

## The use of lithium in Poland in 2004–2017

### Stosowanie litu w Polsce w latach 2004–2017

Janusz Rybakowski<sup>1</sup>, Katarzyna Chęcińska<sup>2</sup>

#### ABSTRACT

**Objectives.** Lithium is the first choice drug for the prophylaxis of recurrences in bipolar disorder (BPD). Besides mood-stabilising activity, it exerts antisuicidal, immunomodulatory and neuroprotective effects. However, the drug is greatly underutilised, due to a promotion of other mood-stabilising drugs, both 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> generation, and to exaggerated concerns about lithium toxicity. This has

been reflected in many countries by a decrease of lithium prescriptions at the expense of other mood-stabilising drugs. In this paper, the range of lithium use in Poland in recent years, in the context of other mood-stabilising drugs, was assessed.

**Material and methods.** Lithium use in years 2004–2007 was estimated by the data of the Intercontinental Marketing Statistics, expressed as Days of Treatment (DOT) values. Current lithium use in the context of other mood-stabilising drugs (valproates, carbamazepine, lamotrigine, olanzapine, quetiapine, aripiprazole) was assessed by comparing the prescriptions for a given drug for BPD patients in the second half of 2017.

**Results.** In seven-year period 2004–2010, a minimal increase of lithium use (4%) occurred, while in 2011–2017, this increase amounted to 16%. In the second half of 2017, the use of valproates was nearly three-times higher than lithium while that of quetiapine, olanzapine and lamotrigine about twice as high.

**Conclusions.** In recent years, a slight increase of lithium use in Poland has occurred. However, compared with other mood-stabilising drugs, lithium has been underutilised. The authors advise more extensive use of lithium for the prophylaxis of recurrences in BPD, both as monotherapy and in combination with other mood-stabilisers.



Received 28.06.2018  
Accepted 1.08.2018

#### AFFILIATIONS / AFILIACJE

- 1 Klinika Psychiatrii Dorosłych, Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
- 2 Adamed Pharma

#### KEYWORDS

- bipolar disorder
- lithium
- mood stabilising drugs

#### SŁOWA KLUCZOWE

- choroba afektywna dwubiegunowa
- lit
- leki normotymiczne

#### CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Janusz Rybakowski  
Klinika Psychiatrii Dorosłych, Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu  
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań, Poland  
email: [janusz.rybakowski@gmail.com](mailto:janusz.rybakowski@gmail.com)

#### STRESZCZENIE

**Cel pracy.** Lit uważany jest za środek z wyboru w profilaktyce nawrotów choroby afektywnej dwubiegunowej (CHAD). Poza działaniem normotymicznym wywiera efekt przeciwsamobójczy, immunomodulacyjny i neuroprotektynny. Wiele wskazuje jednak na to, że

stosowanie litu w CHAD jest niedostateczne, przez co nie wykorzystuje się jego potencjału terapeutycznego. Wpływa na to promocja innych leków normotymicznych, zarówno I, jak i II generacji, oraz nadmierne obawy przed „toksycznością” litu. Znajduje to odzwierciedlenie w wielu krajach jako zmniejszenie przepisywania litu, kosztem innych leków normotymicznych. W niniejszym artykule oceniano zakres stosowania litu w Polsce w ostatnich latach, w kontekście innych leków normotymicznych.

**Materiał i metody.** Dokonano analizy danych przyjmowania litu w Polsce w latach 2004–2017, wykorzystując dane dostarczone przez *Intercontinental Marketing Statistics Poland*, wyrażone w wartości DOT (*Days of Treatment*). W celu oceny bieżącego stosowania litu w kontekście innych leków normotymicznych (walproinianów, karbamazepiny, lamotriginy, olanzapiny, kwetiapiny,

aripirazolu) porównywano liczbę recept na dany lek wystawionych dla osób z rozpoznaniem CHAD w drugim półroczu 2017 roku.

**Wyniki.** W siedmioleciu 2004–2010 miał miejsce nieznaczny wzrost (o 4%) stosowania litu w Polsce, natomiast w siedmioleciu 2011–2017 wzrost ten wynosił 16%. W II półroczu 2017 stosowanie walproinianów było niemal trzykrotnie większe niż litu, a kwetiapiny, olanzapiny i lamotriginy około dwukrotnie większe.

**Wnioski.** W ostatnich latach mamy do czynienia z niewielkim wzrostem stosowania litu w naszym kraju. Niemniej, w porównaniu z innymi lekami normotymicznymi, jego użycie można uznać jako niedostateczne. Autorzy pracy wskazują na celowość szerszego stosowania litu w profilaktyce nawrotów CHAD, zarówno jako monoterapia, jak i w skojarzeniu z innymi lekami normotymicznymi.

## Introduction

55 years after the first publication on the prophylactic actions in the affective disorders (Hartigan 1963), lithium is now considered a mood-stabiliser drug of a first choice for the prevention of recurrences of mania and depression in bipolar disorder (BPD). The prophylactic effectiveness of lithium is proven by three meta-analyses carried out in recent years (Geddes *et al.* 2004; Nivoli *et al.* 2010; Severus *et al.* 2014). In addition to its mood-stabilising quality, lithium has many other beneficial properties, such as its antisuicidal properties (Cipriani *et al.* 2013), immunomodulatory and antiviral effects (Rybakowski, 2000), and in recent decades the evidence of its neuroprotective effects were present (Rybakowski *et al.* 2017).

Despite evidence of efficacy and beneficial clinical effects, there are many indicators that the use of lithium in the treatment of bipolar disorder is inadequate. One of the reasons may be the introduction and active promotion of other mood-stabilising drugs. These drugs may be divided into first-generation mood stabilisers, introduced between 1960 and 1970 (lithium, valproates and carbamazepine), and second-generation mood stabilisers, introduced since the second half of the 1990s, which include atypical antipsychotics (clozapine, olanzapine, quetiapine, aripiprazole and risperidone) and lamotrigine (Rybakowski 2007; 2018). Another reason for the limited use of lithium may be the perception of it as a “toxic” drug due to its side effects, mainly on thyroid, renal and cognitive functions. This perception is common not only among doctors of different specialities, but also among some psychiatrists.

In recent decades, there was a decline in number of prescriptions of lithium for patients with BPD compared

to other mood-stabilisers. Baldessarini *et al.* (2007) studied the prescribing of these drugs for 7,760 American patients with bipolar disorder between 2002 and 2003. They found that lithium was prescribed in 7% of these cases, while anticonvulsants with mood-stabilising properties in 17%, and antipsychotics in 11%. Hayes *et al.* (2011) evaluated the prescription of antipsychotics and mood-stabilisers in the basic health care in the UK for 4,700 patients with bipolar disorder between 1995 and 2009. Overall, the proportion of patients with this disease treated with medications was 40.6% in 1995 and 78.5% in 2009. During that time, use of lithium rose from 22.5% to 29.3%, valproates from zero to 22.7%, carbamazepine from 6.5% to 7.3%, lamotrigine from zero to 6.2%, and atypical antipsychotics from zero to 35% (the most common were olanzapine – 18%, and quetiapine – 6%). Stephenson *et al.* (2012) analysed the trends of prescribing psychotropic drugs in Australia from 2000 to 2011. In 2011, mood-stabilisers, such as lithium, valproates, carbamazepine and lamotrigine were 5.8% of all used psychotropic drugs. From 2000 to 2011, prescribing lithium remained at the stable level, while valproates and lamotrigine showed significant rise. Parabiaghi *et al.* (2015) analysed the use of lithium in the large region of Italy from 2000 to 2010 and stated that the use of lithium showed 8% increase between 2000 and 2002, followed by 13% decrease between 2002 and 2006, and 11% increase between 2006 and 2010.

Bramness *et al.* (2009) compared the use of lithium in Nordic countries by three national databases on prescribing drugs in Denmark, Norway and Sweden over the annual period from July 2005 to June 2006. They stated that during this time, at least one prescription for lithium was received by 0.17 population of Denmark, 0.21 of

Norway and 0.25 of Sweden. More detailed information on the use of mood-stabilisers was recently published in Denmark and Sweden. Kessing *et al.* (2016) evaluated all the prescribed drugs among 3,205 Danish patients with a diagnosis of mania or bipolar disorder between 2000 and 2011. They found that the annual lithium prescription rate in that time fell from 41.1 to 34%, and that in 2011, lamotrigine (increase since 2000 from 3.4 to 42.1%) and quetiapine (increase from 0 to 39.5%) had higher rate than lithium. In the same period, prescribing of valproates rose from 6.9 to 14.4%, olanzapine from 8.7 to 14.3% and aripiprazole from 0 to 10.5%. Karanti *et al.* (2016) studied changes in the prescription of mood-stabilisers in bipolar disorder in Sweden between 2007 and 2013 and stated that the use of lithium dropped in that time from 51 to 41%, while lamotrigine and quetiapine increased (from 25 to 33%, and from 19 to 25% respectively). The use of valproates and olanzapine dropped (from 18 to 14%, and from 21 to 17% respectively).

Recently, Robert Post (2018), an eminent specialist in bipolar disorder, has stated that he regrets that the use of lithium is in the USA at even more inadequate level than in Europe. He points to many advantages of lithium and states that the concerns on the side effects of this drug are exaggerated.

This article shows an attempt to evaluate the use of lithium in Poland in recent years, in the context of other mood-stabilisers.

## Research methods

In the evaluation of the number of Polish patients receiving lithium between 2004 and 2007, data provided by the IMS (Intercontinental Marketing Statistics) Poland expressed in the value of Days of Treatment (DOT) were used. DOT value determines the number of days of

treatment in a given year, which is equal to a number of doses of a given drug sold, averaged to daily doses. Division by 365 days allows to assess each day's daily dose, which is equal to the number of patients per day in a given year.

To evaluate the use of lithium in the context of other mood-stabilisers, data of Medical Index, IMS Poland, regarding the total number of prescriptions issued in the second half of 2017 in the indication of bipolar disorder, coded from F31.1 to F31.9, were used. In addition to lithium, data for valproates, carbamazepine, lamotrigine, olanzapine, quetiapine, aripiprazole were assessed. After assuming the value of lithium used as 1, the relative amount of use of the other drugs compared to lithium was assessed.

## Results

The use of lithium in Poland between 2004 and 2017 is shown in the Figure 1.

As shown in the figure, in the period between 2004 and 2010, the use of lithium in Poland remained at a similar level (a slight increase by 4%, from 8,607 to 8,947 patients/year), while in the period between 2011 and 2017, there was an increase in the use of lithium by 16%, from 9,024 to 10,411 patients/year.

The use of lithium in Poland as compared to other mood-stabilisers in the second half of 2017 is shown in the Figure 2.

As shown, four mood-stabilisers were used more often than lithium. In the second half of 2017, the use of valproates was almost three times higher than that of lithium (2.91 rate), and quetiapine, olanzapine and lamotrigine rates were approximately two times higher, with 2.08, 1.94 and 1.84 respectively. Aripiprazole (0.74 rate) and carbamazepine (0.72 rate) were used less common than lithium.

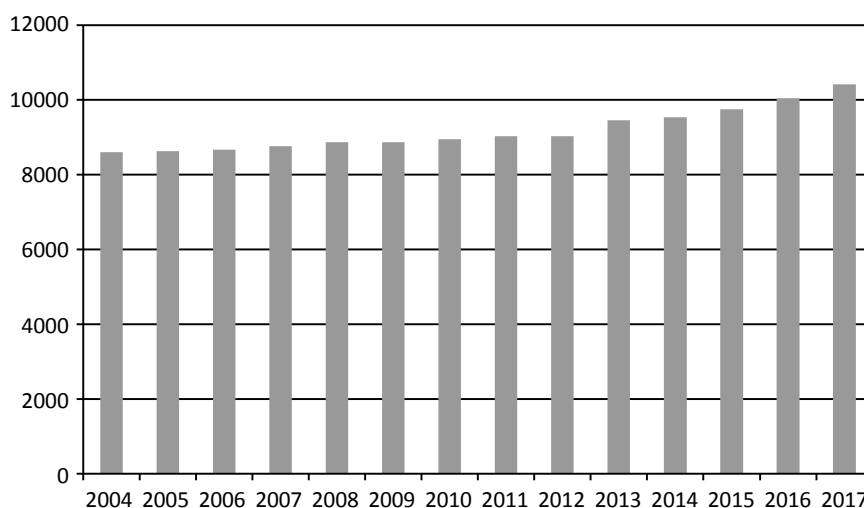
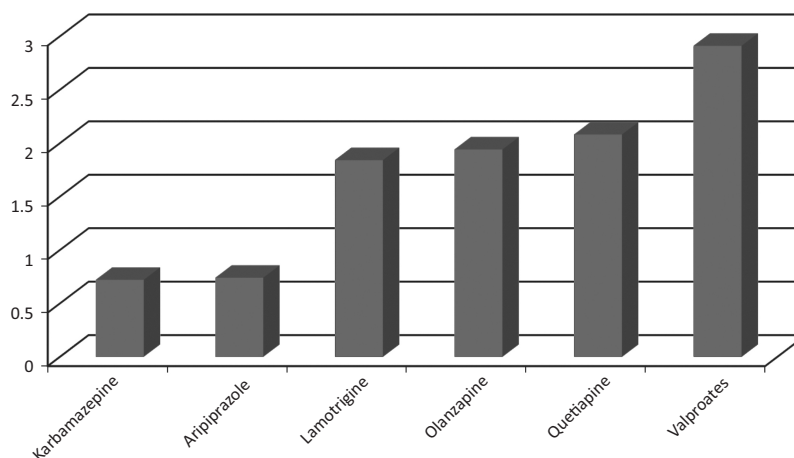


Figure 1 Number of patients in Poland treated with lithium from 2004 to 2017



**Figure 2** Ratio of number of patients treated with a given mood-stabiliser as compared to the number of patients treated with lithium (lithium = 1)

## Conclusions

The results obtained in this study may confirm the thesis on the limited use of lithium as compared to other mood-stabilising drugs in Poland. This is the reason why the therapeutic potential of this drug is not fully used as for Polish patients with BPD. This is probably the case both with lithium monotherapy and in its combination with other mood-stabilisers.

Almost twenty years ago, a Canadian psychiatrist Paul Grof (1999) introduced a term “excellent lithium responders” to describe people for whom lithium monotherapy dramatically changed lives due to a complete prevention of recurrences. In our work, we studied the percentage of excellent lithium responders among patients included in lithium prophylaxis in the 1970s, 1980s and observed for 10 years. In both groups, the percentage was about 1/3 (35% and 27% respectively) (Rybakowski *et al.* 2001). In his next article, Grof (2010) suggests that the clinical profile of excellent lithium responders (episodic clinical course, with periods of complete remission and lack of psychiatric comorbidity) matches Kraepelin “manisch-depressives Irresein” descriptions (Kraepelin 1899).

Concerns of lithium use are mainly related to its effect on thyroid, renal and cognitive functions. The most common adverse effects on the thyroid gland during lithium use are goitre and hypothyroidism. In our facility, 98 BPD patients receiving lithium for at least 3 years (on average  $19 \pm 10$  years) were compared with 39 patients receiving no lithium, selected by gender, age and the duration of the disease. TSH concentration and volume of the thyroid gland were significantly greater in case of patients receiving lithium. On the other hand, the incidence of hypothyroidism in the course of the disease was similar in both groups (24% and 18%) and 3 to 4 times higher in women than in men. All such persons were successfully

treated with levothyroxine (Kraszewska 2018). Another study found no differences in thyroid function between patients receiving lithium for 10 to 20 years and more than 20 years (Kraszewska *et al.* 2015).

The most common adverse side effect of lithium on renal function is the reduction in the ability to concentrate urine, which can occur after just a few weeks of use. This symptom is alleviated when the dose is reduced and disappears when the lithium is withdrawn. On the other hand, after 10 to 20 years of use of lithium, a nephropathy characterised by elevated creatinine concentration and lower glomerular filtration rate (GFR) may occur (Rybakowski *et al.* 2012). A small proportion of patients may experience progressive kidneys damage, which usually results in a decision of withdrawal of lithium and replacing it with different mood-stabilising drug. However, this decision should be made with caution as other mood-stabilisers may not be effective and the further course of the disease may be unfavourable especially for excellent lithium responders. In our study of such patients treated with lithium for approximately 20 years, it turned out that in cases of patients with GFR slightly below 50 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, there were no significant changes in creatinine concentration and GFR during the 5 years of observation and they are continuing their treatment with an annual evaluation of renal function. As for patients with a GFR of 32 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, a decrease in GFR by 14% and an increase in creatinine concentration by 10% during the 5 years of observation, the dose of lithium was reduced by 1/3 and strict nephrologic observation was recommended (Abramowicz *et al.* 2017).

Many clinicians believe that the lithium has a negative impact on cognitive functions. In a recent review of the impact of lithium on cognitive functions, there was an attempt to identify the factors associated with the absence of such an action. The study of the Poznań facility showed that the impact of lithium on those functions may



depend on its prophylactic efficacy. The cognitive functions of the excellent lithium responders who do not have recurrences of disease while using lithium are similar to those of healthy people (Rybakowski & Suwalska 2010). The adverse effects of lithium on those functions may be prevented by applying lower doses of the drug. Other mechanisms associated with the potentially beneficial effect of lithium on cognitive functions include its effects on neuronal plasticity and therapeutic effects on herpes infections (Rybakowski 2016).

We described two men and three women aged 64 to 79, in whose cases lithium has been used with a very good effect for more than 40 years. Four of them have lithium concentration between 0.6 and 0.65 mmol/l and one between 0.7 and 0.8 mmol/l. Both men show symptoms of nephropathy, but without traits of progression. One woman has a Hashimoto's disease and receives thyroxine. In this group, cognitive functions were on a similar level as in healthy people of similar age and educational period. All patients were economically active until the age of 55–65; their family and social functioning were normal. Lithium administration usually started in the first 3 years of the disease (Permoda-Osip *et al.* 2016).

Recently, Kessing *et al.* (2018) analysed observational studies with no randomisation of the use of lithium in monotherapy as compared to monotherapies of other mood-stabilisers. In 8 out of 9 trials analysed, involving about 14,000 patients, long-term lithium monotherapy was more effective in preventing BPD recurrences as compared to monotherapy of other mood-stabilising drugs, such as valproates, carbamazepine, lamotrigine, olanzapine, quetiapine, and not specified anticonvulsants and antipsychotics. These results indicate that the lithium monotherapy in the prophylaxis of BPD is superior to monotherapies of different mood-stabilisers in everyday clinical practice.

In the context of almost three times higher use of valproates than lithium in Poland, it is worth recalling

the results of the BALANCE (Bipolar Affective disorder Lithium/ ANtiConvulsant Evaluation) study, published in *The Lancet* journal in 2010 (Geddes *et al.* 2010). In this study, 330 patients with BPD were randomly assigned to open label trials including lithium monotherapy ( $n = 110$ ), valproates monotherapy ( $n = 110$ ) or the combination of both drugs ( $n = 110$ ). During a two-year observation, 54% of patients of the mixed treatment, 59% of patients of the lithium monotherapy and 69% of patients of the valproates monotherapy required an intervention due to the recurrence of the affective episode. The risk factor of the recurrence during lithium therapy compared to valproates therapy was 0.71 ( $p = 0.047$ ), indicating a significant advantage of lithium in this respect. In light of the recent findings, valproates should be contraindicated in cases of women in reproductive age, as confirmed by the information of the President of the Office for the Registration of Medicinal Products, Medical Devices and Biocidal Products of 17 April 2018, on the new measures to avoid valproate exposure in pregnancy endorsed.

The use of lithium as a part of the treatment in combination with other mood-stabilisers is justified by research showing that the use of lithium together with olanzapine, quetiapine or aripiprazole shows significantly greater prophylactic efficacy than use of each of these drugs individually (Katagiri *et al.* 2012; Suppes *et al.* 2013; Marcus *et al.* 2011). In the study by Altamura *et al.* (2008), the percentage of recurrences during 4 years of observation was 54% for lithium monotherapy, 71% for quetiapine monotherapy and only 20% for combination therapy. The addition of lithium to a second mood-stabiliser seems particularly recommended for the people with a high risk of suicidal behaviour, in addition to the improvement of its prophylactic effect.

In conclusion, the above arguments indicate the advisability of a wider use of lithium by Polish psychiatrists to prevent recurrences of BPD, both as a monotherapy drug and in combination with other mood-stabilisers. ■

## Wstęp

Po 55 latach od pierwszej publikacji na temat działania profilaktycznego w chorobach afektywnych (Hartigan 1963) lit uważany jest obecnie jako lek normotymiczny (*mood-stabilizer*) pierwszego wyboru do zapobiegania nawrotom manii i depresji w chorobie afektywnej dwubiegunowej (CHAD). Skuteczność profilaktyczną litu udowadniają trzy meta-analizy przeprowadzone w ostatnich latach (Geddes i wsp. 2004; Nivoli i wsp. 2010; Severus i wsp. 2014). Obok działania normotymicznego lit posiada wiele innych korzystnych własności, takich jak działanie zmniejszające zachowania samobójcze (Cipriani i wsp.

2013), efekt immunomodulacyjny i przeciwwirusowy (Rybakowski 2000), a w ostatnich dekadach zgromadzone również dowody na działanie neuroprotektoryjne tego leku (Rybakowski i wsp. 2017).

Mimo dowodów na skuteczność i korzystne efekty kliniczne, wiele wskazuje na to, że stosowanie litu w terapii choroby afektywnej dwubiegunowej jest niedostateczne. Jednym z powodów może być wprowadzenie i aktywna promocja innych leków normotymicznych. Lekami te można podzielić na leki normotymiczne I generacji wprowadzone w latach 1960–1970 (lit, walproinian i karbamazepina) oraz leki normotymiczne II generacji, wprowadzane od drugiej połowy lat 90. ubiegłego wieku, do których

należą atypowe leki przeciwpsychotyczne (klozapina, olanzapina, kwetiapina, aripiprazol i risperidon) oraz lamotrygina (Rybakowski 2007; 2018). Innym powodem ograniczonego stosowania litu może być percepcja tego leku jako środka „toksycznego” związana z jego działaniami niepożądanymi, głównie na czynność tarczycy, nerek i funkcje poznawcze. Takie postrzeganie litu jest częste wśród lekarzy różnych specjalności, ale ma miejsce również wśród niektórych psychiatrów.

W ostatnich dekadach można dostrzec zjawisko mniejszego przepisywania litu w porównaniu z innymi lekami normotymicznymi u pacjentów z CHAD. Baldesarini i wsp. (2007) badali przepisywanie tych leków w latach 2002–2003 u 7760 pacjentów amerykańskich z chorobą afektywną dwubiegunową. Stwierdzili oni, że lit był przepisywany u 7% takich pacjentów, podczas gdy leki przeciwpadaczkowe o działaniu normotymicznym u 17%, a leki przeciwpsychotyczne u 11% z nich. Hayes i wsp. (2011) oceniali przepisywanie leków przeciwpsychotycznych i normotymicznych w podstawowej opiece zdrowotnej w Zjednoczonym Królestwie u 4700 pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową w latach 1995–2009. Ogólnie, odsetek pacjentów z tą chorobą, u których stosowano leczenie farmakologiczne, wynosił 40,6% w roku 1995 i 78,5% w roku 2009. W tym czasie stosowanie litu wzrosło z 22,5 do 29,3% pacjentów, walproinianów – z zera do 22,7%, karbamazepiny – z 6,5% do 7,3%, lamotryginy – z zera do 6,2%, a atypowych leków przeciwpsychotycznych – z zera do 35% (najczęściej stosowane były olanzapina – 18% i kwetiapina – 6%). Stephenson i wsp. (2012) analizowali trendy przepisywania leków psychotropowych w Australii w latach 2000–2011. W roku 2011 leki normotymiczne, takie jak lit, walproinian, karbamazepina i lamotrygina, stanowiły 5,8% stosowanych leków psychotropowych. W okresie 2000–2011 przepisywanie litu pozostawało na stałym poziomie, podczas gdy walproinian i lamotrygina wykazywało znaczny wzrost. Parabiaghi i wsp. (2015) analizowali stosowanie litu w dużym regionie Włoch w latach 2000–2010 i stwierdzili, że stosowanie litu wykazywało 8% wzrost w latach 2000–2002, następnie 13% spadek w latach 2002–2006 i ponowny wzrost o 11% w latach 2006–2010.

Bramness i wsp. (2009) porównywali stosowanie litu w krajach skandynawskich za pomocą trzech krajowych baz danych dotyczących przepisywania leków w Danii, Norwegii i Szwecji, w rocznym okresie od lipca 2005 do czerwca 2006. Stwierdzili oni, że w tym czasie co najmniej jedną receptę na lit otrzymało 0,17 populacji Danii, 0,21 – Norwegii i 0,25 – Szwecji. Ostatnio opublikowano bardziej szczegółowe informacje na temat stosowania leków normotymicznych w Danii i Szwecji. Kessing *et al.* (2016) oceniali wszystkie przepisywane leki u 3205 pacjentów duńskich z rozpoznaniem manii lub choroby afektywnej dwubiegunowej w dekadzie od 2000 do 2011 roku. Wykazali oni, że roczny wskaźnik przepisywania litu w tym okresie spadł z 41,1 do 34%, a w roku 2011,

wyższy wskaźnik od litu miała lamotrygina (wzrost od 2000 roku z 3,4 do 42,1%) i kwetiapina (wzrost z 0 do 39,5%). W tym samym okresie przepisywanie walproinianów wzrosło z 6,9 do 14,4%, olanzapiny – z 8,7 do 14,3%, a aripiprazolu – z 0 do 10,5%. Karanti i wsp. (2016) badali zmiany w przepisywaniu leków normotymicznych w chorobie afektywnej dwubiegunowej w Szwecji w latach 2007–2013, stwierdzając, że stosowanie litu zmniejszyło się w tym okresie z 51 do 41%, natomiast wzrost wykazały lamotrygina (z 25 do 33%) i kwetiapina (z 9 do 25%). Zmniejszyło się stosowanie walproinianów (z 18 do 14%) oraz olanzapiny (z 21 do 17%).

Ostatnio wybitny specjalista w zakresie choroby afektywnej dwubiegunowej Robert Post (2018) ubolewa, że stosowanie litu w USA jest nawet bardziej niedostateczne niż w Europie. Wskazuje przy tym na liczne zalety litu i twierdzi, że obawy przed objawami ubocznymi tego leku są przesadzone.

W niniejszym artykule podjęto próbę oceny zakresu stosowania litu w Polsce w ostatnich latach w kontekście innych leków normotymicznych.

## Metodyka badań

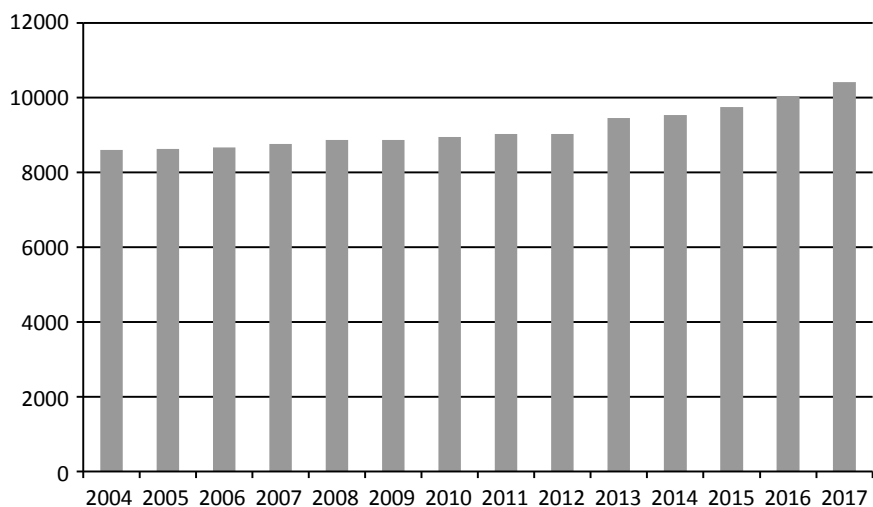
Do oceny liczby polskich pacjentów przyjmujących lit w latach 2004–2017 wykorzystano dane dostarczone przez IMS (*Intercontinental Marketing Statistics*) Poland wyrażone w wartości *Days of Treatment* (DOT). Wartość DOT określa liczbę dni terapii w danym roku, co równa się liczbie sprzedanych dawek danego leku uśrednionych do dawek dobowych. Podzielenie przez 365 dni roku pozwala na ocenę dawek dobowych każdego dnia, co równa się liczbie pacjentów każdego dnia, w danym roku.

W celu oceny stosowania litu w kontekście innych leków normotymicznych przyjęto dane Medical Index, IMS Poland, dotyczące całkowitej liczby recept wystawionych w drugim półroczu 2017 roku we wskazaniu choroby afektywnej dwubiegunowej, kodowanym od F31.1 do F31.9. Oprócz litu oceniano dane dla walproinianów, karbamazepiny, lamotryginy, olanzapiny, kwetiapiny, aripiprazolu. Po przyjęciu wartości ilości stosowanego litu jako 1, oceniano względną ilość używania każdego z pozostałych leków w porównaniu z litem.

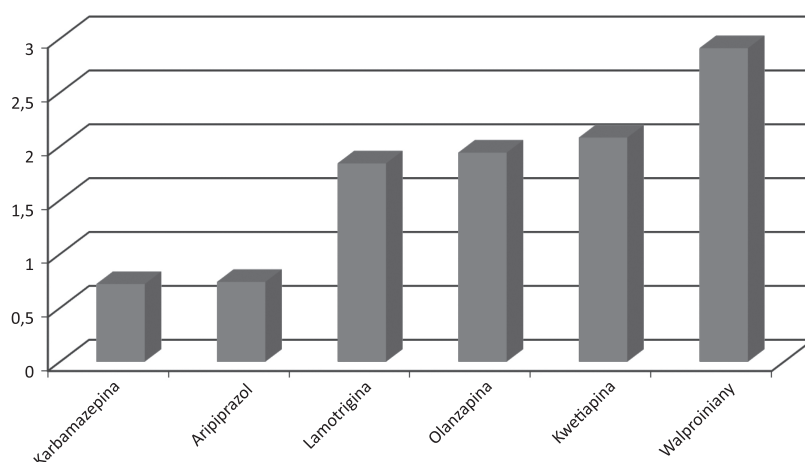
## Wyniki

Stosowanie litu w Polsce w latach 2004–2017 przedstawiono na rycinie 1.

Jak wynika z ryciny, w siedmioleciu 2004–2010 stosowanie litu w Polsce utrzymywało się na podobnym poziomie (nieznaczny wzrost o 4%, z 8607 do 8947 pacjentów/rok), natomiast w siedmioleciu 2011–2017 mieliśmy do czynienia ze wzrostem stosowania litu o 16%, z 9024 do 10411 pacjentów/rok.



**Rycina 1** Liczba pacjentów w Polsce, u których stosowano lit w latach 2004–2017



**Rycina 2** Wskaźnik liczby pacjentów, u których stosowano dany lek normotymiczny, w stosunku do liczby pacjentów u których stosowano lit (lit = 1)

Stosowanie litu w Polsce w porównaniu z innymi lekami normotymicznymi w drugim półroczu 2017 roku przedstawiono na rycinie 2.

Jak widać, cztery leki normotymiczne były częściej stosowane od litu. W drugim półroczu 2017 roku użycie waproinianów było niemal trzykrotnie większe niż litu (wskaźnik 2,91), a kwetiapiny, olanzapiny i lamotryginy około dwukrotnie większe (wskaźniki wynosiły odpowiednio 2,08, 1,94 i 1,84). Rzadziej niż lit stosowane były aripiprazol (wskaźnik 0,74) oraz karbamazepina (wskaźnik 0,72).

## Omówienie

Wyniki uzyskane w niniejszej pracy mogą potwierdzać tezę o ograniczonym stosowaniu litu w stosunku do innych leków normotymicznych w naszym kraju. Sytuacja

taka powoduje, że potencjał terapeutyczny tego leku w odniesieniu do polskich pacjentów z CHAD nie jest wykorzystany. Dotyczy to prawdopodobnie zarówno stosowania litu w monoterapii, jak również w skojarzeniu z innymi lekami normotymicznymi.

Niemal dwie dekady temu kanadyjski psychiatra Paul Grof (1999) wprowadził termin *excellent lithium responders* w celu określenia osób, u których monoterapia litem dramatycznie zmieniła życie przez całkowite zapobieganie nawrotom. W niniejszej pracy przeanalizowano odsetek *excellent lithium responders* wśród pacjentów włączonych do profilaktyki litem w latach 70. i 80. ubiegłego wieku i obserwowanych przez 10 lat. W obu tych grupach odsetek ten wynosił około 1/3 (odpowiednio 35 i 27%) (Rybakowski i wsp. 2001). W swoim kolejnym artykule Grof (2010) sugeruje, że profil kliniczny *excellent lithium responders* (epizodyczny przebieg kliniczny, z okresami pełnej remisji i brakiem współchorobowości



psychiatrycznej) odpowiada opisom Kraepelina *manisch-depressives Irresein* (Kraepelin 1899).

Obawy przed stosowaniem litu wiążą się głównie z działaniem tego leku na czynność tarczycy, nerek i funkcje poznawcze. Najczęstszymi efektami niepożądanymi dotyczącymi gruczołu tarczowego w trakcie stosowania litu są wole i niedoczynność tarczycy. W naszym ośrodku porównywano 98 pacjentów z CHAD otrzymujących lit przez co najmniej 3 lata (średnio  $19 \pm 10$  lat) i 39 pacjentów z tą chorobą nieotrzymujących litu, dobranych pod względem płci, wieku i długości choroby. Stężenie TSH i objętość gruczołu tarczowego były istotnie większe u pacjentów otrzymujących lit. Natomiast częstość niedoczynności tarczycy w przebiegu choroby była podobna w obu grupach (24% vs 18%) i 3–4 razy większa u kobiet niż u mężczyzn. Wszystkie takie osoby były skutecznie leczone podawaniem lewotyrosyny (Kraszewska 2018). W innym badaniu nie stwierdzono różnic w czynności tarczycy między pacjentami otrzymującymi lit przez okres 10–20 lat oraz ponad 20 lat (Kraszewska i wsp. 2015).

Najczęstszym działaniem niepożądanym litu na funkcję nerek jest zmniejszenie zdolności zagęszczania moczu, które może wystąpić już po kilku tygodniach jego stosowania. Objaw ten ulega złagodzeniu po zmniejszeniu dawki i ustępuje po odstawieniu litu. Natomiast po 10–20 latach stosowania litu może pojawić się nefropatia charakteryzująca się podwyższeniem kreatyniny i zmniejszeniem współczynnika przesączania kłębuszkowego (*glomerular filtration rate*, GFR) (Rybakowski i wsp. 2012). U niewielkiego odsetka pacjentów może dojść do postępującego uszkodzenia nerek, co zwykle skutkuje postanowieniem o odstawieniu litu i zastąpieniu go innym lekiem normotymicznym. Decyzję taką należy jednak podejmować ostrożnie, ponieważ inne leki normotymiczne, zwłaszcza u *excellent lithium responders* mogą nie być skuteczne i dalszy przebieg choroby może być niekorzystny. W niniejszym badaniu takich pacjentów leczonych litem około 20 lat okazało się, że u osób, u których GFR był niewiele niższy od  $50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , w ciągu 5 lat obserwacji nie doszło do istotnych zmian w zakresie stężenia kreatyniny i GFR i kontynuują oni leczenie z coroczną oceną czynności nerek. U pacjenta mającego GFR  $32 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , u którego w ciągu 5 lat obserwacji nastąpiło zmniejszenie GFR o 14% i wzrost kreatyniny o 10%, zmniejszono dawkę litu o 1/3 i zalecono ścisłą obserwację nefrologiczną (Abramowicz i wsp. 2017)

Wielu klinicystów uważa, że lit wywiera niekorzystne działanie na funkcje poznawcze. W ostatnim przeglądzie na temat wpływu litu na funkcje poznawcze próbowano wyodrębnić czynniki związane z brakiem takiego działania. W badaniach ośrodka poznańskiego wykazano, że wpływ litu na te czynności może zależeć od jego skuteczności profilaktycznej. U *excellent lithium responders*, niemających nawrotów choroby w trakcie stosowania

litu, funkcje poznawcze są podobne jak u osób zdrowych (Rybakowski i Suwalska 2010). Niekorzystnemu działaniu litu na te funkcje można też zapobiegać, stosując lek w niższych dawkach. Inne mechanizmy związane z potencjalnie korzystnym działaniem litu na czynności kognitywne, to jego wpływ na plastyczność neuronalną i działanie terapeutyczne na infekcje typu *herpes* (Rybakowski 2016).

Opisano dwóch mężczyzn i trzy kobiety w wieku 64–79 lat, u których lit jest stosowany z bardzo dobrym efektem przez ponad 40 lat. U czworga z nich stężenie litu utrzymuje się w granicach  $0,60\text{--}0,65 \text{ mmol/l}$ , a u jednego w granicach  $0,7\text{--}0,8 \text{ mmol/l}$ . Obaj mężczyźni mają objawy nefropatii, ale bez cech progresji. Jedna z kobiet ma chorobę Hashimoto i otrzymuje tyroksynę. W grupie tej funkcje poznawcze były na podobnym poziomie jak u zdrowych osób w podobnym wieku i o podobnym okresie edukacji. Wszyscy pacjenci byli zawodowo aktywni do 55.–65. roku życia, a ich funkcjonowanie rodzinne i społeczne było prawidłowe. Rozpoczęcie podawania litu nastąpiło z reguły w pierwszych 3 latach choroby (Permoda-Osip *et al.*, 2016).

Ostatnio Kessing i wsp. (2018) analizowali badania obserwacyjne, w których nie dokonywano randomizacji, dotyczące stosowania litu jako monoterapii, w porównaniu z monoterapią innymi lekami normotymicznymi. W ośmiu z 9 analizowanych badań obejmujących około 14 tys. pacjentów długotrwała monoterapia za pomocą litu była bardziej skuteczna w zapobieganiu nawrotom CHAD, w porównaniu z monoterapią takimi lekami normotymicznymi, jak walproinian, karbamazepina, lamotrygina, olanzapina, kwetiapina, oraz leki przeciwpadaczkowe i przeciwpsychotyczne bliżej nieokreślone. Wyniki te wskazują na przewagę monoterapii litu w profilaktyce CHAD w codziennej praktyce klinicznej w porównaniu z monoterapią za pomocą innych leków normotymicznych.

W kontekście niemal trzykrotnie częstszego stosowania walproinianów niż litu w naszym kraju należy przywołać wyniki badania BALANCE (*Bipolar Affective disorder Lithium/ ANtiConvulsant Evaluation*) opublikowane w czasopiśmie *Lancet* w 2010 roku (Geddes i wsp. 2010). W badaniu tym 330 pacjentów z CHAD zostało na zasadzie randomizacji przydzielonych do stosowania w otwartej próbie monoterapii litem ( $n = 110$ ), monoterapii walproinianem ( $n = 110$ ) lub kombinacją obu leków ( $n = 110$ ). W trakcie dwuletniej obserwacji interwencji z powodu nawrotu epizodu afektywnego wymagało 54% osób z leczenia kombinowanego, 59% otrzymujących monoterapię litem i 69% otrzymujących terapię walproinianami. Współczynnik ryzyka nawrotu w trakcie terapii litem w porównaniu z terapią walproinianami wynosił  $0,71$  ( $p = 0,047$ ), wskazując na istotną przewagę litu w tym zakresie. W świetle ostatnich ustaleń walproinian winny być przeciwwskazane u kobiet w wieku reprodukcyjnym, co potwierdza informacja Prezesa



Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 17 kwietnia 2018 roku w sprawie zatwierdzenia nowych działań mających na celu uniknięcie narażenia na działanie kwasu walproinowego w okresie ciąży.

Stosowanie litu jako składnika leczenia w skojarzeniu z innym lekiem normotymicznym znajduje uzasadnienie w wynikach badań wskazujących, że stosowanie litu razem z olanzapiną, kwetiapiną czy aripiprazolem wykazuje istotnie większą skuteczność profilaktyczną niż każdy z tych leków z osobna (Katagiri i wsp. 2012; Suppes i wsp. 2013; Marcus i wsp. 2011). W badaniu,

które przeprowadzili Altamura i wsp. (2008), odsetek nawrotów w ciągu 4 lat obserwacji wynosił w trakcie monoterapii litem 54%, monoterapii kwetiapiną – 71%, natomiast w leczeniu skojarzonym tylko 20%. Dołączenie litu do drugiego leku normotymicznego, nie tylko poprawia efekt profilaktyczny, ale wydaje się szczególnie wskazane u osób z dużym ryzykiem zachowań samobójczych.

Podsumowując, przytoczone powyżej argumenty wskazują na celowość szerszego stosowania litu przez polskich psychiatrów dla profilaktyki nawrotów CHAD, zarówno jako monoterapia, jak i w skojarzeniu z innymi lekami normotymicznymi. ■

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:

JKR – conceptualisation of the paper, analysis of the bibliography, writing of the first version of the paper / koncepcja pracy, analiza piśmiennictwa, napisanie pierwszej wersji pracy.  
KC – collection and interpretation of the data, statistical analysis / zebranie danych i ich interpretacja, analiza statystyczna.  
All authors accepted the final version of the paper / wszyscy autorzy zaakceptowali ostateczną wersję pracy.

## References / Piśmiennictwo

- Abramowicz M, Permoda-Osip A, Nowak B, Olejniczak P, Rybakowski JK. Five-year observation of chronic renal insufficiency during lithium treatment. A case study of four patients. *Pharmacother Psychiatry Neurol* 2017; 33: 181–187.
- Altamura AC, Mundo E, Dell'Osso B, Tacchini G, Buoli M, Calabrese JR. Quetiapine and classical mood stabilizers in the long-term treatment of Bipolar Disorder: a 4-year follow-up naturalistic study. *J Affect Disord* 2008; 110: 135–141.
- Baldessarini RJ, Leahy L, Arcona S, Gause D, Zhang W, Hennen J. Patterns of psychotropic drug prescription for U.S. patients with diagnoses of bipolar disorders. *Psychiatr Serv* 2007; 58: 85–91.
- Bramness JG, Weitoff GR, Hallas J. Use of lithium in the adult populations of Denmark, Norway and Sweden. *J Affect Disord* 2009; 118: 224–228.
- Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2013; 346: 3646.
- Geddes JR, Burgess S, Kawton 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; 161: 217–222.
- Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J, Azorin JM, Cipriani A, Ostacher MJ *et al.* Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 375: 385–395.
- Grof P. Excellent lithium responders: people whose lives have been changed by lithium prophylaxis. In: Birch NJ, Gallicchio VS, Becker RW (eds.) *Lithium: 50 Years of Psychopharmacology, New Perspectives in Biomedical and Clinical Research*. Cheshire, Connecticut, Weidner Publishing Group, 1999; 36–51.
- Grof P. Sixty years of lithium responders. *Neuropsychobiology* 2010; 62: 27–35.
- Hartigan G. The use of lithium salts in affective disorders. *Br J Psychiatry* 1963; 109: 810–814.
- Hayes J, Prah P, Nazareth I, King M, Walters K, Petersen I *et al.* Prescribing trends in bipolar disorder: cohort study in the United Kingdom THIN primary care database 1995–2009. *PLoS One* 2011; 6: e28725.
- Karanti A, Kardell M, Lundberg U, Landén M. Changes in mood stabilizer prescription patterns in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2016; 195: 50–56.
- Katagiri H, Takita Y, Tohen M, Higuchi T, Kanba S, Takahashi M. Safety and efficacy of olanzapine monotherapy and olanzapine with a mood stabilizer in 18-week treatment of manic/mixed episodes for Japanese patients with bipolar I disorder. *Curr Med. Res Opin* 2012; 28: 701–713.
- Kessing LV, Vradi E, Andersen PK. Nationwide and population-based prescription patterns in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2016; 18: 174–182.
- Kessing LV, Bauer M, Nolen WA, Severus E, Goodwin GM, Geddes J. Effectiveness of maintenance therapy of lithium vs other mood stabilizers in monotherapy and in combinations: a systematic review of evidence from observational studies. *Bipolar Disord* 2018; Feb 14. doi: 10.1111/bdi.12623. [Epub ahead of print]
- Kraepelin E. *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. 6 Auflage. Barth, Leipzig, 1899.
- Kraszewska A, Chłopocka-Woźniak M, Abramowicz M, Sowiński J, Rybakowski JK. A cross-sectional study of thyroid function in 66 patients with bipolar disorder receiving lithium for 10–44 years. *Bipolar Disord* 2015; 17: 375–380.
- Kraszewska A. Ocena wpływu długotrwałego podawania litu na czynność tarczycy u pacjentów z chorobą afektywną

- dwubiegunową. Praca doktorska. Uniwersytet Medyczny w Poznaniu. 2018.
19. Marcus R, Khan A, Rollin L, Morris B, Timko K, Carson W. Efficacy of aripiprazole adjunctive to lithium or valproate in the long-term treatment of patients with bipolar I disorder with an inadequate response to lithium or valproate monotherapy: a multicenter, double-blind, randomized study. *Bipolar Disord* 2011; 13: 133–144.
  20. Nivoli AMA, Murru A, Vieta E. Lithium: still a cornerstone in the long-term treatment in bipolar disorder? *Neuropsychobiology* 2010; 62: 27–35.
  21. Parabiaghi A, Barbato A, Risso P, Fortino I, Bortolotti A, Merlino L *et al.* Lithium use from 2000 to 2010 in Italy: a population-based study. *Pharmacopsychiatry* 2015; 48: 89–94.
  22. Permoda-Osip A, Abramowicz M, Kraszewska A, Suwalska A, Chłopocka-Woźniak 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: 277–282.
  23. Post RM. The new news about lithium: an underutilized treatment in the United States. *Neuropsychopharmacology* 2018; 43, 1174–1179.
  24. Rybakowski JK. Antiviral and immunomodulatory effect of lithium. *Pharmacopsychiatry* 2000; 33: 159–164.
  25. Rybakowski JK, Chłopocka-Woźniak M, Suwalska A. The prophylactic effect of long-term lithium administration in bipolar patients entering lithium treatment in the 1970s and 1980s. *Bipolar Disord* 2001; 3: 63–67.
  26. Rybakowski JK. Two generations of mood stabilizers *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10: 709–711.
  27. Rybakowski JK, Suwalska A. Excellent lithium responders have normal cognitive functions and plasma BDNF levels. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 13: 617–622.
  28. Rybakowski J, Drogowska J, Abramowicz M, Chłopocka-Woźniak M, Czekalski S. Wpływ długotrwałego stosowania litu na czynność nerek. *Psychiatr Pol* 2012; 46: 627–636.
  29. Rybakowski JK. Effect of lithium on neurocognitive functioning. *Curr Alzheimer Res* 2016; 13: 887–893.
  30. Rybakowski JK, Suwalska A, Hajek T. Clinical perspectives of lithium's neuroprotective effect. *Pharmacopsychiatry* 2017; Dec 21. doi: 10.1055/s-0043-124436. [Epub ahead of print]
  31. Rybakowski JK. Meaningful aspects of the term 'mood stabilizer'. *Bipolar Disord* 2018; 20: 391–392.
  32. Schou M, Thompsen K. Lithium prophylaxis of recurrent endogenous affective disorders. In: Johnson FN, ed. *Lithium Research and Therapy*. Academic Press, London, 1976; 63–84.
  33. 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; 2: 15.
  34. Stephenson CP, Karanges E, McGregor IS. Trends in the utilisation of psychotropic medications in Australia from 2000 to 2011. *Aust N Z J Psychiatry* 2013; 47: 74–87.
  35. Suppes T, Vieta E, Gustafsson U, Ekholm B. Maintenance treatment with quetiapine when combined with either lithium or divalproex in bipolar I disorder: analysis of two large randomized, placebo-controlled trials. *Depress Anxiety* 2013; 30: 1089–1098.