

Five-year observation of chronic renal insufficiency during lithium treatment. A case study of four patients

Pięcioletnia obserwacja przewlekłej niewydolności nerek podczas leczenia litem.
Opis przypadków czterech pacjentów

Maria Abramowicz¹, Agnieszka Permoda-Osip¹, Barbara Nowak¹, Paweł Olejniczak²,
Janusz K. Rybakowski^{1,3}

ABSTRACT

Objectives. The most frequent renal side-effect of lithium is an impairment of concentrating ability and, after 10–20 years, a chronic tubular-interstitial nephropathy

may occur in some patients. Discontinuation of lithium, especially in “excellent lithium responders” (ELR), is associated with a high risk of relapse and a treatment-resistant course. The purpose of the study was to assess kidney function during a five-year follow-up in the ERL with the glomerular filtration rate (GFR) < 50 ml/min/1.73 m².

Material and methods. Three males and one female were included. At the beginning their age was 61 ± 0.8 years and duration of lithium treatment was 27 ± 9 years. Kidney parameters (serum creatinine, GFR, and urine specific gravity) were assessed at least three times during the five-year follow-up period.

Results. The patients examined had the mean change of GFR of -2.5 ± 7.7%, serum creatinine -0.5 ± 7.3%, and urine specific gravity of 0.0025 ± 0.0041 g/ml. In three patients having the initial GRF between 47–48 ml/min/1.73 m², the kidney parameters did not show significant changes and the patients continued lithium treatment as previously. The patient with the lowest GFR (32 ml/min/1.73 m²) had a 14% decrease in GFR and a 10% increase in serum creatinine. The dose of lithium was decreased by one-third and he was placed under strict nephrological observation.

Conclusions. Based on the results and in the ELR with the GFR not much lower than 50 ml/min/1.73 m², we suggest continuing lithium with a yearly check on kidney parameters. In the ELR with a much lower GFR, a reduction of lithium dose, and nephrological observation along with more frequent monitoring would be recommended.



Received 21.12.2017
Accepted 17.01.2018

AFFILIATIONS / AFILIACJE

- 1 Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
- 2 Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
- 3 Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

KEYWORDS

- bipolar disorder
- lithium
- kidney

SŁOWA KLUCZOWE

- zaburzenie afektywne dwubiegunowe
- lit
- nerki

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Maria Abramowicz
Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań, Poland
phone: +48 782 663 564, email: mariaabramowicz@tlen.pl

STRESZCZENIE

Cel pracy. Najczęstszym nerkowym działaniem ubocznym litu jest uszkodzenie zdolności zagęszczania moczu, a po 10–20 latach przyjmowania litu u niektórych pacjentów może wystąpić przewlekła nefropatia cewkowo-śródmiąższowa. Odstawienie litu, szczególnie u osób doskonale reagujących na leczenie litem (ELR, *excellent lithium responders*), jest związane z dużym ryzykiem nawrotu, a przebieg zaburzenia może stać się lekooporny. Celem badania była ocena funkcji nerek w trakcie pięcioletniej obserwacji grupy ELR, u których współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*) wynosił < 50 ml/min/1,73 m².

Materiał i metody. Do badania włączono trzech mężczyzn i jedną kobietę. Na początku obserwacji wiek pacjentów wynosił $61 \pm 0,8$ lat, a długość leczenia litem 27 ± 9 lat. Parametry funkcji nerek (stężenie kreatyniny w surowicy, GFR, ciężar właściwy moczu) były oznaczane co najmniej trzy razy w ciągu pięcioletniej obserwacji.

Wyniki. U badanych pacjentów w trakcie obserwacji średnia procentowa zmiana GFR wynosiła $2,5 \pm 7,7\%$, zmiana stężenia kreatyniny w surowicy $-0,5 \pm 7,3\%$, natomiast średnia zmiana ciężaru właściwego moczu $0,0025 \pm 0,0041$ g/ml. U trzech pacjentów, u których GFR wynosiło 47–48 ml/min/1,73 m², nie stwierdzono znaczących zmian funkcji nerek i u nich kontynuowano dotychczasowe leczenie litem. U jednego pacjenta, u którego GFR wynosiło 32 ml/min/1,73 m², po pięciu latach stwierdzono obniżenie GFR o 14% i wzrost kreatyniny o 10%. U tego chorego obniżono dawkę litu o 1/3 i zalecono systematyczną kontrolę nefrologiczną.

Wnioski. Na podstawie uzyskanych wyników proponuje się u ELR z nieznacznie obniżonym GFR poniżej 50 ml/min/1,73 m² kontynuowanie leczenia litem z oceną funkcji nerek co roku. U ELR ze znacznym obniżeniem GFR zalecane byłoby obniżenie dawki litu oraz konsultacja nefrologiczna z częstszym monitorowaniem funkcji nerek.

Introduction

Lithium has been used in psychiatry for over 60 years and remains a gold standard in treatment of bipolar affective disorder (BPAD) since it is effective in treatment and prevention of depression and manic episodes. Over the last decades, additional advantages of lithium therapy in prevention of suicidal tendencies and dementia have been found. (Geddes *et al.* 2004; Cipriani *et al.* 2013; Young 2011). Preventive activity of long-term lithium use in prevention of affective episodes was first described in 1963 (Hartigan 1963). The most recent meta-analyses have found that lithium is far more effective than placebo in prevention of manic and depressive episodes, and is more effective than normothymic antiepileptic drugs (Severus *et al.* 2014).

In one of our recent works (Permoda-Osip *et al.* 2016), we presented a description of 5 patients: 2 males (aged 64 and 79) and 3 females (aged 64, 65 and 75) treated with lithium for 40–45 years. We assessed kidneys and thyroid function, hypercalcemia, and perceptual skills in these patients. Lithium was included in the treatment at the early phase of the disease (in first two years from the BPAD onset) in all of the patients. Three females qualified for the treatment were diagnosed with a symptomless stage 3 of the chronic kidney disease (CKD), where the estimated glomerular filtration rate (eGFR) ranged from 60 to 75 ml/min/1.73 m². One male was diagnosed with stage 3 of the CKD (eGFR = 45–49 ml/min/1.73 m²), and another one with stage 2/3 of the CKD (59 ml/min/1.73 m²). Perceptual skills in all of the five patients were comparable to those in healthy persons of similar age, education, and gender.

The most frequent renal side effect of lithium is impairment of renal concentrating capacity, which may occur already after a few weeks of lithium use. In this case, the lithium side effect is connected with its impact on the renal tubule; it manifests itself in polyuria and excessive thirst (polyuria and polydipsia). In many patients taking lithium for over 10 years, chronic tubulointerstitial nephritis (also known as lithic nephropathy) may develop, which leads to increased creatinine concentration in blood serum and a decreased glomerular filtration rate (GFR). The end-stage renal disease (ESRD) may develop in a small proportion of patients taking lithium.

In the 2013, cross-sectional study, Bocchetta *et al.* reported that each year of lithium use causes an average 0.64 ml/min. drop in the glomerular filtration rate (GFR), irrespectively of the age-related GFT decrease (Bocchetta *et al.* 2013). Similar results were obtained in previous years (Bassilios *et al.* 2008, Tredget *et al.* 2010). In a publication review on lithium nephrotoxicity in patients on long-term lithium therapy, McKnight *et al.* (2012) described that the maximum renal concentrating capacity decreases by circa 15%, and the GFR decreases at the rate of 0–5 ml/min/year. The length of lithium treatment is considered a probable causal factor in chronic kidney disease (McKnight *et al.* 2012).

Patients with bipolar affective disorder who benefit the most from a long-term lithium use are called excellent lithium responders (ELR). Such wording was introduced by Paul Grof to describe a group of patients where lithium monotherapy prevents the occurrence of another affective episode within another ten years or more (Grof 1999). The clinical profile of such patients includes a complete remission and other characteristics for the episodic

and clinical course of BPAD, low comorbidity with other psychiatric disorders, and characteristic psychopathological symptoms similar to the classic Kraepelinian patient description with a manic-depressive disease (Grof 2010). Excellent lithium responders account for one third of patients diagnosed with BPAD. A research study conducted in our centre found that a percentage of such persons (defined as those who do not relapse into BPAD during 10-year lithium monotherapy) accepted for treatment in the 1970s and 1980s remained similar (34% and 27% respectively) (Rybakowski *et al.* 2001). In patients who are excellent lithium responders, a long-term use of lithium, fundamentally as monotherapy, may completely prevent relapse into affective episodes. It is suggested that lithium therapy should be continued in this group even when renal side effects are present.

The purpose of the research study presented was to assess kidney function during a five-year observation period in excellent lithium responders whose glomerular filtration rate (GFR) equalled < 50 ml/min/1.73 m².

Case descriptions

Case 1. NL

A male, now 68 years old, a farmer, worked at a farm, now retired, married, primary education. Accepted to hospital four times for psychiatric diseases. Firstly hospitalised for a depressive episode. At the second hospitalisation in 1994, the patient was diagnosed with BPAD. The interview revealed previous occurrence of two long depressive episodes separated by a very short remission, and one hypomanic phase. During the 1994 hospitalisation, 1500 mg/d of lithium carbonate was introduced as therapy. The patient took only lithium (1500 mg/d) as prevention for two years after the first hospitalisation. The patient reported good mood and functioned well up until 2008. In December 2008, his well-being worsened considerably to take a form of decreased mood, decreased psychomotor drive, no energy to do everyday activities – all of that resulted in hospitalisation in January 2009 for depressive episode in BPAD. During that hospitalisation, the daily lithium dose was reduced to 750 mg/d. The patient functioned well until 2013 when in January that year he was accepted to hospital again for a depressive episode with psychotic symptoms in BPAD. The patient has been well up until now – he takes 500 mg/d of lithium in two divided doses. His [serum] lithium level is 0.66 mmol/l.

For the whole five-year follow-up period (2010–2015), the patient's mental state was stable, with no need for hospitalisation for psychiatric disorders. Outpatient treatment was in place, complemented by treatment of hypertension, ischemic heart disease, and hypercholesterolemia.

Kidney parameters tests carried out in 2010 revealed stage G3 of the CKD with the serum creatinine level of

1.46 mg/dl (norm in males: < 1.17 mg/dl) and the eGFR of 48 ml/min/1.73 m² (norm: > 60 ml/min/1.73 m²). The urinary specific gravity was 1.010 g/ml (norm: > 1.005 g/ml). In 2010, the patient was referred for a nephrological consultation, and the nephrologist found no contraindication against lithium therapy, recommending periodical kidney parameters tests. Moreover, a renal ultrasonography examination carried out in 2010 revealed a number of deposit echoes in both the kidneys. Renal parameters tests conducted in 2015 again revealed a stage G3a of the CKD with the serum creatinine level of 1.45 mg/dl and the eGFR of 47 ml/min/1.73 m². The urinary specific gravity was 1.006 g/ml. The serum calcium level measured during the follow-up period was 11.28 mg/dl (norm: < 2.65 mg/dl), and the serum PTH level: 58.19 pg/ml (norm: < 65 pg/ml).

The average serum creatinine level during the five-year follow-up was 1.4 mg/dl and decreased by 3% relative to the initial level. The average GFR level was 48 ml/min/1.73 m² and we noted a rise of the GFR by 2% during the five-year follow-up. The urinary specific gravity was 1.010, which was lower than the initial level by 0.004.

Case 2. FI

A female, now aged 69, retired. The patient worked as a teacher until 55. She was first hospitalised for depression in 1964 at the age of 16. Later on, she was hospitalised twice for mania at the turn of 1969 and 1970 and at the turn of 1970 and 1971. Further hospitalisations for mania took place in 1976 and 1977. Lithium therapy was introduced in 1991 and the patient's state was stable up until 2010. Next hospitalisation took place in 2010 and was caused by a sudden mental state deterioration in a form of a mixed state with periodical disorders of consciousness. The patient's state improved within six weeks, and she was discharged from hospital having been recommended to take 750 mg of lithium daily along with 600 mg/d of valproate. During hospitalisation in 2010, the patient was diagnosed with Hashimoto with an increased TSH and high levels of anti-thyroid autoantibodies.

For the whole follow-up period (2010–2015), the patient's mental state was stable with no need for hospitalisation. She saw her doctor in an outpatient psychiatric clinic every month. On the observation completion in 2015, the patient still took 750 mg/d of lithium, with the serum lithium level of 0.6 mmol/l.

Kidney parameters test carried out in 2010 showed a symptomless stage G3a of the CKD with the serum creatinine level of 1.2 mg/dl (norm in males: < 0.95 mg/dl) and eGFR of 47 ml/min/1.73 m². The urinary specific gravity was 1.003 g/ml. The ultrasonographic test revealed presence of microcysts of a mean diameter below 2 mm, reflecting hyperechoic foci in renal glomerulus, characteristic of lithium-induced nephropathy. In 2010, the patient was consulted by a nephrologist who

found no contraindications to continue lithium treatment and recommended a yearly check on kidney parameters. The tests carried out after five years (2015) continued to show stage G3a of the CKD with the serum creatinine level of 1.1 mg/dl, and the GFR of 45 ml/min/1.73 m². The urinary specific gravity was 1.009 g/ml. The serum calcium level test conducted during the follow-up was 9.83 mg/dl, with the parathormone (PTH) level of 38.7 pg/ml.

The five-year observation of kidney parameters showed that the mean serum creatinine level of 1.2 mg/dl decreased by 7%, relative to the initial level. The mean GFR level was 47 ml/min/1.73 m², and during the five-year follow-up period, a 2% rise in the GFR was recorded. The urinary specific gravity was 1.003, lower by 0.007 than the initial value.

Case 3. GB

A male, now 67 years old, mentally ill since 1966, worked as a physiotherapist, on a permanent sick leave since 2004. By 1979, the patient had been accepted to hospital for psychiatric disorders eight times and diagnosed with BPAD. In December 1979, he was hospitalised for manic episode with psychotic symptoms, where he took lithium carbonate. Initially, his daily lithium dose was 1000 mg, with the serum lithium level of 0.7 mmol/l. Since the beginning of lithium therapy, the patient's mental state remained stable until 2001 when he was again hospitalised after a suicidal attempt he made in the course of a depressive episode. Since that hospitalisation, he has continued lithium monotherapy up until today. In 2010, at the beginning of the follow-up period, the patient took a daily dose of 750 mg/d of lithium carbonate as monotherapy. The lithium level was 0.54 mmol/l. In 2015, the patient took 500 mg daily in two divided doses, with the serum lithium level of 0.6 mmol/l.

During the five-year follow-up period, the patient's mental state was stable, no hospitalisation occurred during that time either. He underwent regular monthly outpatient psychiatric treatment.

Kidney parameters test carried out in 2010 showed a stage G3b of the CKD with the serum creatinine level of 2.14 mg/dl and the eGFR of 32 ml/min/1.73 m². The urinary specific gravity at the initial test during the five-year follow-up was 1.003 g/ml. Moreover, the renal ultrasonography examination carried out in 2010 revealed subcapsular cysts in the right kidney. The ultrasonography examination showed that both kidneys were small, they had increased echogenicity, the echostructure of the interstitium was blurred, and the cortical and medullary differentiation was blurred, too. In 2015, renal parameters test revealed stage G4 of the CKD with the creatinine level of 2.44 mg/dl and the eGFR of 27 ml/min/1.73 m². The urinary specific gravity at the final test was 1.007 g/ml. The serum calcium level measured during the five-year follow-up was 9.93 mg/dl, and the PTH level 100.1 pg/ml.

The mean creatinine level during the five-year follow-up was 2.1 mg/dl and rose by 10%, relative to the initial result. The mean result of the GFR was 32 ml/min/1.73 m² and during a five-year follow-up, a 14% drop in the GFR was reported. The urinary specific gravity was 1.003, and was higher than the initial value by 0.005.

Case 4. MM

A male, now 68 years of age, married, retired. Active professionally up until the age of 60. Worked first as a carpenter, later on as a warehouse manager, has secondary education. The patient began lithium therapy in November 1971 at the age of 22. Initially, he took 1000 mg daily of lithium, with the [serum] level of 0.5 mmol/l. Earlier, in February 1971, the patient suffered a depressive episode, and six months later a manic episode occurred, which led to the patient's psychiatric hospitalisation. In February 1971, the patient suffered a mixed episode that lasted one month. Since then, the patient's mental condition has been stable. His daily lithium dose is 1000 mg, and the mean lithium concentration in serum was 0.81 mmol/l. His family and social life was proper. Thyroid tests carried out in 2013 to check hormones and antibody levels found that the gland functioned properly. On completion of the study in 2015, the patient's lithium dose was 1000 mg/d, his [serum] lithium level was 0.6 mmol/l.

During the whole five-year follow-up, the patient's mental condition has been stable. He underwent regular monthly outpatient psychiatric treatment. No hospitalisation occurred during that time either.

Kidney parameters test carried out in 2010 revealed symptomless stage G3a of the CKD with the serum creatinine level of 1.5 mg/dl and the eGFR of 48 ml/min/1.73 m². The urinary specific gravity was 1.003 g/ml. The patient was referred for a nephrological consultation. The nephrologist saw no contraindications for continuation of lithium treatment. Moreover, the renal ultrasonography examination carried out in 2010 found a hypochoic change of a 7 mm diameter in the upper pole of the left kidney, which could have been a cyst. The right kidney showed a slight blur of the cortical and medullary structure. Renal parameters tests carried out in 2015 again revealed stage G3a of CKD, with the serum creatinine level of 1.46 mg/dl and the eGFR of 48 ml/min/1.73 m². The urinary specific gravity was 1.007 g/ml. The serum calcium level measured during the five-year follow-up was 9.97 mg/dl, with the PTH level of 51.13 pg/ml.

The mean serum creatinine level during the five-year follow-up was 1.5 mg/dl, and decreased by 2%, relative to the initial result. The mean GFR was 48 ml/min/1.73 m² and during the five-year follow-up no change in GFR was recorded. The mean urinary specific gravity was 1.003 and was higher than the initial value by 0.002.

Table 1 contains a summary of the results obtained during a five-year observation of the patients.

Table 1 Results of a five-year observation of renal parameters in excellent lithium responders whose initial glomerular filtration rate (GFR) was < 50 ml/min/1.73 m²

No. of patient	Gender	Age (years)	Ltl (years)	Creatinine		eGFR		Usg	
				mean	change	mean	change	mean	change
1	M	61	16	1.4	↓ 3%	48	↑ 2%	1.01	-0,004
2	F	62	26	1.2	↓ 7%	47	↑ 2%	1.003	+0,007
3	M	60	30	2.1	↑ 10%	32	↓ 14%	1.003	+0,005
4	M	61	38	1.5	↓ 2%	48	no change	1.0003	+0,002

M – male, K – female; Ltl – lithium treatment length; Creatinine – serum creatinine concentration (norm for males: <1.17 mg/dl, norm for females: < 0.95 mg/dl); eGFR – estimated glomerular filtration rate (norm: > 60 ml/min/1.73m²); Usg – urine specific gravity (norm: > 1.005 g/ml)

Discussion

The most frequent problem the psychiatrists and nephrologists face is the decision whether a patient, especially an excellent lithium responder, with the CKD should continue or discontinue lithium therapy.

The recommendations found in literature are contradictory: some recommend discontinuing lithium once the renal function begins to worsen (to be found in two consecutive kidney parameters tests), while other recommend continuing lithium therapy even if the CKD is diagnosed (Roxanas *et al.* 2014, Werneke *et al.* 2012). The decision to discontinue lithium is explained by the fact that lithium plays a causal role in CKD, and lithium discontinuation is expected to improve or at least slow down deterioration of renal function.

The most recent evidence does not ultimately confirm any of the recommendations for continuation of discontinuation of lithium (Raja, 2011, Adam *et al.* 2012, Rej *et al.* 2013). Moreover, it is still unknown if the CKD related to lithium is reversible or not. It is suggested that the lithium side effects on kidneys may be reversible in the initial stages, and irreversible after having exceeded a given threshold (relating to specific kidney parameters, including the GFR) (Raja 2011, Gupta *et al.* 2013). Presne *et al.* suggested that such threshold may range between the following GFR values: 25 ml/min/1.73 m² and 40 ml/min/1.73 m² (Presne *et al.* 2003). Therefore, the benefits of lithium discontinuation may not be completely reliable (Raja 2011, Adam *et al.* 2012, Werneke *et al.* 2012, Rej *et al.* 2013). Lithium discontinuation is proven to be linked with a high risk of relapse into an affective episode in patients with BPAD, and after coming off lithium, such disorder may become drug-resistant (Gupta *et al.* 2013). One of the advantages of lithium is its suicide preventive action, and the risk of suicide increases after lithium discontinuation (Baldessarini *et al.* 1999). Therefore, the decision whether to continue lithium treatment or not should be taken only after careful consideration of gains and losses. Due to many uncertainties related to this issue, both the patient and all the specialists involved, including a psychiatrist and a nephrologist, should take part in the decision-making

process. The clinical practice tells us that it is the nephrologist who often takes the final decision on lithium withdrawal. It is, however, important that the psychiatrist should not avoid responsibility of taking such decision, as the nephrologist may not be fully aware of the psychiatric risk related to withdrawal of lithium.

The literature reports that psychiatric patients decide to continue lithium treatment, and, consequently, sustain their mental state. They agree to take the not-fully-understood risk of kidney function deterioration resulting from lithium therapy (Readler and Widemann 2007). In such case, continuation of lithium treatment must be followed by strict monitoring of kidney parameters. Literature suggests the serum lithium level should be maintained in the low levels of the therapeutic range, however, no definite evidence has been provided to suggest such practice should prevent further kidney function deterioration. Such practice seems to be relevant as the CKD patients are particularly sensitive to toxic lithium concentrations.

Werneke *et al.* (2012) developed a mathematical model to analyse gains and losses resulting from discontinuation or continuation of lithium treatment in patients with the CKD. They concluded that a majority of patients should continue taking lithium even if renal side effects of long-term lithium treatment occur. They also described that when the CKD is diagnosed in patients who have taken lithium for a long time, discontinuation of lithium is merely one of many options when the probability of progression to the ESRD exceeds 41.3%, or if antiepileptic drugs provide decisively better results in prevention of relapse. The authors also recommend administering lithium in patients who have already been diagnosed with CKD, as the benefits of the treatment usually outweigh the risks.

Kessing *et al.* (2017) published results of the first study to determine whether continuation of lithium treatment after *de novo* CKD diagnosis with a mild impact on kidneys leads to progression into the irreversible end-stage renal disease (ESRD). Based on the data obtained from patients treated with lithium in the last two decades, the results of Danish researchers suggest that lithium treatment may be continued in a large proportion of

patients after *de novo* CKD diagnosis, and it is not linked with an increased risk of progression into an end-stage renal disease (ESRD). In such a case, normothymic treatment change to antiepileptic drugs brings no major benefits. The researchers found that the total risk of the ESRD was circa 20% during ten years after the initial CKD diagnosis, with a slight difference between lithium takers and those who take antiepileptic drugs. The authors concluded that careful monitoring of serum lithium concentration along with kidney parameters is crucial. The ultimate results of the Danish researchers indicated that continuation of lithium therapy after a CKD diagnosis was not linked with an increased risk of progression into the end-stage renal disease (ESRD). The results of the Danish research studies are in line with the results obtained by Werneke *et al.* (2012), who used a mathematical model to assess the risk of suicide and relapse against the risk of the ESRD.

Each patient undergoing a long-term lithium treatment should have their kidney parameters monitored. Serum creatinine and the GFR (eGFR) testing as part of the outpatient treatment is sufficient despite the fact that those parameters are not precise enough to diagnose the early-stages of the CKD (Jefferson, 2010). Such tests should be complemented by general urine tests in order to assess the urine specific gravity, as well as tests for

proteinuria. It is recommended to test serum creatinine and the eGFR at least two times a year in patients undergoing long-term lithium treatment. If the eGFR is lower than 60 ml/min/1.73 m² (in general, such patient may be diagnosed with the CKD), the patient would be referred for a nephrological consultation and should undergo more detailed renal function examination.

Summary

In the four observed patients whose eGFR fell within the range 47–48 ml/min/1.73 m², a five-year observation of renal function parameters did not show any significant changes, whereas the patient with the lowest GFR (32 ml/min/1.73 m²) recorded a 14% decrease in the GFR and a 10% increase in serum creatinine. Taking into account the fact that the patient was an excellent lithium responder, he continued taking lithium, with the medication dosage lowered by one third, and was placed under a strict nephrological observation. The obtained results may suggest that excellent lithium responders who take lithium for 15 or more years and whose GFR is slightly below 50 ml/min/1.73 m² should be recommended to continue lithium treatment and have a yearly check on renal parameters. ■

Wstęp

Lit jest stosowany w psychiatrii od ponad 60 lat i pozostaje złotym standardem leczenia choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD), jest bowiem skuteczny w leczeniu i zapobieganiu wystąpienia epizodów depresji i manii. W ostatnich dziesięcioleciach wykazano dodatkowe zalety terapii litem w postaci prewencji zachowań samobójczych oraz zapobieganiu wystąpienia otępienia (Geddes i wsp. 2004, Cipriani i wsp. 2013, Young 2011). Działanie profilaktyczne litu przy jego długotrwałym stosowaniu, zapobiegające wystąpieniu epizodów afektywnych zostało po raz pierwszy opisane w 1963 roku (Hartigan 1963). W najnowszych metaanalizach wykazano, że lit jest znacznie bardziej skuteczny niż placebo w zapobieganiu zarówno epizodom manii i depresji oraz niż normotymicznie działające leki przeciwpadaczkowe (Severus i wsp. 2014).

W jednej z ostatnich prac (Permoda-Osip i wsp. 2016) przedstawiono opis pięciu pacjentów, dwóch mężczyzn (w wieku 64 i 79 lat) i trzech kobiet (w wieku 64 lata, 65 lat i 75 lat), którzy otrzymywali leczenie litem przez 40–45 lat. U tych pacjentów oceniono funkcje nerek, tarczycy, hiperkalcemię i funkcje poznawcze. U wszystkich lit był włączony we wczesnej fazie choroby (u trzech w pierwszych dwóch latach od wystąpienia ChAD). U trzech włączonych do badania kobiet stwierdzono bezobjawowe

stadium 3 przewlekłej choroby nerek (PChN = CKD, *chronic kidney disease*), u których oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) wynosił od 60 do 75 ml/min/1,73 m². U jednego mężczyzny stwierdzono 3 stadium PChN (eGFR = 45–49 ml/min/1,73 m²), a u drugiego 2/3 stadium PChN (59 ml/min/1,73 m²). Funkcje poznawcze u wszystkich pięciu pacjentów były porównywalne z tymi u zdrowych osób podobnej płci, wieku i wykształcenia.

Najczęstszym nerkowym działaniem ubocznym stosowania litu jest uszkodzenie zdolności zęszczania moczu, które może wystąpić już po kilku tygodniach przyjmowania litu. Działanie uboczne litu jest w tym przypadku związane z działaniem na cewki nerkowe i manifestuje się w postaci wielomoczu i wzmożonego pragnienia (poliurii i polidypsji). U niektórych pacjentów otrzymujących lit przez ponad 10 lat może rozwinąć się przewlekła nefropatia cewkowo-śródmiąższowa (nazywana nefropatią litową), która powoduje podwyższenie stężenia kreatyniny w surowicy i zmniejszenie współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR). U niewielkiego odsetka pacjentów przyjmujących lit może wystąpić schyłkowa niewydolność nerek (ESRD, *end-stage renal disease*).

W badaniu przekrojowym z 2013 roku Bocchetta i wsp. opisali, że na każdy rok leczenia litem oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR)

zmniejszał się średnio o 0,64 ml/min, niezależnie od zmniejszania GFR związanego z wiekiem (Bocchetta i wsp. 2013). Podobne wyniki uzyskano we wcześniejszych latach (Bassilios i wsp. 2008, Tredget i wsp. 2010). W przeglądzie publikacji dotyczących nefrotoksyczności litu u pacjentów długotrwale leczonych litem McKnight i wsp. (2012) opisali, że maksymalna zdolność zagęszczania moczu jest zmniejszona o około 15%, a zmniejszenie GFR wynosi 0–5 ml/min/rok. Długość leczenia litem jest uznawana za prawdopodobny czynnik przyczynowy wystąpienia przewlekłej choroby nerek (McKnight i wsp. 2012).

Pacjenci z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym, którzy odnoszą największe korzyści z długotrwałego stosowania litu są nazywani osobami doskonale reagującymi na leczenie litem (ELR, *excellent lithium responders*). Nazwa ta została wprowadzona przez Paula Grofa do opisanego grupy pacjentów, u których monoterapia litem zapobiega kolejnym epizodom afektywnym przez kolejne 10 lub więcej lat (Grof, 1999). Profil kliniczny takich pacjentów obejmuje całkowitą remisję i inne cechy charakterystyczne dla epizodycznego przebiegu klinicznego ChAD, niską współchorobowość z innymi zaburzeniami psychicznymi i występowanie charakterystycznych objawów psychopatologicznych podobnych do klasycznego Kraepelinowskiego opisu pacjenta z chorobą maniako-depresyjną (Grof 2010). Osoby doskonale reagujące na leczenie litem stanowią 1/3 pacjentów z rozpoznaniem ChAD. W badaniu przeprowadzonym w naszym ośrodku odsetek takich osób (definiowanych jako tych, u których nie występuje nawrót ChAD przez 10 lat monoterapii litem) włączonych do leczenia w latach 1970 i 1980 pozostał podobny (odpowiednio 34% i 27%) (Rybakowski i wsp. 2001). U pacjentów z grupy osób doskonale reagujących na leczenie litem długoterminowe przyjmowanie go, zasadniczo jako monoterapia, może całkowicie zapobiegać nawrotom epizodów afektywnych. Sugeruje się, że litoterapia w tej grupie powinna być kontynuowana nawet wtedy, jeśli występują nerkowe działania uboczne.

Celem przedstawionego badania była ocena funkcji nerek w trakcie pięcioletniej obserwacji u osób doskonale reagujących na leczenie litem, u których współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*) wyniósł < 50 ml/min/1,73 m².

Opisy przypadków

Przypadek 1. NL

Mężczyzna, obecnie 68 lat, rolnik, pracujący w gospodarstwie rolnym, obecnie na emeryturze, żonaty, wykształcenie podstawowe. Hospitalizowany psychiatrycznie cztery razy. Pierwszy raz hospitalizowany z powodu epizodu depresji. Podczas drugiej hospitalizacji w 1994 roku

postawiono rozpoznanie ChAD, a w wywiadzie ustalono, że dotychczas występowały dwa długie epizody depresyjne z bardzo krótką remisją i jedna faza hipomaniakalna. Podczas hospitalizacji w 1994 roku w celach leczniczych włączono pacjentowi węglan litu w dawce 1500 mg/d. Chory przez dwa lata od pierwszej hospitalizacji przyjmował jedynie lit w celach profilaktycznych w dawce 1500 mg/d. Pacjent zgłaszał dobre samopoczucie i funkcjonowanie do 2008 roku. W grudniu 2008 roku wystąpiło znaczne pogorszenie samopoczucia pod postacią obniżonego nastroju, mniejszego napędu psychoruchowego, braku chęci do wykonywania codziennych aktywności, które spowodowało przyjęcie do szpitala psychiatrycznego w styczniu 2009 roku z epizodem depresji w przebiegu ChAD. Podczas hospitalizacji przyjmowaną dawkę dobową litu zmniejszono do 750 mg/d. Pacjent funkcjonował dobrze do 2013 roku, a od stycznia 2013 roku był ponownie hospitalizowany z powodu epizodu depresji z objawami psychotycznymi w przebiegu ChAD. Pacjent do teraz funkcjonuje dobrze. Lit przyjmuje w dawce 500 mg/d w dwóch dawkach podzielonych. Poziom litu 0,66 mmol/l.

Przez cały, pięcioletni okres obserwacji (2010–2015) pacjent był w wyrównanym stanie psychicznym, w tym czasie nie był hospitalizowany psychiatrycznie. Leczony był w poradni przyklinicznej. Dodatkowo leczył się na nadciśnienie tętnicze, chorobę niedokrwinną serca, hipercholesterolemię.

Badanie funkcji nerek w 2010 roku ujawniło stadium G3a PChN z poziomem kreatyniny w surowicy 1,46 mg/dl (norma u ♂ < 1,17 mg/dl) i eGFR wynoszącym 48 ml/min/1,73 m² (norma > 60 ml/min/1,73 m²). Ciężar właściwy moczu wynosił 1,010 g/ml (norma > 1,005 g/ml). Pacjent w 2010 roku został skierowany na konsultację nefrologiczną, a nefrolog nie znalazł przeciwwskazań do kontynuowania terapii litem, zalecając okresową nefrologiczną kontrolę parametrów funkcji nerek. Ponadto badanie USG nerek w 2010 roku wykazało w nerce prawej i lewej liczne echa złogowe. Badanie funkcji nerek w 2015 roku ujawniło nadal stadium G3a PChN z poziomem kreatyniny w surowicy 1,45 mg/dl i eGFR wynoszącym 47 ml/min/1,73 m². Ciężar właściwy moczu wyniósł 1,006 g/ml. Oznaczony podczas obserwacji poziom wapnia w surowicy wyniósł 11,28 mg/dl (norma < 2,65 mg/dl), a poziom PTH w surowicy: 58,19 pg/ml (norma < 65 pg/ml).

Średni poziom kreatyniny w surowicy w ciągu pięciu lat obserwacji wyniósł 1,4 mg/dl i obniżył się o 3% w stosunku do wyniku początkowego. Średni poziom GFR wyniósł 48 ml/min/1,73 m² i podczas pięciu lat obserwacji zanotowano 2% wzrost GFR. Średni ciężar właściwy moczu wyniósł 1,010 i był o 0,004 mniejszy od wartości początkowej.

Przypadek 2. FI

Kobieta, obecnie 69 lat, na emeryturze. Pacjentka była aktywna zawodowo jako nauczycielka aż do 55. roku życia.

Pierwszy raz hospitalizowana z powodu depresji w 1964 roku w wieku 16 lat. Następnie z objawami manii była dwukrotnie hospitalizowana na przełomie 1969 i 1970 roku oraz na przełomie 1970 i 1971 roku. Kolejne hospitalizacje z objawami manii miały miejsce w 1976 i 1977 roku. Lit został włączony w 1991 roku i pacjentka była w wyrównanym stanie psychicznym aż do 2010 roku. Kolejna hospitalizacja w 2010 roku była spowodowana nagłym pogorszeniem stanu psychicznego w formie stanu mieszanego z okresowymi zaburzeniami świadomości. Poprawę uzyskano w ciągu 6 tygodni, a pacjentka została wypisana ze szpitala z zaleceniem przyjmowania węglanu litu w dawce 750 mg na dobę i walproinianów w dawce 600 mg/dzień. Podczas hospitalizacji w 2010 roku stwierdzono u pacjentki chorobę Hashimoto z podwyższonym TSH i wysokimi poziomami przeciwciał przeciwtarczycowych.

Przez cały okres obserwacji (2010–2015) pacjentka była w wyrównanym stanie psychicznym, nie była hospitalizowana psychiatrycznie, zgłaszała się regularnie, co miesiąc na wizyty w poradni zdrowia psychicznego. W 2015 roku w chwili zakończenia obserwacji pacjentka nadal przyjmowała lit w dawce 750 mg/d, a poziom litu w surowicy wynosił 0,6 mmol/l.

Badanie funkcji nerek w 2010 roku ujawniło bezobjawowe stadium G3a PChN z poziomem kreatyniny w surowicy 1,2 mg/dl (norma u ♀ < 0,95 mg/dl) i eGFR wynoszącym 47 ml/min/1,73 m². Ciężar właściwy moczu uzyskany z badania ogólnego moczu wyniósł 1,003 g/ml. Ponadto badanie USG wykazało obecność w nerkach mikrotorbieli o średnicy poniżej 2 mm, odzwierciedlających ogniska hiperechogeniczne w śródmiąższu nerek, które są charakterystyczne dla nefropatii indukowanej litem. W 2010 roku pacjentka była konsultowana przez nefrologa, który nie stwierdził przeciwwskazań do kontynuowania leczenia litem, zalecając kontrolę funkcji nerek każdego roku. Badanie po pięciu latach (2015 rok) wykazało nadal stadium G3a PChN ze stężeniem kreatyniny w surowicy wynoszącym 1,1 mg/dl, a eGFR na poziomie 45 ml/min/1,73 m². Ciężar właściwy moczu wynosił 1,009 g/ml. Oznaczone w trakcie obserwacji stężenie wapnia w surowicy wyniosło 9,83 mg/dl, a parathormonu (PTH) – 38,7 pg/ml.

Pięcioletnia obserwacja parametrów funkcji nerek pacjentki ujawniła, iż średni poziom kreatyniny w surowicy wyniósł 1,2 mg/dl i zmniejszył się o 7% w stosunku do wyniku początkowego. Średni poziom GFR wyniósł 47 ml/min/1,73 m² i podczas pięciu lat obserwacji zanotowano 2% wzrost GFR. Średni ciężar właściwy moczu wyniósł 1,003 i był o 0,007 większy od wartości początkowej.

Przypadek 3. GB

Mężczyzna, obecnie 67 lat, choruje psychiatrycznie od 1966 roku. Pacjent z zawodu był rehabilitantem, od 2004 roku na rencie. Do 1979 roku pacjent osiem razy hospitalizowany psychiatrycznie z rozpoznaniem ChAD.

W grudniu 1979 roku hospitalizowany z powodu epizodu maniakalnego z objawami psychotycznymi, podczas tej hospitalizacji włączono pacjentowi węglan litu. Początkowo lit przyjmował w dawce dobowej 1000 mg, poziom litu w surowicy wynosił 0,7 mmol/l. Od włączenia litu pacjent był w stabilnym stanie psychicznym aż do 2001 roku, kiedy to po raz kolejny był hospitalizowany po próbie samobójczej, którą podjął w przebiegu epizodu depresyjnego. Po hospitalizacji kontynuuje monoterapię litem aż do dziś. W 2010 roku, w momencie rozpoczęcia obserwacji pacjent przyjmował węglan litu w dawce dobowej 750 mg/d w monoterapii. Poziom litu wynosił 0,54 mmol/l. W 2015 roku pacjent przyjmował 500 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych. Poziom litu w surowicy wynosił 0,6 mmol/l.

Podczas pięcioletniego okresu obserwacji pacjent był w wyrównanym stanie psychicznym, w tym czasie nie był hospitalizowany psychiatrycznie. Regularnie zgłaszał się na comiesięczne wizyty do psychiatry w poradni przyklinicznej.

Badanie funkcji nerek w 2010 roku ujawniło stadium G3b PChN z poziomem kreatyniny w surowicy 2,14 mg/dl i eGFR wynoszącym 32 ml/min/1,73 m². Ciężar właściwy moczu podczas pierwszego oznaczenia podczas pięcioletniej obserwacji wyniósł 1,003 g/ml. Ponadto badanie USG wykonane w 2010 roku wykazało obecność w prawej nerce torbieli podtorbikowych o średnicy 9 mm. W badaniu USG obie nerki były małe o wzmożonej echogeniczności i zatartej echostrukturze miąższu, z zartartym zróżnicowaniem korowo-rdzeniowym. Badanie funkcji nerek w 2015 roku ujawniło stadium G4 PChN z poziomem kreatyniny 2,44 mg/dl i eGFR wynoszącym 27 ml/min/1,73 m². Ciężar właściwy moczu podczas ostatniego oznaczenia wyniósł 1,007 g/ml, stężenie wapnia w surowicy oznaczone podczas pięcioletniej obserwacji wynosiło 9,93 mg/dl, a poziom PTH – 100,1 pg/ml.

Średni poziom kreatyniny w surowicy w ciągu pięciu lat obserwacji wyniósł 2,1 mg/dl i zwiększył się o 10% w stosunku do wyniku początkowego. Średni poziom GFR wyniósł 32 ml/min/1,73 m² i podczas pięciu lat obserwacji zanotowano 14% spadek GFR. Średni ciężar właściwy moczu wyniósł 1,003 i był o 0,005 większy od wartości początkowej.

Przypadek 4. MM

Mężczyzna, obecnie 68 lat. Żonaty, na emeryturze. Zawodowo aktywny był aż do 60. roku życia, początkowo pracował jako stolarz, a następnie jako kierownik magazynu, miał wykształcenie średnie. Pacjent rozpoczął leczenie litem w listopadzie 1971 roku w wieku 22 lat. Początkowo przyjmował lit w dawce 1000 mg na dobę, a poziom litu wynosił 0,5 mmol/l. Wcześniej, w lutym 1971 roku wystąpił u pacjenta epizod depresji, a sześć miesięcy później epizod maniakalny, który był powodem hospitalizacji psychiatrycznej pacjenta. W lutym

1972 roku wystąpił u chorego epizod mieszany, trwający miesiąc. Od tego czasu pacjent jest w stabilnym stanie psychicznym. Przyjmowana przez niego dawka dobową litu wynosi 1000 mg, a średnie stężenie litu w surowicy wynosiło 0,81 mmol/l. Jego rodzinne i społeczne funkcjonowanie było prawidłowe. Wykonane w 2013 roku u pacjenta badanie czynności tarczycy, zarówno oznaczenie hormonów, jak i przeciwciał wskazywało na prawidłową funkcję tego gruczołu. W 2015 roku, w momencie ukończenia badania, pacjent przyjmował lit w dawce 1000 mg/d, a poziom litu wynosił 0,6 mmol/l.

W całym okresie pięcioletniej obserwacji pacjent był w wyrównanym stanie psychicznym, zgłaszał się na zaplanowane, comiesięczne wizyty u psychiatry w poradni przyklinicznej, w tym okresie nie był hospitalizowany.

Badanie funkcji nerek w 2010 roku ujawniło bezobjawowe stadium G3a PChN z poziomem kreatyniny w surowicy 1,5 mg/dl i eGFR wynoszącym 48 ml/min/1,73 m². Ciężar właściwy moczu wynosił 1,003 g/ml. Pacjent został skierowany na konsultację nefrologiczną. Nefrolog nie stwierdził przeciwwskazań do kontynuowania leczenia litem. Ponadto badanie USG wykonane w 2010 roku wykazało obecność w okolicy górnego bieguna lewej nerki hipoechogenną zmianę o średnicy 7 mm mogącą odpowiadać torbieli. Prawa nerka miała nieco zatartą strukturę korowo-rdzeniową. Badanie funkcji nerek w 2015 roku wykazało nadal stadium G3a PChN ze stężeniem kreatyniny 1,46 mg/dl i eGFR wynoszącym 48 ml/min/1,73 m². Ciężar właściwy moczu podczas ostatniego badania funkcji nerek wyniósł 1,007 g/ml. Oznaczony podczas pięcioletniej obserwacji poziom wapnia wynosił 9,97 mg/dl, a poziom PTH – 51,13 pg/ml.

Średni poziom kreatyniny w surowicy w ciągu pięciu lat obserwacji wyniósł 1,5 mg/dl i obniżył się o 2% w stosunku do wyniku początkowego. Średni poziom GFR wyniósł 48 ml/min/1,73 m² i podczas pięciu lat obserwacji zanotowano brak zmian GFR. Średni ciężar właściwy moczu wyniósł 1,003 i był o 0,002 większy od wartości początkowej.

Zestawienie uzyskanych wyników podczas pięcioletniej obserwacji badanych pacjentów przedstawiono w tabeli 1.

Omówienie

Najczęstszym problemem, z jakim muszą się zmierzyć psychiatry i nefrolodzy, jest decyzja czy u pacjenta, szczególnie u osoby doskonale reagującej na leczenie litem, u której stwierdza się PChN, kontynuować litoterapię czy odstawić lit.

Opisywane w literaturze zalecenia są sprzeczne, jedne zalecają odstawienie litu, gdy tylko funkcja nerek zaczyna się pogarszać (co może być stwierdzone w dwóch kolejnych pomiarach parametrów funkcji nerek), a inne zalecają kontynuowanie leczenia litem nawet w przypadku rozpoznania PChN (Roxanas i wsp. 2014, Werneke i wsp. 2012). Decyzja o odstawieniu litu jest tłumaczona tym, że lit jest przyczynowym czynnikiem wystąpienia PChN, a jego odstawienie poprawi lub przynajmniej spowolni pogorszenie funkcji nerek.

Najnowsze dowody nie potwierdzają ostatecznie żadnych zaleceń dotyczących kontynuacji lub ostawienia leczenia litem (Raja 2011, Adam i wsp. 2012, Rej i wsp. 2013). Ponadto nadal nie jest wiadomo, czy związana z litem PChN jest odwracalna czy nieodwracalna. Sugeruje się, że to nerkowe działanie uboczne litu może być odwracalne w początkowych stadiach, a po osiągnięciu określonego progu (związanego z pewnymi wartościami parametrów funkcji nerek, w tym GFR) staje się nieodwracalne (Raja 2011; Gupta i wsp. 2013). Presne i wsp. zasugerowali, że próg ten może znajdować się pomiędzy wartościami GFR: 25 ml/min/1,73 m² a 40 ml/min/1,73 m² (Presne i wsp. 2003). Zatem nie do końca pewne są korzyści z odstawienia litu (Raja 2011; Adam i wsp. 2012; Werneke i wsp. 2012; Rej i wsp. 2013). Natomiast istnieją dowody sugerujące, że odstawienie litu jest związane z wysokim ryzykiem nawrotu epizodu afektywnego u pacjentów z ChAD, a po odstawieniu litu zaburzenie może stać się lekooporne (Gupta i wsp. 2013). Jedną z zalet litu jest jego działanie przeciwsamobójcze, a ryzyko samobójstwa wzrasta po odstawieniu litu (Baldessarini i wsp. 1999). Zatem decyzja o kontynuowaniu leczenia litem lub jego odstawieniu powinna być podjęta dopiero po rozważnej ocenie korzyści i start, a ponieważ jest wiele niejasności związanych z tym tematem, w procesie podjęcia decyzji

Tabela 1 Wyniki pięcioletniej obserwacji parametrów funkcji nerek u osób doskonale reagujących na leczenie litem, u których początkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) wyniósł < 50 ml/min/1,73 m²

Nr pacjenta	Płeć	Wiek [lata]	Dł. litu [lata]	Kreatynina		eGFR		C.w. moczu	
				średnia	zmiana	średnia	zmiana	średnia	zmiana
1	M	61	16	1,4	↓ 3%	48	↑ 2%	1,010	-0,004
2	K	62	26	1,2	↓ 7%	47	↑ 2%	1,003	+0,007
3	M	60	30	2,1	↑ 10%	32	↓ 14%	1,003	+0,005
4	M	61	38	1,5	↓ 2%	48	bez zmian	1,0003	+0,002

M – mężczyzna, K – kobieta; Dł. litu – długość leczenia litem; kreatynina – stężenie kreatyniny w surowicy (norma ♂ < 1,17 mg/dl, ♀ < 0,95 mg/dl); eGFR – oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (norma > 60 ml/min/1,73 m²); c.w. moczu – ciężar właściwy moczu (norma > 1,005 g/ml)

powinien uczestniczyć pacjent i wszyscy zaangażowani specjaliści, w tym psychiatra i nefrolog. W praktyce klinicznej zdarza się że to nefrolog podejmuje ostateczną decyzję o odstawieniu litu, jednak bardzo ważne jest, żeby psychiatra nie unikał odpowiedzialności związanej z podjęciem tej decyzji, ponieważ nefrolog może nie być w pełni świadomy psychiatrycznego ryzyka związanego z odstawieniem litu.

W literaturze występują doniesienia, że pacjenci psychiatryczni decydują się na kontynuowanie leczenia litem, a co za tym idzie utrzymanie stabilnego stanu psychicznego, zgadzając się jednocześnie na nie do końca poznane ryzyko pogarszania funkcji nerek towarzyszące kontynuowaniu litoterapii (Readler i Widemann 2007). Kontynuacja przyjmowania litu w takiej sytuacji musi być związana ze ścisłym monitorowaniem funkcji nerek. Doniesienia w literaturze sugerują, aby starać się utrzymać stężenie litu w surowicy w dolnych granicach zakresu terapeutycznego, chociaż brak jednoznacznych dowodów sugerujących, że mogłoby to zapobiegać dalszemu pogarszaniu funkcji nerek. To postępowanie wydaje się jednak istotne, gdyż pacjenci z PChN są szczególnie wrażliwi na toksyczne stężenia litu.

Werneke i wsp. (2012) zaprojektowali matematyczny model w celu analizy korzyści i strat wynikających z odstawienia lub kontynuowania leczenia litem u pacjentów z PChN. Wywnioskowali oni, że większość pacjentów powinna kontynuować przyjmowanie litu nawet jeśli wystąpią nerkowe działania uboczne związane z długotrwałym przyjmowaniem tego leku. Opisałi również, że w sytuacji rozpoznania PChN u pacjentów długotrwanie przyjmujących lit, jego odstawienie jest tylko jedną z możliwości, wtedy gdy prawdopodobieństwo progresji do ESRD przekracza 41,3% lub jeśli leki przeciwpadaczkowe uzyskają zdecydowanie lepsze wyniki w zapobieganiu nawrotu choroby. Autorzy zalecają również stosowanie litu u pacjentów z już rozpoznaną PChN, bowiem korzyści z leczenia przewyższają zazwyczaj związane z nim ryzyko.

Kessing i wsp. (2017) opublikowali wyniki pierwszego badania mającego na celu ustalenie, czy kontynuowanie leczenia litem po rozpoznaniu *de novo* PChN z łagodnym zajęciem nerek powoduje progresję do nieodwracalnej schyłkowej niewydolności nerek (ESRD). Wyniki duńskich badaczy na podstawie danych uzyskanych od pacjentów leczonych litem w ostatnich dwóch dziesięcioleciach w Danii, sugerują, że leczenie litem może być kontynuowane u dużego odsetka pacjentów po rozpoznaniu *de novo* PChN i nie jest związane ze zwiększonym ryzykiem progresji do schyłkowej niewydolności nerek (ESRD). Zmiana leczenia normotymicznego na leki

przeciwpadaczkowe w takim przypadku nie jest związana z uzyskaniem większych korzyści. Badacze stwierdzili, że całkowite ryzyko wystąpienia ESRD wyniosło około 20% w ciągu 10 lat po początkowym rozpoznaniu PChN z tylko niewielką różnicą pomiędzy pacjentami stosującymi lit a pacjentami przyjmującymi leki przeciwpadaczkowe. Według autorów najważniejsze jest uważne monitorowanie poziomu litu w surowicy i funkcji nerek. Ostatecznie wyniki duńskich badaczy wskazywały, że kontynuowanie litoterapii po rozpoznaniu PChN nie jest związane ze zwiększonym ryzykiem progresji do schyłkowej niewydolności nerek. Wyniki duńskich badań pozostają w zgodzie z wynikami uzyskanymi przez Werneke i wsp. (2012), którzy zastosowali model matematyczny do oceny ryzyka samobójstwa i nawrotu choroby, a ryzyka wystąpienia ESRD.

Każdy pacjent długotrwanie leczony litem powinien być objęty monitorowaniem funkcji nerek. W warunkach ambulatoryjnych oznaczenie poziomu kreatyniny w surowicy i obliczenie oszacowanego GFR (eGFR) jest wystarczające, pomimo iż są to oznaczenia mało precyzyjne do rozpoznania wczesnych stadiów PChN (Jefferson 2010). Badania te powinny być uzupełnione o badanie ogólne moczu w celu oceny zdolności zagęszczania moczu i badanie proteinurii. Zaleca się oznaczanie kreatyniny w surowicy i obliczenie eGFR przynajmniej dwa razy do roku u pacjentów długotrwanie leczonych litem. Jeśli eGFR jest mniejsze niż 60 ml/min/1,73 m² (zasadniczo takiemu pacjentowi można rozpoznać PChN), pacjent powinien być wysłany na konsultację nefrologiczną i poddany bardziej szczegółowym badaniom funkcji nerek.

Podsumowanie

U czterech obserwowanych pacjentów, których początkowe GFR znajdowało się w przedziale 47–48 ml/min/1,73 m², pięcioletnia obserwacja parametrów funkcji nerek nie wykazała żadnych znaczących zmian. Natomiast u pacjenta z najniższym GFR (32 ml/min/1,73 m²) w ciągu pięciu lat wykazano 14% obniżenie GFR i 10% wzrost kreatyniny w surowicy. Biorąc pod uwagę, iż pacjent był osobą doskonale reagującą na leczenie litem, kontynuował on przyjmowanie litu, jednak dawka leku została obniżona o 1/3, a pacjent znalazł się pod ścisłą obserwacją nefrologiczną. Uzyskane wyniki mogą sugerować, że wśród pacjentów doskonale reagujących na leczenie litem, otrzymujących lit przez 15 lub więcej lat i u których obliczony GFR jest nieco mniejszy niż 50 ml/min/1,73 m², powinno się zalecać kontynuowanie leczenia litem z corocznym oznaczaniem parametrów funkcji nerek. ■

Conflict of interest and financial support was not declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions / Wkład autorów: AP-O, BN, JKR, MA, PO – all the authors made a sizeable contribution to the preparation of this work / wszyscy autorzy wnieśli zasadniczy wkład w przygotowanie pracy.

References / Piśmiennictwo

- Adam WR, Schweitzer I, Walker RG. Trade-off between the benefits of lithium treatment and the risk of chronic kidney disease. *Nephrology* 2012; 17: 776-779.
- Baldessarini RJ, Tondo L, Viguera AC. Discontinuing lithium maintenance treatment in bipolar disorders: risks and implications. *Bipolar Disord* 1999; 1(1): 17-24.
- Bassilios N, Martel P, Godard V, Froissart M, Grünfeld JP, Stengel B, Réseau Néphropar. Monitoring of glomerular filtration rate in lithium-treated outpatients – an ambulatory laboratory database surveillance. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23(2): 562-565.
- Bocchetta A, Ardaur R, Carta P, Ligas F, Sardu C, Pani A *et al*. Duration of lithium treatment is a risk factor for reduced glomerular function: a cross-sectional study. *BMC Med*. 2013;11: 33.
- Cipriani A, Pretty H, Hawton K, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1805-1819.
- Geddes JR, Burgess S, Hawton K, Jamison K, Goodwin GM. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004; 162: 217-222.
- Grof P. Excellent lithium responders: people whose lives have been changed by lithium prophylaxis. In: Birch N, Gallicchio V and Becker R (eds), *Lithium: 50 Years of Psychopharmacology, New Perspectives in Biomedical and Clinical Research*. Cheshire, CT: Weidner Publishing Group, 1999; 36-51.
- Grof P. Sixty years of lithium responders. *Neuropsychobiology* 2010; 62: 8-16.
- Gupta S, Kripalani M, Khastgir U, Reilly J. Management of the renal adverse effects of lithium. *Adv Psychiatr Treat* 2013; 19(6): 457-466;
- Hartigan GP. The use of lithium salts in affective disorders. *Br J Psychiatry* 1963; 109: 810-814.
- Jefferson JW. A clinician's guide to monitoring kidney function in lithium-treated patients. *J Clin Psychiatry* 2010; 71(9): 1153-1157.
- Kessing LV, Feldt-Rasmussen B, Andersen PK, Gerds TA, Licht RW. Continuation of lithium after a diagnosis of chronic kidney disease. *Acta Psychiatr Scand* 2017; 136(6): 615-622.
- McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012 Feb 25; 379(9817): 721-728.
- Permoda-Osip A, Abramowicz M, Kraszewska A, Suwalska A, Chlopocka-Wozniak M, Rybakowski JK. Kidney, thyroid and other organ functions after 40 years or more of lithium therapy: a case series of five patients. *Ther Adv Psychopharmacol* 2016; 6 (4): 277-282.
- Presne C, Fakhouri F, Noel LH, Stengel B, Even C, Kreis H *et al*. Lithium-induced nephropathy: rate of progression and prognostic factors. *Kidney Int* 2003; 64: 585-592.
- Raedler TJ, Wiedemann K. Lithium-induced nephropathies. *Psychopharmacol Bull* 2007; 40(2): 134-149.
- Raja M. Lithium and the kidney, 60 years later. *Curr Drug Saf* 2011; 6: 291-303.
- Rej S, Abitbol R, Looper K, Segal M. Chronic renal failure in lithium-using geriatric patients: effects of lithium continuation versus discontinuation – a 60-month retrospective study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013; 28(5): 450-453.
- Roxanas M, Grace BS, George CR. Renal replacement therapy associated with lithium nephrotoxicity in Australia. *Med J Aust* 2014; 200(4): 226-228.
- Rybakowski J, Chlopocka-Wozniak M, Suwalska A. The prophylactic effect of long-term lithium administration in bipolar patients entering lithium treatment in the 1970s and 1980s. *Bipolar Disord* 2001; 3: 63-67.
- Severus E, Taylor MJ, Sauer C, Pfennig A, Ritter P, Bauer M *et al*. Lithium for prevention of mood episodes in bipolar disorders: systematic review and meta-analysis. *Int J Bipolar Disord* 2014; 20,2: 15.
- Tredget J, Kirov A, Kirov G. Effects of chronic lithium treatment on renal function. *J Affect Disord* 2010; 126: 436-440.
- Werneke U, Ott M, Renberg ES, Taylor D, Stegmayr B. A decision analysis of long-term lithium treatment and the risk of renal failure. *Acta Psychiatr Scand* 2012; 126: 186-197.
- Young AH. More good news about the magic ion: lithium may prevent dementia. *Br J Psychiatry* 2011; 198: 336-337.