *Ann. Pharmacother.* 1991, 25, 101.
83. Hadley A., Cason M.P.: Mania resulting from lithium-fluoxetine combination. *Am. J. Psychiatry.* 1989, 146, 1637–1638.
84. Hanna M.E., Lobao C.B., Steward J.T.: Sever lithium toxicity associated with indapamid therapy. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1990, 10, 379–380.
85. Harrison T.M. i wsp: Lithium carbonate and piroxicam. *Br. J. Psychiatry* 1986, 149, 124.
86. Hawley C.J., Roberts A.G., Baldwin D.S.: Tolerability of combined treatment with lithium and fluoxetine: 14 cases treated under open condition. *Int. Clin. Psychopharmacology* 1994, 9, 31–33
87. Helmuth D. i wsp.: Choreoathetosis induced by verapamil and lithium treatment (letter). *J. Clin. Psychopharmacol* 1989, 9, 454.
88. Hendricks B., Floris M.A.: A controlled pilot study of the combination of fluvoxamine and lithium. *Curr. Ther. Res.* 1991, 49, 106–110.
89. Hendy M.S., Dove A.F., Arblaster P.G.: Mazindol-induced lithium toxicity. *Br. Med. J.* 1980, 1, 684–685.
90. Heninger G.R., Charney D.S., Sternberg D.E.: Lithium carbonate augmentation in antidepressant treatment. *Arch. Gen. Psychiatry* 1983, 40, 1335–1342.
91. Herschberg S.N., Sierles F.S.: Indomethacin-induced lithium toxicity. *Am. Fam. Physician* 1983, 28, 155–157.
92. Hetmar O. i wsp: Decreased number of benzodiazepine receptors in frontal cortex of rat brain following long-term lithium treatment. *J. Neurochem.* 1983, 41, 217.
93. Hill G.E. i wsp.: Potencialization of succinylcholine neuromuscular blockade by lithium carbonate. *Anesthesiology* 1976, 44, 439.
94. Himmelhoch J.M., Neil J.F., Mallinger A.G. i wsp: Lithium with diuretics. *Drug Ther. Hosp.* 1978, 8, 9–10.
95. Hollister L.E.: Hydroxyzine hydrochloride: possible adverse cardiac interactions. *Psychopharmacol Comm.* 1975, 1, 61.
96. Honey J.: Lithium-mefenamic interaction. *Pharmabulletin* 1982, 59, 20.
97. Huang L.G.: Litium intoxication with coadministration of a loop diuretic (letter). *J. Clin. Psychopharmacol.* 1990, 10, 228.
98. Huggerty J.J., Drossman D.A.: Use of psychotropic drugs in patients with peptic ulcer. *Psychosomatics.* 1985, 26, 277–284.
99. Hurtig H.I. i wsp.: Lithium toxicity enhanced by diuresis. *New. Engl. J. Med.* 1974, 290–748.
100. Imbs J.L., Schmidt M., Mack G. i wsp.: Baisse de la clearance renale du lithium sous l'effet de la phenylbutazone. *L'encephal* 1978, 4, 33

101. Janicek P.G., Newman R.H., Davis J.M.: Advances in the treatment of mania and related disorders : a reappraisal. *Psychiatr. Ann.* 1992, 22, 92–103.
102. Jann M.W., Bitar A.H., Rao A.: Lithium prophylaxis of tricyclic-antidepressant-induced mania in bipolar patients. *Am.J.Psychiatry* 1982, 139, 683–684.
103. Jefferson J.W.: Antibiotics: w Jefferson J.W. i wsp. (red.) *Lithium encyclopedia for clinical practice*. Wyd 2, 1987, Washington, DC American Psychiatric Press, 69.
104. Jefferson J.W. i wsp.: Serum lithium levels and long-term diuretic use. *JAMA* 1979, 241, 1134.
105. Jefferson J.W., Greist J.H., Ackerman D.L., Carrol J.A.: *Lithium encyclopedia for clinical practice*. wyd. II, Washington, DC: American Psychiatric Press, 1987.
106. Johnstone E.C., Crow T.J., Fink E.B. i wsp.: The Northwick Park „functional” psychosis study: diagnosis and treatment response. *Lancet* 1988, 2, 119–125.
107. Joyce P.R., Hewland H.R., Jones A.V.: Rapid response to lithium in treatment-resistant depression. *Br. J. Psychiatry* 1983, 142, 204–206.
108. Judd L.L. i wsp.: Lithium carbonate and ethanol induced „highs” in normal subjects *Arch. Gen. Psychiatry* 1977, 34, 463.
109. Judd L.L. i wsp.: Lithium antagonizes ethanol intoxication in alcoholics. *Am. J. Psychiatry* 1984, 141, 155.
110. Juhl R.P., Tsuang M.T., Perry P.J.: Concomitant administration of haloperidol and lithium carbonate in acute mania. *Dis. Nerv. Syst.* 1977, 38, 675.
111. Kamala S.A., Kerry R.J., Khan I.A.: Lithium: some drugs interactions. *Practitioner* 1980, 224, 1291–1292.
112. 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.
113. Kettl P., De Paulo J.R.: Maprotyline induced myoclonus. *J. Clin.Psychopharmacol.* 1983, 3, 264–265.
114. Kerry R.J. i wsp: Diuretics are dangerous with lithium. *Brit. Med. J.* 1980, 2, 371.
115. Kerry R.J., Owen G., Michaelson S.: Possible interaction between lithium and piroxicam. *Lancet* 1983, 1, 418–419.
116. Kerzner B., Rivera-Calimlim L.: Lithium and chlorpromazine interaction. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1976, 19, 109.
117. Kessel J.B., Verghese C., Simpson G.M.: Neurotoxicity related to lithium and neuroleptic combination? A retrospective review. *J. Psychiatr. Neurosci.* 1992, 17, 28–30.
118. Klein E.M.: Lithium and carbamazepine therapy in patients with manic depressive illness: clinical effect, interactions and side effects. *Isr. J. Psychiatry Relat. Sci.* 1987, 24, 295–298.
119. Koczeginski D., Kennedy S.H., Swinson R.P.: Clonazepam and lithium – a toxic combination in the treatment of mania? *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1989, 4, 195–199.
120. Kojima H., Terao T., Yoshimura R.: Serotonin syndrome during clomipramine and lithium treatment (letter). *Am. J. Psychiatry* 1993, 150, 187.
121. Kramlinger K.G., Post R.M.: Adding lithium carbonate to carbamazepine: antimanic efficacy in treatment-resistant mania. *Acta Psychiat. Scand.* 1989, 79, 378–385.
122. Kramlinger K.G., Post R.M.: Adding lithium carbonate to carbamazepine: antidepressant efficacy in treatment-resistant depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 1989, 46, 794–800.
123. Kramlinger K.G., Post R.M.: Adding lithium carbonate to carbamazepine: hematological and thyroid effects. *Am. J. Psychiatry* 1990, 147, 615–620.
124. Krishna N.R. i wsp: Combined haloperidol and lithium carbonate in treating manic patients. *Compr. Psychiatry* 1978, 10, 119
125. Kristoff C., Hayes P.E., Barr W.H. i wsp.: Effect of ibuprofen on lithium plasma red blood cell levels. *Clin. Pharm.* 1986, 1, 51–55.
126. Kushinar S.R.: Lithium-antidepressant combination in the treatment of depressed, physically ill geriatric patients. *Am. J. Psychiatry* 1986, 143, 378–379.

127. Lafferman J., Solomon K., Ruskin P.: Lithium augmentation for treatment-resistant depression in the elderly. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 1988, 1, 49–52.
128. Langlois R. i wsp.: Increased serum lithium levels due to ketorolac therapy. *Can. Med. Assoc.* 1994, 150, 1455.
129. Lemus C.Z., Liberman J.A., Johns C.A.: Myoclonus during treatment with clozapine and lithium: the role of serotonin. *Hillside J. Clin. Psychiatry* 1989, 11, 127–130.
130. Lenox R.H., McNamara R.K., Watterson J.M., Watson D.G.: Myristoylated alanine-rich C kinase substrate (MARCKS): a molecular target for the therapeutic action of mood stabilizers in the brain? *J. Clin. Psychiatry* 1996, 57 (suppl. 13) 23–31.
131. Levenson J.: Neuroleptic malignant syndrom. *Am. J. Psychiatry* 1985, 142, 1137.
132. Levinson M.L., Lipsy R.J., Fuller D.K.: Adverse effects and drug interactions associated with fluoxetine therapy. *DICP. Ann. Pharmacother.* 1991, 25, 657–661.
133. Linnola M., Saario I., Maki M.: Effects of treatment with diazepam or lithium and alcohol on psychomotor skills related to driving. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1974, 7, 337.
134. Lipinski J.F., Pope H.G.: Possible synergism action between carbamazepine and lithium carbonate in the treatment of three acutely manic patients. *Am. J. Psychiat.* 1982, 139, 948–949.
135. Mac-Donald J., Neatle T.J.: Toxic interaction of lithium carbonate and mefenamic acid. *Br. Med. J.* 1988, 297, 1339.
136. Macfie A.C.: Lithium toxicity precipitated by diuretics. *Psychosomatics* 1980, 21, 425.
137. Madakasira S.: Low dose potency of lithium in antidepressant treatment. *Psychiatry J. University of Ottawa* 1986, 11, 107–109.
138. Mahieu M., Houvenagel E., Leduc J.J., Choteau P.H.: Lithium inhibiteursversion: Une associatione a eviter? *Presse Med* 1988, 17, 281.
139. Mannisto P. i wsp.: Effect of lithium and rubidium on the sleeping time caused by various intravenous anesthetics in the mouse. *Br. J. Anaesth.* 1976, 48, 185.
140. Martin B.A., Kramer P.A.: Clinical significance of the interaction between lithium and neuromuscular blocker. *Am. J. Psychiatry* 1982, 139, 1326–1328.
141. McCallum W.A.G.: Interaction of lithium and phenytoin. *Br. Med. J.* 1980, 280, 610–611.
142. McCance-Katz E i wsp. Serotonergic function during lithium augmentation of refractory depression. *Psychopharmacology (Berlin)* 1992, 108, 93
143. McCauland J.A. i wsp.: Lithium in Parkinson's disease. (letter) *Lancet* 1974, 1, 1117.
144. McGennis A.J.: Lithium carbonate and tetracycline interaction. *B. Med. J.* 1978, 1, 1183.
145. McSwiggan C.: Interaction of lithium and bicarbonate. *Med. J. Aust.* 1978, 1, 38.
146. Mekler G., Woggon B.: A case of serotonin syndrome caused by venlafaxine and lithium. *Pharmacopsychiatry.* 1997, 30, 272–273.
147. Miljkovic B.R., Pokrajac M., Timotijevic I., Varagic V.: The influence of lithium on fluvoxamine therapeutic efficacy and pharmacokinetics in depressed patients on combined fluvoxamine-lithium therapy. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1997, 12, 207–212.
148. Millard S.A. i wsp.: Biochemical effects due to interaction of lithium ions and disulfiram in rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1969, 131, 1210.
149. Miller F., Menninger J.: Lithium-neuroleptic neurotoxicity is dose dependent. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1987, 7, 89–91.
150. Modell J.G.: Further experiences and observations with lorazepam in the management of behavioral agitation. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1986, 6, 385–387.
151. Muly E.C., McDonald W., Steffens D., Book S.: Serotonin syndrome produced by combination of fluoxetine and lithium (letter). *Am. J. Psychiatry.* 1993, 150, 1565.
152. Myers C.W., Perry P.J., Kathol R.G.: Plasma and erythrocyte lithium concentration before and after oral verapamil. *Lithium* 1990, 1, 49–53.
153. Navis G.J. i wsp. Volume homeostasis, angiotensin-converting enzyme inhibition, and lithium therapy (letter) *Am. J. Med.* 1989, 86, 621.
154. Naylor G.J., McHarg A.: Profound hypothermia on combined lithium carbonate and diazepam treatment. *Br. Med. J.* 1977, 3, 22.

155. Nelson J.C., Byck R.: Rapid response to lithium in phenelzine nonresponders. *Br. J. Psychiatry* 1982, 141, 85–86.
156. Nemeroff C.B.: Augmentation strategies in patients with refractory depression. *Depression and Anxiety* 1996/1997, 4, 169–181.
157. Noveske F.G., Hahn K.R., Flynn R.Y.: Possible toxicity of combined fluoxetine and lithium. *Am. J. Psychiatry* 1989, 146, 1515.
158. Ontveros A., Fontaine R., Elie R.: Refractory depression: the addition of lithium to fluoxetine or desipramine. *Acta Psychiatr. Scand.* 1991, 83, 188–192.
159. Oslanloo E., Deglin J.H.: Interaction of lithium and methyldopa. *Ann. Intern. Med.* 1980, 92, 433–434.
160. O'Regan J.B.: Adverse interaction of lithium carbonate and methyldopa (letter). *Can. Med. Assoc. J.* 1976, 115, 385.
161. Ostrow D.G., Southam A.S., Davis J.M.: Lithium-drug interaction altering the intracellular lithium level: an in vitro study. *Biol. Psychiatry* 1980, 15, 723–739.
162. Ozawa H. i wsp.: Potentiating effect of lithium chlorid on aggressive behavior induced in mice by nialamide plus L-dopa and by clonidine. *Eur. J. Pharmacol.* 1975, 34, 169.
163. Pandy G., Goel I., Davis J.: Effect of neuroleptic drugs on lithium uptake by the human erythrocyte. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1979, 26, 96–102.
164. Perlman B.B.: Interaction between lithium salts and ispaghula husk. *Lancet* 1990, 335, 416.
165. Perry P.J., Calloway R.A., Cook B.L., Smith R.E.: Theophylline precipitated alterations of lithium clearance. *Acta Psychiatr. Scand.* 1984, 69, 528–529.
166. Peselow E.D. i wsp.: Lithium prophylaxis of bipolar illness: the value of combination treatment. *Br. J. Psychiatry* 1994, 164, 208–214.
167. Pietruszka L.J., Bierman W.A., Vlasses P.H. Evaluation about cisplatin-lithium interaction. *Drud Intell. Clin. Pharm* 1985, 19, 31–32.
168. Pigott T.A., Pato M.T., L'Heureux F i wsp.: A controlled comparison of adjuvant lithium carbonate or thyroid hormone in clomipramine-treated patients with obsessive-compulsive disorder. *J. Clin Psychopharmacol* 1991, 11, 242–248.
169. Poppe H.G., Cole J.O., Choras P.T., Fulwiler C.E.: Apparent neuroleptic malignant syndrome with clozapine and lithium. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1986, 174, 493–494.
170. 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
171. Potter W.Z., Murphy D.L., Wehr T.A. i wsp.: Clorgyline, a new treatment for patients with refractory rapid-cycling disorders. *Arch. Gen. Psychiatry* 1983, 39, 505–510.
172. Price L.H., Charney D.S., Heninger G.R.: Efficacy of lithium-tranlylcypromine treatment in refractory depression. *Am. J. Psychiatry* 1985, 142, 619–623.
173. 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.
174. Price W.A., Giannini A.J.: Neurotoxicity caused by lithium-verapamil. *J.Clin. Pharmacol.* 1986, 26, 717–719
175. Price W.A., Shalley J.E.: Lithium-verapamil toxicity in the elderly. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1987, 35, 177–179.
176. Prien R.F. i wsp. Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders. Raport of the NIMH collaborative study group comparing lithium carbonate, imipramine, and a lithium carbonate-imipramine combination. *Arch. Gen. Psychiatr.* 1984, 41, 1096
177. Ragheb M.A. i wsp.: Interaction of indomethacin and ibuprofen with lithium in manic patients under a steady-state lithium level. *J. Clin. Psychiatry* 1980, 41, 397
178. Ragheb M.A., Powell A.L.: Lithium interaction with sulindac and naproxen. *J. Clin. Psychopharmacol* 1986, 6, 150–154
179. Ragheb M.A.: Ibuprofen can increase serum lithium level in lithium treated patients. *J. Clin. Psychiatry* 1987, 48, 161.

180. Ragheb M.A.: Aspirin does not significantly affect patients serum lithium level. *J. Clin. Psychiatry* 1987, 48, 425
181. Ragheb M. The interaction of lithium with phenylbutazone in bipolar affective patients. *J. Clin. Psychopharmacol* 1990, 10, 149–150.
182. Ragheb M.A.: The clinical significance of lithium-nonsteroidal anti-inflammatory drug interactions. *J. Clin. Psychopharmacol* 1990, 10, 350–354.
183. Ramsay L.E.: Interactions that matter. Diuretics and antyhypertensive drugs. *Prescribers Journal*. 1984, 24, 61–62.
184. Raudino F.: Interaction between benzodiazepines and blood levels of lithium salts. *Clin. Therapeutics* 1981, 98, 683.
185. Reiman I.W., Diener U., Frolich J.C.: Indomethacin but not aspirin increases plasma lithium ion levels. *Arch. Gen. Psychiatry* 1983, 40, 283–286.
186. Reiman I.W. i wsp.: Effects of diclophenac on lithium kinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1981, 30, 348.
187. Reimherr F.W. i wsp.: Prolongation of muscle relaxant effects by lithium carbonicum. *Am. J. Psychiatry* 1977, 134, 205.
188. Rivera-Calimlim L., Kerzner B., Karach F.E.: Effect of lithium on plasma chlorpromazine levels. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1978, 23, 451–455.
189. Rogers M.P., Whyborow P.C.: Clinical hypothyroidism occurring during lithium treatment: two case histories and review of thyroid function in 19 patients. *Am. J. Psychiat.* 1971, 128, 158
190. Rothstein E. i wsp.: Combined use of lithium and disulfiram (letter) *New Engl. J. Med.* 1971, 285, 238.
191. Ryback R.S. i wsp.: Manic response to levodopa therapy: raport of a case. *New Engl. J. Med.* 1971, 285, 788.
192. Sachdev P.S.: Lithium potentiation of neuroleptic-related extrapyramidal side effects *Am. J. Psychiatry* 1986, 143, 942
193. Sacristam J.A., Iglesias C., Arellano F., Lequerica J.: Absence seizures induced by lithium: possible interaction of fluoxetine. *Am. J. Psychiatry* 1991, 148, 146–147.
194. Saffer D. i wsp.: Furosemide: a safe diuretic during lithium therapy? *Affective Disord.* 1983, 5, 289.
195. Salama A.A., Shafey M.: A case of severe lithium toxicity induced by combined fluoxetine and lithium carbonate. *Am. J. Psychiatry* 1989, 146, 278
196. Salem R.B., Director K., Muniz C.E.: Ataxia as primary symptom of lithium toxicity *Drug Intell. Clin. Pharm.* 1980, 14, 622.
197. Samoïlov N. i wsp.: Effect of psychotropic drugs on the pharmacokinetics of lithium. *Bull. Exp. Biol. Med.* 1980, 89, 696–698.
198. Sarid-Segal O., Creelman W.L., Ciraulo D.A., Shader R.I. Lithium w: D.A. Ciraulo i wsp. (red.): *Drug Interactions in Psychiatry*. Williams & Wilkins. Baltimore. 1997. 175–213.
199. Schou M. Adverse lithium neuroleptic interactions – are the permanent effects? *Human Psychopharmacol* 1990, 5, 263–265.
200. Schou M. i wsp.: Use of propranolol during lithium tretment: an enquiry and suggestion. *Pharmacopsychiatry* 1987, 20, 131.
201. 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.
202. Schwarc G.: The problem of anti-hypertensive treatment in lithium patients. *Compr. Psychiatry* 1982, 23, 50.
203. Sellers E.M. i wsp.: Lithium treatment of alcoholic withdrawal. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1974, 15, 218.
204. Sellers E.M. i wsp.: Lithium treatment during alcoholic withdrawal. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1976, 20, 199.
205. Seymour J., Wattis J.P.: Treatment resistant depression in the elderly: three cases. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1992, 7, 55–57

206. Shopsin B., Blum M., Gershon S.: Lithium-induced thyroid disturbance: case report and review. *Compr. Psychiatry* 1969, 10, 215.
207. Shopsin B., Shenckman L., Hollander C.S.: Iodine and lithium-induced hypothyroidism. Documentation of synergism. *Amer. J. Med.* 1973, 55, 695.
208. Shukla S., Godwin C.D., Long E.B., Miller M.G.: Lithium-carbamazepine neurotoxicity and risk factors. *Am. J. Psychiatry* 1984, 141, 1604–1606.
209. Singh S.V. Lithium carbonate-fluphenazine decanoate producing irreversible brain damage *Lancet* 1982, ii, 278
210. Sobański T., Bagli M., Laux G., Rao M.L.: Serotonin syndrome after lithium add-on medication to paroxetine. *Pharmacopsychiatry*, 1997, 30,1 06–107.
211. Solomon D.A., Keitner G.I., Ryan C.E., Miller I.W.: Lithium plus valproate as maintenance polypharmacy for patients with bipolar I disorder: A review. *J. Clin. Psychopharmacology* 1998, 18, 38–49.
212. Solomon D.A., Ryan C.E., Keitner G.I., Miller I.W., Shea M.T., Kazim A., Keller M.B.: A pilot study of lithium carbonate plus divalproex sodium for the continuation and maintenance treatment of patients with bipolar I disorder. *J. Clin. Psychiatry* 1997, 58, 95–99.
213. Solomon J.G.: Seizures during lithium-amitriptyline therapy. *Potgrad. Med.* 1979, 66, 145.
214. Spier J., Hirsch S.R.: Severe lithium toxicity with normal serum concentration. *Br. Med. J.* 1978, 1, 185.
215. Spring G.K.: Neurotoxicity with combined use of lithium and thioridazine. *J. Clin. Psychiatry* 1979, 40, 135–138.
216. Spring G.K.: EEG observations in confirming neurotoxicity (Letter) *Am. J. Psychiatry* 1979, 136, 1099
217. 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.
218. Stellamans G.: A study to investigate the efficacy, adverse events, safety, and pharmacokinetic effects of co-administration of paroxetine and lithium. *Biol. Psychiatry* 1991, 29, 354.
219. Stencer H.C.: Tardive dyskinesia not associated with neuroleptics. *Am. J. Psychiatry*. 1979, 136, 127.
220. Steckler T.L.: Lithium and carbamazepine associated sinus node dysfunction: nine year experience in a psychiatric hospital. *J. Clinical Psychopharmacology*. 1994, 14, 336.
221. Stockley J.M. *Drug interactions*. Blackweel Science. Oxford 1994. str. 783.
222. Stockley J.M. *Drug interactions: a source book of adverse interaction, their mechanism, clinical importance and management*. Wyd. III. Blakwell Science. Oxford. 1994.
223. Teicher M.H., Altesman R.J., Cole J.O., Schatzberg A.F.: Possible nephrotoxic interaction of lithium and metronidazol. *J. Amer. Med. Ass.* 1987, 257, 3365–3366.
224. Temple R. i wsp.: The use of lithium in the treatment of thyrotoxicosis. *J. Clin. Invest.* 1972, 51, 2746.
225. Terao T., Oga T., Nozaki S., Ohta A., Ohtsubo Y., Yamamoto S., Zamami M., Okada M.: Lithium addition to neuroleptic treatment in chronic schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Acta Psychiatr. Scand* 1995, 92, 220–224.
226. 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.
227. Thomsen K., Schou M.: Renal lithium excretion in man. *Am. J. Physiol.* 1968, 215, 823.
228. Thornton W.E. i wsp.: Lithium intoxication: a raport of two cases. *Can. Psychiatry Assoc. J.* 1975, 20, 281.
229. Tondo L., Mannu P., Silvetti F., Altamura C.A.: Fluoxetine augmentation in bipolar disorder patients on maintenance lithium treatment. *Int. J. Psych. Clin. Practice* 1997, 1, 203–206.
230. Toutoung M., Schulz P., Widmer J., Tissot R.: Probable interaction entre le psyllium et de la lithium. *Therapie* 1990, 45, 357–360.

231. Turner J.G. i wsp.: Use lithium in the treatment of thyrotoxicosis. *N.Z.Med. J.* 1975, 82, 57.
232. Turner J.G. i wsp.: Lithium and thyrotoxicosis (letter) *Lancet* 1976, 2, 904
233. Valdiserri E.V.: A possible interaction between lithium and diltiazem: case report. *J. Clin. Psychiatry* 1985, 46, 540–541.
234. Valevski A., Modai I., Lahav M., Weizman A.: Clozapine-lithium combined treatment and agranulocytosis. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1993, 8, 63–65.
235. 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.
336. Van Woert M.H. i wsp.: Lithium and levodopa in Parkinsonism (letter). *Lancet* 1973, 1, 1390.
337. Vieweg V., Glick J.L., Herring S. i wsp.: Absence of carbamazepine-induced hyponatremia among patients also given lithium. *Am. J. Psychiatry* 1987, 144, 943–947.
338. Walbridge D.G., Bazire S.R.: An interaction between lithium carbonate and piroxicam presenting as lithium toxicity *Br. J. Psychiatry* 1985, 147, 206–207.
239. Walker N. i wsp.: Lithium-methylodopa interactions in normal subjects. *Drug Intell. Clin. Pharm.* 1980, 14, 638.
240. Warrington S.J.: Clinical implications of the pharmacology of sertraline. *Internat. Clin. Psychopharmacology* 1991, 6, 11.
241. Waud B.E. i wsp.: Lithium and neuromuscular transmission. *Anesth. Analg.* 1982, 61, 399.
242. Weaver K.E.C.: Lithium for delusional depression. *Am. J. Psychiat.* 1983, 140, 962–963.
243. Weirauch L.A., Belok S.D., Elia J.A.: Decreased serum lithium during verapamil Therapy. *Am.Heart J.* 1984, 108, 1378–1379.
244. West A.: Adverts effects of lithium treatment. *Br. Med. J.* 1977. 2, 642.
245. Winters B.A. i wsp.: Digoxin-lithium drug interaction. *Clin. Toxicol.* 1977, 10, 487.
246. Yassa R.: A case of lithium-chlorpromazine interaction. *J. Clin. Psychiatry* 1986, 47, 90–91.
247. Yassa R.: Lithium-methylodopa interaction. *Can. Med. Assoc. J.* 1986, 134, 141–142
248. Zall H.: Lithium carbonate and isocarboxazid. An effective drug approach in severe depression. *Am. J. Psychiatry* 1971, 127, 1400–1403.

W opracowaniu wykorzystano także następujące prace przeglądowe.

1. Ayd F.Jr.: *Lexicon of Psychiatry Neurology and Neurosciences.* Willams and Wilkins. Baltimore. 1995.
2. Stockley I.H. *Drug interactions: a source book of adverse interaction, their mechanism, clinical importance and managment.* Wyd. III. Blakwell Science. Oxford. 1994.
3. Ciraulo D.A., Shader R.I., Greenblatt D.I., Creelman W.L. (red): *Drug interactions in psychiatry.* Williams and Wilkins. Baltimore. 1997.
4. *Drug Information for the Helth Care Professionals* vol. 1, 1998/USPDJ