

COVID-19 infection in 50 patients receiving lithium

Występowanie zakażenia COVID-19 u 50 pacjentów otrzymujących lit

Janusz Rybakowski

Poznan University of Medical Sciences, Department of Adult Psychiatry

ABSTRACT

Objectives. The aim of the study was a naturalistic observation of the occurrence and course of COVID-19 infection in fifty patients treated with lithium from March 2020 to March 2021 and not receiving the vaccination against COVID-19 during this period.

Materials and methods. The study group included 23 men and 27 women aged 23–71 (mean 45) receiving lithium for 1–45 (mean 7) years. Bipolar disorder (BD) was diagnosed in 46 patients, including BD type 1 in 19 patients and BD type 2 in 26 patients, and recurrent depression in one patient. The patients were treated with lithium

to prevent manic and depressive recurrences, of which six underwent lithium monotherapy. Four patients with schizophrenia receiving clozapine were administered with lithium to treat and prevent neutropenia.

Results. In the study group, 37 patients (74%), including five patients receiving lithium monotherapy, did not develop the infection. The infection was mild in 8 patients and moderately severe in two. Two patients developed lithium intoxication. One patient died of COVID-19 related pneumonia.

Conclusions. The observations made on the study group show that COVID-19 infection occurred in one-fourth of lithium-treated patients. In the majority of the subjects, the infection was benign. The results also suggest that COVID-19 infection and related circumstances may be a risk factor for lithium intoxication.



Received: 30.04.2021

Accepted: 16.06.2021

KEYWORDS

- COVID-19
- lithium
- antiviral activity
- lithium intoxication

SŁOWA KLUCZOWE

- COVID-19
- lit
- działanie przeciwwirusowe
- zatrucie litem

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Professor Janusz Rybakowski
Poznan University of Medical Sciences Department
of Adult Psychiatry
27/33 Szpitalna Str., 60-572 Poznań, Poland
email: janusz.rybakowski@gmail.com

STRESZCZENIE

Cel. Celem niniejszego badania była naturalistyczna obserwacja występowania i przebiegu zakażenia COVID-19 u 50 pacjentów leczonych litem w okresie marzec 2020–marzec 2021 i niedostających w tym czasie szczepienia przeciw koronawirusowi.

Metoda. Badana grupa obejmowała 23 mężczyzn i 27 kobiet w wieku 23–71 (średnio 45) lat, otrzymujących lit przez okres 1–45 (średnio 7) lat. U 46 chorych występowała choroba afektywna, w tym choroba afektywna dwubiegunowa (ChAD) typu 1 – u 19 pacjentów, ChAD typu 2 – u 26 pacjentów, depresja okresowa – u 1 pacjenta. U pacjentów tych lit stosowano w celu zapobiegania nawrotom epizodów afektywnych, w tym 6 z nich otrzymywało monoterapię litem. U 4 pacjentów z rozpoznaniem

schizofrenii otrzymujących kłozapinę stosowano lit w celu leczenia i zapobiegania neutropenii.

Wyniki. W badanej grupie u 37 pacjentów (74%) nie wystąpiło zakażenie COVID-19, w tym u 5 stosujących monoterapię litem. U 8 pacjentów zakażenie miało przebieg lekki, a u 2 – średnio ciężki. U 2 chorych wystąpiło zatrucie litem. Jedna pacjentka zmarła z powodu zapalenia płuc.

Introduction

Lithium is now considered to be the primary *mood-stabiliser* for the prevention of relapses of mania and depression in bipolar disorder (BD) (Severus *et al.*, 2014). In addition to its mood-stabilising effects, it has many other beneficial properties, reducing suicidal behaviour (Smith & Cipriani, 2017), exerting immunomodulatory and antiviral effects (Rybakowski, 2000), and having neuroprotective effects (Rybakowski *et al.*, 2018), among others.

In terms of the COVID-19 pandemic, data on the antiviral effect of lithium, known since 1979, is of interest. It was back then when the American psychiatrist Julian Lieb described two patients who, during the use of lithium, had a complete remission of recurrent herpes – labial herpes in one case and genital herpes in the other (Lieb, 1979). A year later, researchers from Birmingham University showed on a hamster kidney model that lithium at a concentration of 5–30 mmol/l inhibits the replication of the HSV1 and HSV2 type of the *herpes simplex virus* (HSV). They proposed that the mechanism of antiviral action of lithium is probably induced by both the blocking of viral DNA synthesis by lithium and the competition between lithium and the magnesium ions which catalyse enzymatic reactions of the virus (Skinner *et al.*, 1980).

Thirty years ago, the results of a Polish-American retrospective study of the incidence of herpes labialis in patients using lithium for prophylaxis were presented. The Polish population included 69 patients receiving lithium for an average of 8 years under the supervision of the outpatient clinic of the Department of Psychiatry in Poznań. The overall reduction in recurrence rate in 28 patients with herpes labialis was 64%. The US population included two groups of 52 individuals each. The recurrence rate of herpes labialis compared with the 5-year period before the treatment was reduced by 73% in the lithium group while no significant differences were found in the antidepressant group (Rybakowski & Amsterdam, 1991). A few years later, the results of a retrospective study on the frequency of influenza-like infections in patients receiving lithium prophylaxis were published. The results indicate that lithium significantly reduces the frequency of the recurrences, which would suggest that the antiviral effect of lithium also applies to

Wnioski. Obserwacje poczynione w badanej grupie pacjentów wskazują, że wśród osób otrzymujących lit zakażenie COVID-19 występowało u 1/4 pacjentów. Spośród zakażonych u większości był to przebieg lekki. Uzyskane wyniki wskazują również, że zakażenie COVID-19 i okoliczności z tym związane mogą stanowić czynnik ryzyka wystąpienia zatrucia litem.

RNA viruses associated with influenza and influenza-like infections (Amsterdam *et al.*, 1998).

Coronaviruses are RNA viruses causing numerous diseases in mammals and birds and mainly respiratory infections in humans. Recently, Nowak and Walkowiak (2020) reported that under experimental conditions, lithium inhibits the replication of both coronaviruses associated with porcine diseases (such as porcine epidemic diarrhoea virus, porcine reproductive and respiratory syndrome virus and porcine transmissible gastroenteritis virus) and avian infectious bronchitis virus. The mechanism of this action is guided by the lithium inhibition of the glycogen synthase kinase-3beta (GSK-3β) and the inhibition of apoptosis.

The above data has given rise to speculation that lithium may modify the course of COVID-19 infection in humans, with infection-preventing and disease-mitigating effects, in particular. Murru *et al.* (2020) described the antiviral activity of lithium, indicating its potential usefulness in patients with COVID-19. A similar claim was made by Indian researcher Rajkumar (2020).

Recently, Jordanian authors suggested that lithium has a potential beneficial effect in COVID-19 infection by acting on cell membrane depolarisation reducing the excessive immune response (cytokine storm) (Qaswal *et al.*, 2021). This assumption was developed by Spanish researchers who used lithium in 6 patients with COVID-19 and observed reduced inflammatory symptoms and immune response (Spuch *et al.*, 2020). In his commentary on this report, Rudd (2020b) indicates that lithium's inhibition of GSK-3beta activity is a major factor in this respect, citing his previous work on the subject (Rudd, 2020a).

Issue 28 of Psychiatry, 2020, provides guidance for patients using lithium during the COVID-19 pandemic. It states that all lithium-treated patients should be in constant contact with the treating physician, clinic, or community team. It could be a contact via ICT means. If a patient taking lithium develops a fever, paracetamol is recommended to reduce the fever. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (ibuprofen, diclofenac) should not be administered as they may increase the concentration of lithium in the blood and pose a risk of toxicity. Intensive hydration is also needed – it is better to drink too much than too little. If fever above 39 °C and symptoms, such as

vomiting, diarrhoea, and weakness occur, lithium should be discontinued, usually for a day or several days, until normal food and fluid intake is feasible. If possible, the concentration of lithium in the serum should be determined as soon as possible (Rybakowski, 2020).

Issue 3 of *Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology*, 2020, describes the case of a patient, a resident of Lombardy, using lithium for prophylaxis, with severe course of SARS-CoV-2 infection (Gattner & Rybakowski, 2020). This paper presents naturalistic observation of the occurrence and course of COVID-19 on a large group of patients receiving lithium.

Method

The study included 50 patients under the author's outpatient care. All patients met the following criteria:

- 1) they received lithium between March 2020 and March 2021,
- 2) they did not receive the COVID-19 vaccine during this period.

The study group included 23 men and 27 women aged 23–71 (mean 45) receiving lithium for 1–45 (mean 7) years. Bipolar disorder (BD) was diagnosed in 46 patients, including BD type 1 in 19 patients and BD type 2 in 26 patients, and recurrent depression in one patient. The patients were treated with lithium to prevent recurrent affective episodes, of which six underwent lithium monotherapy. The daily dose of lithium was 500–1500 (mean 750) mg. Four patients with schizophrenia receiving clozapine were administered with lithium carbonate 500–750 mg/day to treat and prevent neutropenia.

Results

In the study group, 37 patients (74%), including five patients receiving lithium monotherapy, did not develop the infection. The infection was mild in 8 patients and moderately severe in two. Two patients developed lithium intoxication. One patient died of pneumonia due to the infection. Four patients who developed the infection had accompanying factors, such as obesity (lithium intoxication) and diabetes mellitus (2 cases with mild severity and 1 case with moderate severity).

The course of the disease in the 13 patients receiving lithium is shown in Table 1.

Overview

The results of the naturalistic observation in 50 patients receiving lithium during the pandemic period indicate that SARS-CoV-2 infection occurred in one-fourth of them. In the majority of them (60%), the course was mild,

of short duration, with mild severity of symptoms. However, 5 patients (10% of the group) experienced serious consequences of COVID-19 infection, ending with death in a 69-year-old patient as a result of pneumonia due to the infection. The course of the disease was moderately severe in two patients. Two patients suffered lithium intoxication.

In the group of moderately severe patients, a 69-year-old female with BD type 2, receiving lithium 500 mg since 2007 and paroxetine 40 mg, experienced whole body pain, loss of sense of smell, weakness, and increased depressive symptoms. The feeling of severe weakness persisted for several months and the depression resolved after 2 weeks. In another patient, age 45, with BD type 2 and diabetes mellitus, receiving lithium 1000 mg/day since 2019, venlafaxine 150 mg, and quetiapine 100 mg, symptoms of infection included high fever, cough, nausea, and headache. In addition, depression of considerable severity recurred. After 4 months of ineffective outpatient treatment, the patient was referred to the Department of Adult Psychiatry, Poznań University of Medical Sciences. After 3 weeks, his condition significantly improved. The patient was treated with duloxetine 30 mg/day, mirtazapine 30 mg/day, quetiapine 100 mg/day, and increased dose of lithium – up to 1250 mg/day.

Recently, Suwanwongse and Shabarek (2020) described two cases of lithium intoxication in COVID-19 infection. The first case involved a 67-year-old woman diagnosed with schizoaffective disorder, diabetes mellitus, hypertension, and hyperlipidaemia, receiving lithium carbonate 600 mg/day, quetiapine 800 mg/day, anti-diabetic, antihypertensive, and hyperlipidaemia-related medications. On admission, she presented with symptoms of disorientation, confusion, and dysarthria, and her lithium concentration was 2.28 mmol/l. The patient was diagnosed with pneumonia and renal failure, and the PCR test was positive. The intensive hydration of the patient resulted in a decrease in lithium concentration to 1.2 mmol/l after 4 days. Hydroxychloroquine treatment was also administered, but the patient died after 5 days of stay due to respiratory failure. The second case involved an 18-year-old male treated for bipolar disorder, autism spectrum disorder, attention deficit hyperactivity disorder, hypothyroidism, and asthma. He received lithium carbonate 900 mg/day, clozapine 100 mg/day, and levothyroxine. He had symptoms of COVID-19 infection, such as fever, cough, and congested nose, for several days. On admission, he was correctly oriented, showing signs of drowsiness and slurred speech. Lithium concentration was 2.6 mmol/l and the PCR test was positive. Intensive administration of saline led to a decrease in lithium concentration to 0.6 mmol/l on Day 4. In addition, the mental state steadily improved and the patient was discharged after 11 days of stay.

In the group concerned, the first case of lithium intoxication involved a 68-year-old woman with BD type 2,

Table 1 Characteristics of COVID-19 infection in 13 patients receiving lithium

No.	Sex	Age	Diagnosis	Year in which lithium administration started	Dose lithium mg	Other drugs	Course of infection
1.	F	25	BD 1	2016	500	Clozapine 100 mg Quetiapine 400 mg	Headache, tachycardia for several days
2.	M	35	BD 1	2014	1250	Valproate 1500 mg Quetiapine 300 mg Paroxetine 30 mg Risperidone 2 mg	Infection after tonsil surgery, lack of appetite, diarrhoea, dehydration, lithium intoxication
3.	F	37	SCH	2017	750	Clozapine 100 mg Fluoxetine 60 mg	Whole body pains, weakness for several days
4.	F	38	BD 1	2015	750	Clozapine 200 mg Haloperidol 5 mg Fluoxetine 20 mg	Loss of smell, weakness for several days
5.	M	43	BD 2	2015	500	Carbamazepine 800 mg Clomipramine 150 mg	Urinary tract infection, positive test result
6.	M	44	SCH	2009	500	Clozapine 300 mg Aripiprazole 15 mg Haloperidol 4 mg Valproate 1000 mg Sertraline 200 mg	Sore throat, diarrhoea, weakness, increased auditory hallucinations for several days
7.	M	45	BD 2	2019	1000	Venlafaxine 150 mg Quetiapine 100 mg	Cough, fever of 39°C, nausea, headache, recurrence of symptoms of severe depression
8.	M	50	BD 2	2006	1000	–	Cough, fever of 37.5°C for several days
9.	F	66	BD 2	2018	500	Paroxetine 20 mg	Loss of taste and smell, weakness for several days
10.	M	67	BD 2	2018	750	Paroxetine 30 mg Mirtazapine 30 mg	Weakness, fever of 37.5°C for several days
11.	F	68	BD 2	2002	1500	Venlafaxine 150 mg	Fever, cough, whole body pain, recurrence of depressive symptoms, lithium intoxication
12.	F	69	BD 1	1997	500	Olanzapine 10 mg Fluoxetine 60 mg	Weakness, disturbance of consciousness, cough, dyspnoea, death from pneumonia
13.	F	71	BD 2	2007	500	Paroxetine 40 mg	Whole body pain, loss of smell, increased depression, prolonged weakness

receiving lithium carbonate 1500 mg/day, and venlafaxine 150 mg/day since 2002. In January 2021, she had a severe COVID-19 infection with high fever, cough, and generalised whole body pain. During the infection, the depression of considerable severity recurred. Despite the reduction of the lithium dose to 1000 mg/day in late January and intensification of antidepressant treatment, symptoms of pneumonia developed and symptoms of lithium intoxication increased. The patient took minimal food and fluids at that time. She had vomiting, whole body trembling, and stupor. On 2 February, she was admitted to the hospital in Trzcianka. She was found to have a lithium concentration of 2.67 mmol/l and was transferred to the toxicology ward of the Raszeja Hospital in Poznań for treatment. In the toxicology ward, haemodialysis was performed causing the lithium concentration to drop to 0.83 mmol/l and pneumonia was treated with antibiotics with periodic use of a ventilator.

After several days of stay in the toxicology ward, the patient was transferred back to the hospital in Trzcianka for further treatment of respiratory failure and physical rehabilitation. She was discharged from the hospital on 22 February with persisting symptoms of depression, weakness, and difficulty walking. Following the unsuccessful outpatient treatment of depression, she was admitted to the Department of Adult Psychiatry of the Medical University of Poznań on 6 March and stayed there until 19 April 2021. Sertraline 250 mg/day, mianserin 60 mg/day, and low doses of lithium (375 mg/day) resulted in an improvement in her mental status allowing for discharge and further outpatient treatment. Extended neurological diagnosis was recommended.

The second case is a 35-year-old patient with BD type 1 and obesity (BMI = 43), receiving lithium for 11 years. Recently, relative stabilisation of mental status was achieved with lithium 1250 mg/day, valproate (depakine),

1500 mg/day, quetiapine 300 mg/day, risperidone 2 mg/day, and paroxetine 20 mg/day. In mid-March 2021, the patient had tonsil surgery followed by COVID-19 infection (positive test on 20 March) for which he spent a day on observation in the COVID ward. Due to the persistent pain after tonsillectomy, the patient ate almost nothing and drank little. After a few days, he developed drowsiness, increased tremor of the whole body, memory impairments, and speech articulation disorders. His lithium concentration on 1 April was 3.37 mmol/l. On 2 April, he was admitted to the Department of Toxicology at the Raszeja City Hospital. After two haemodialysis procedures, lithium concentration decreased to 0.85 mmol/l and the patient was discharged home on 4 April. His lithium concentration on 4 April was 0.41 mmol/l. Mental well-being and intellectual performance gradually returned to normal and the patient returned to work on 19 April. He continued treatment with valproate 1000 mg, risperidone 1 mg, and paroxetine 20 mg.

The cases of two patients described above indicate that COVID-19 infection and related circumstances, especially

increasing dehydration, may be a risk factor of lithium intoxication. Moreover, haemodialysis proves to be an effective treatment which eliminates lithium in the body very quickly.

In the study group of patients with COVID-19 infection, 12 patients were treated with other drugs (including 4 patients with clozapine) at a dose of 100–300 mg daily. There are reports that clozapine may worsen COVID-19 infection (Dotson *et al.*, 2020; Llesuy and Sidelnik, 2020). However, it seems that clozapine use did not have a significant effect on the course of infection in the study group.

Given the existing controversy regarding the effect of lithium on the occurrence and course of COVID-19 infection, it seemed appropriate to present these preliminary observations. The lack of a comparison group including patients matched for sex, age and diagnosis and not receiving lithium is the key limitation for the interpretation of the results. Therefore, for comparative reasons, it is advisable to collect data from large groups of patients. ■

Wstęp

Lit uważany jest obecnie za lek normotymiczny (*mood-stabilizer*) pierwszego wyboru dla zapobiegania nawrotom manii i depresji w chorobie afektywnej dwubiegunowej (ChAD) (Severus i wsp., 2014). Obok działania normotymicznego posiada wiele innych korzystnych własności, między innymi zmniejsza zachowania samobójcze (Smith i Cipriani, 2017), wywiera efekt immunomodulacyjny i przeciwwirusowy (Rybakowski, 2000) oraz ma działanie neuroprotektcyjne (Rybakowski i wsp., 2018).

W kontekście pandemii COVID-19 interesujące są dane dotyczące przeciwwirusowego działania litu, które znane jest od roku 1979. Wtedy to amerykański psychiatra Julian Lieb opisał dwóch pacjentów, u których w trakcie stosowania litu doszło do całkowitego ustąpienia nawrotów opryszczki, w jednym wypadku wargowej, w drugim narządów płciowych (Lieb, 1979). Natomiast rok później badacze z uniwersytetu Birmingham wykazali na modelu nerki chomika, że lit w stężeniu 5-30 mmol/l hamuje replikację wirusa opryszczki (*herpes simplex virus*, HSV) typu HSV1 i HSV2. Zaproponowali oni, że w mechanizmie przeciwwirusowego działania litu prawdopodobnie rolę odgrywa zarówno blokowanie przez lit syntezy wirusowego DNA, jak i konkurencja litu z jonami magnezu, katalizującymi reakcje enzymatyczne wirusa (Skinner i wsp., 1980).

Trzydzieści lat temu przedstawiono wyniki polsko-amerykańskiego badania retrospektywnego wy-

stępowania opryszczki wargowej u chorych stosujących lit w celach profilaktycznych. Populacja polska obejmowała 69 pacjentów otrzymujących lit przez średnio 8 lat pod kontrolą poradni przyklinicznej Katedry Psychiatrii w Poznaniu. Ogólne zmniejszenie częstości nawrotów u 28 pacjentów z opryszczką wargową wynosiło 64%. Populacja amerykańska obejmowała dwie grupy po 52 osoby. Częstość nawrotów opryszczki wargowej w porównaniu z 5-letnim okresem przed leczeniem zmniejszyła się w grupie otrzymującej lit o 73%, podczas gdy nie było istotnej różnicy w grupie otrzymującej leki przeciwdepresyjne (Rybakowski i Amsterdam, 1991). Kilka lat później opublikowano wyniki retrospektywnego badania odnośnie do częstości infekcji grypopodobnych u pacjentów otrzymujących profilaktycznie lit. Wskazują one, że lit istotnie zmniejsza częstość takich nawrotów, co mogłoby wskazywać, że przeciwwirusowe działanie litu dotyczy również wirusów RNA, związanych z infekcjami grypy i grypopodobnymi (Amsterdam i wsp., 1998).

Koronawirusy są to wirusy RNA powodujące liczne choroby u ssaków i ptaków, a u człowieka głównie infekcje układu oddechowego. Ostatnio Nowak i Walkowiak (2020) podali, że w warunkach eksperymentalnych lit hamuje replikację koronawirusów związanych zarówno z chorobami świń, takich jak wirus biegunki epidemicznej (*porcine epidemic diarrhea virus*), wirus układu reprodukcyjnego i odpornościowego (*porcine reproductive and respiratory syndrome virus*) oraz wirus zakaźnego

zapalenia przewodu pokarmowego (*porcine transmissible gastroenteritis virus*), jak i wirus związany z zakaźnym zapaleniem oskrzeli u ptaków (*avian infectious bronchitis virus*). W mechanizmie takiego działania istotna jest inhibicja przez lit enzymu kinazy syntazy glikogenu-3beta (GSK-3 β) oraz hamowanie procesu apoptozy.

W kontekście powyższych danych pojawiły się przypuszczenia, że lit może modyfikować przebieg zakażenia koronawirusem COVID-19 u człowieka, w szczególności może mieć działanie zapobiegające zakażeniu i łagodzące przebieg choroby. Murru i wsp. (2020), opisując działanie przeciwwirusowe litu, wskazali na jego potencjalną przydatność u pacjentów z COVID-19. Podobny postulat wysunął indyjski badacz Rajkumar (2020).

Ostatnio autorzy jordańscy wysunęli propozycję potencjalnego korzystnego działania litu w zakażeniu COVID-19 przez działanie na depolaryzację błony komórkowej zmniejszając nadmierną reakcję immunologiczną (*cytokine storm*) (Qaswal i wsp., 2021). Znalazło to odzwierciedlenie w pracy badaczy hiszpańskich, którzy stosowali lit u 6 pacjentów z COVID-19, obserwując poprawę w zakresie zmniejszenia objawów zapalenia i odpowiedzi immunologicznej (Spuch i wsp., 2020). W komentarzu do tego doniesienia Rudd (2020b) wskazuje, że głównym czynnikiem w tym zakresie jest hamowanie przez lit aktywności enzymu GSK-3beta, przytaczając swoją uprzednią pracę na ten temat (Rudd, 2020a).

W numerze 28 czasopisma „Psychiatra” z roku 2020 podano wskazówki dla pacjentów stosujących lit w okresie pandemii COVID-19. W myśl tych wytycznych wszyscy chorzy leczeni litem powinni mieć zapewnioną ciągłość kontaktu z lekarzem, poradnią lub zespołem środowiskowym prowadzącym leczenie. Może to być kontakt teleinformatyczny. W wypadku wystąpienia gorączki u pacjenta stosującego lit zaleca się stosować paracetamol w celu obniżenia gorączki, natomiast nie należy podawać niesteroidowych leków przeciwzapalnych (ibuprofen, diklofenak), ponieważ mogą one zwiększyć stężenie litu we krwi i powodować ryzyko intoksykacji. Należy również intensywnie się nawadniać – lepiej pić zbyt dużo niż za mało. Jeżeli wystąpi gorączka powyżej 39° C oraz objawy takie, jak wymioty, biegunka, osłabienie, należy lit odstawić do czasu możliwości normalnego spożywania posiłków oraz picia płynów, zwykle na dzień lub kilka dni. Jeżeli istnieje taka możliwość, należy jak najszybciej oznaczyć stężenie litu w surowicy (Rybakowski, 2020).

W numerze 3 „Farmakoterapii w Psychiatrii i Neurologii” z roku 2020 opisano przypadek pacjenta, mieszkańca Lombardii, stosującego lit w celach profilaktycznych, u którego zakażenie wirusem SARS-CoV-2 miało ciężki przebieg (Gattner i Rybakowski, 2020). W niniejszym artykule przedstawiono natomiast naturalistyczne obserwacje występowania i przebiegu COVID-19 dotyczącą dużej grupy pacjentów otrzymujących lit.

Metoda

Badaniem objęto 50 chorych pozostających pod opieką ambulatoryjną autora. Wszyscy spełniali następujące kryteria:

- 1) otrzymywali lit w okresie marzec 2020-marzec 2021,
- 2) nie dostali w tym czasie szczepionki przeciw COVID-19.

Badana grupa obejmowała 23 mężczyzn i 27 kobiet w wieku 23-71 (średnio 45) lat, otrzymujących lit przez 1-45 (średnio 7) lat. U 46 chorych występowała choroba afektywna, w tym ChAD typu 1 – u 19 pacjentów, ChAD typu 2 – u 26 pacjentów, depresja okresowa – u 1 pacjenta. U tych osób lit stosowano w celu zapobiegania nawrotom epizodów afektywnych, w tym 6 z nich otrzymywało monoterapię litem. Dawka dobową litu wynosiła 500-1500 (średnio 750) mg. U 4 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii otrzymujących klozapinę stosowano węglan litu w dawce 500-750 mg/dobę w celu leczenia i zapobiegania neutropenii.

Wyniki

W badanej grupie u 37 pacjentów (74%) nie wystąpiło zakażenie COVID-19, w tym u 5 stosujących monoterapię litem. U 8 pacjentów zakażenie miało przebieg lekki, a u 2 – średnio ciężki. U 2 chorych wystąpiło zatrucie litem. Jedna pacjentka zmarła z powodu zapalenia płuc w przebiegu infekcji. Wśród chorych, u których wystąpiło zakażenie, 4 miało czynniki towarzyszące, takie jak otyłość (zatrucie litem) i cukrzyca (2 przypadki lekkiego i 1 – średnio ciężkiego przebiegu).

Przebieg choroby u 13 pacjentów otrzymujących lit przedstawiono w tabeli 1.

Omówienie

Wyniki przeprowadzonej naturalistycznej obserwacji u 50 chorych otrzymujących lit w okresie pandemii wskazują, że zakażenie wirusem SARS-CoV-2 wystąpiło u 1/4 z nich. U większości (60%) przebieg był lekki, krótkotrwały, z niedużym nasileniem objawów. Jednak 5 chorych (10% grupy) doświadczyło poważnych konsekwencji zakażenia COVID-19, zakończonego u 69-letniej pacjentki zgonem z powodu zapalenia płuc w przebiegu infekcji. U 2 chorych przebieg był średnio ciężki, a u 2 wystąpiło zatrucie litem.

Wśród chorych o średnio ciężkim przebiegu u 69-letniej pacjentki z ChAD typu 2, otrzymującej lit w dawce 500 mg od 2007 roku oraz paroksetynę w dawce 40 mg, wystąpiły bóle całego ciała, utrata węchu, osłabienie oraz nasilenie objawów depresji. Poczucie znacznego osłabienia utrzymywało się przez kilka miesięcy, natomiast depresja ustąpiła po 2 tygodniach. U drugiego chorego, lat 45, z ChAD typu 2 i cukrzycą, otrzymującego lit w dawce

Tabela 1 Charakterystyka zakażenia COVID-19 u 13 pacjentów otrzymujących lit

Lp.	Płeć	Wiek	Rozpoznanie	Rok rozpoczęcia podawania litu	Dawka litu mg	Inne leki	Przebieg infekcji
1.	K	25	ChAD1	2016	500	Klozapina 100 mg Kwetiapina 400 mg	Ból głowy, tachykardia, przez kilka dni
2.	M	35	ChAD1	2014	1250	Walproinian 1500 mg Kwetiapina 300 mg Paroksetyna 30 mg Risperidon 2 mg	Zakażenie po operacji migdałków, brak łaknienia, biegunka, odwodnienie, zatrucie litem
3.	K	37	SCH	2017	750	Klozapina 100 mg Fluoksetyna 60 mg	Bóle całego ciała, osłabienie przez kilka dni
4.	K	38	ChAD1	2015	750	Klozapina 200 mg Haloperidol 5 mg Fluoksetyna 20 mg	Utrata węchu, osłabienie przez kilka dni
5.	M	43	ChAD2	2015	500	Karbamazepina 800 mg Klomipramina 150 mg	Zapalenie dróg moczowych, dodatni test
6.	M	44	SCH	2009	500	Klozapina 300 mg Aripiprazol 15 mg Haloperidol 4 mg Walproinian 1000 mg Sertralina 200 mg	Ból gardła, biegunka, osłabienie, nasilenie omamów słuchowych przez kilka dni
7.	M	45	ChAD2	2019	1000	Wenlafaksyna 150 mg Kwetiapina 100 mg	Kaszel, gorączka 39°C, nudności, bóle głowy, nawrót objawów ciężkiej depresji
8.	M	50	ChAD2	2006	1000	–	Kaszel, gorączka 37,5°C przez kilka dni
9.	K	66	ChAD2	2018	500	Paroksetyna 20 mg	Utrata smaku i węchu, osłabienie przez kilka dni
10.	M	67	ChAD2	2018	750	Paroksetyna 30 mg Mirtazapina 30 mg	Oslabienie, gorączka 37,5°C przez kilka dni
11.	K	68	ChAD2	2002	1500	Wenlafaksyna 150 mg	Gorączka, kaszel, bóle całego ciała, nawrót objawów depresji, zatrucie litem
12.	K	69	ChAD1	1997	500	Olanzapina 10 mg Fluoksetyna 60 mg	Oslabienie zaburzenia świadomości, kaszel, duszność, zgon z powodu zapalenia płuc
13.	K	71	ChAD2	2007	500	Paroksetyna 40 mg	Bóle całego ciała, utrata węchu, nasilenie depresji, długotrwałe osłabienie

1000 mg/dobę od 2019 roku oraz wenlafaksynę 150 mg i kwetiapinę 100 mg, objawy zakażenia miały charakter wysokiej gorączki, kaszlu, nudności i bólów głowy. Nastąpił też nawrót depresji o znacznym nasileniu. Po 4 miesiącach nieskutecznego leczenia ambulatoryjnego, chory został skierowany do Kliniki Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu, gdzie po 3 tygodniach uzyskano istotną poprawę, stosując duloksetynę, 30 mg/dobę, mirtazapinę 30 mg/dobę, kwetiapinę 100 mg/dobę i zwiększoną dawkę litu do 1250 mg/dobę.

Ostatnio Suwanwongse i Shabarek (2020) opisali dwa przypadki zatrucia litem w przebiegu infekcji COVID-19. Pierwszy dotyczył 67-letniej kobiety z rozpoznaniem choroby schizofrenicznej, cukrzycy, nadciśnienia tętniczego i hiperlipidemii, która otrzymywała węglan litu 600 mg/dobę, kwetiapinę 800 mg/dobę oraz leki przeciw cukrzycowe, przeciwnadciśnieniowe i związane z hiperlipidemią. Przy przyjęciu do szpitala wykazywała objawy dezorientacji, splątania i dyzartrii, a stężenie litu wynosiło 2,28 mmol/l. U pacjentki stwierdzono zapalenie

płuc i niewydolność nerek, a test PCR był dodatni. Podjęto intensywne nawadnianie chorej, w wyniku czego stężenie litu po 4 dniach zmniejszyło się do 1,2 mmol/l. Zastosowano również leczenie hydroksychlorochiną, jednak z powodu niewydolności oddechowej pacjentka zmarła po 5 dniach pobytu. Drugi przypadek dotyczył 18-letniego mężczyzny leczonego z powodu choroby afektywnej dwubiegunowej, zaburzenia ze spektrum autyzmu, zespołu deficytu uwagi z nadruchliwością, niedoczynności tarczycy oraz astmy. Otrzymywał on węglan litu 900 mg/dobę, klozapinę 100 mg/dobę oraz lewotyroksynę. Od kilku dni miał objawy zakażenia COVID-19 takie, jak gorączka, kaszel i zapchany nos. Przy przyjęciu do szpitala był prawidłowo zorientowany, natomiast wykazywał objawy senności i niewyraźnej mowy. Stężenie litu wynosiło 2,6 mmol/l, test PCR był dodatni. Intensywne podawanie roztworu soli fizjologicznej doprowadziło do zmniejszenia stężenia litu na 4. dzień do 0,6 mmol/l. Następowala również systematyczna poprawa stanu psychicznego, umożliwiającą wypisanie pacjenta po 11 dniach pobytu.

W opisywanej grupie pierwszy przypadek zatrucia litem dotyczył 68-letniej kobiety z ChAD typu 2, otrzymującej węglan litu w dawce 1500 mg/dobę oraz wenlafaksynę, 150 mg/dobę od 2002 roku. W styczniu 2021 roku przeżyła ciężką infekcję COVID-19 z wysoką gorączką, kaszlem i uogólnionymi bólami całego ciała. W trakcie infekcji nastąpił nawrót depresji o znacznym nasileniu. Mimo zmniejszenia w końcu stycznia dawki litu do 1000 mg/dobę i intensyfikacji leczenia przeciwdepresyjnego wystąpiły objawy zapalenia płuc oraz narastały objawy zatrucia litem. Chora przyjmowała wtedy minimalne ilości pokarmów i płynów. Pojawiły się wymioty, drżenie całego ciała, stupor. W dniu 2 lutego została przyjęta do szpitala w Trzciance, gdzie stwierdzono u niej stężenie litu 2,67 mmol/l i przekazano do leczenia do oddziału toksykologicznego Szpitala im. Raszei w Poznaniu. Po kilku dniach pobytu na oddziale toksykologii, gdzie wykonano hemodializę, powodując spadek stężenia litu do 0,83 mmol/l i prowadzono leczenie zapalenia płuc antybiotykami z okresowym zastosowaniem respiratora, pacjentkę przekazano z powrotem do Szpitala w Trzciance w celu dalszego leczenia niewydolności oddechowej i rehabilitacji ruchowej. Ze szpitala wypisano ją w dniu 22 lutego – utrzymywały się wówczas objawy depresji, osłabienie, trudności w chodzeniu. W wyniku niepowodzenia leczenia depresji w leczeniu ambulatoryjnym w dniu 6 marca została przyjęta do Kliniki Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu, gdzie przebywała do 19 kwietnia 2021 roku. W wyniku stosowania sertraliny 250 mg/dobę, mianseryny 60 mg/dobę oraz małych dawek litu (375 mg/dobę) uzyskano poprawę stanu psychicznego, umożliwiającą wypis i dalsze leczenie ambulatoryjne. Zalecono również poszerzenie diagnostyki neurologicznej.

Drugi przypadek to 35-letni pacjent z ChAD typu 1 i otyłością (BMI = 43), otrzymujący lit od 11 lat. W ostatnim okresie uzyskano względną stabilizację stanu psychicznego przy stosowaniu litu w dawce 1250 mg/dobę, walproinianu (depakine), 1500 mg/dobę, kwetiapiny 300 mg/dobę, risperidonu 2 mg/dobę oraz paroksetyny 20 mg/dobę. W połowie marca 2021 roku chory miał operację migdałków, następnie wystąpiło zakażenie

COVID-19 (pozytywny test 20 marca), z powodu którego przebywał dzień na obserwacji na oddziale covidowym. Ze względu na utrzymujący się ból po usunięciu migdałków pacjent prawie nic nie jadł i mało pił. Po kilku dniach wystąpiły u niego: senność, nasilone drżenie całego ciała, zaburzenia pamięci i artykulacji mowy. Stężenie litu w dniu 1 kwietnia wynosiło u niego 3,37 mmol/l. W dniu 2 kwietnia został przyjęty na Oddział Toksykologiczny Szpitala Miejskiego im. Raszei w Poznaniu, gdzie po dwóch zabiegach hemodializy stężenie litu spadło u chorego do 0,85 mmol/l i 4 kwietnia został wypisany do domu. Stężenie litu w dniu 4 kwietnia wynosiło u niego 0,41 mmol/l. Samopoczucie psychiczne i sprawność intelektualna stopniowo wracały do normy i 19 kwietnia pacjent wrócił do pracy, kontynuując kurację walproinianem 1000 mg, risperidonem 1 mg i paroksetyną, 20 mg.

Opisane powyżej przypadki dwójki chorych wskazują, że zakażenie COVID-19 i okoliczności z tym związane, zwłaszcza narastające odwodnienie, mogą stanowić czynnik ryzyka wystąpienia zatrucia litem. Dowodzi to również, że hemodializa jest skutecznym postępowaniem w takim stanie, doprowadzającym bardzo szybko do eliminacji litu w ustroju.

W badanej grupie pacjentów, u których wystąpiła infekcja COVID-19, u 12 osób stosowano inne leki, w tym u 4 klozapinę, w dawce 100-300 mg dobowo. Istnieją doniesienia, że klozapina może pogarszać przebieg infekcji COVID-19 (Dotson i wsp., 2020; Llesuy i Sidelnik, 2020). Wydaje się jednak, że w badanej grupie jej stosowanie nie miało istotnego znaczenia dla przebiegu zakażenia.

Ze względu na istniejące kontrowersje dotyczące możliwości wpływu litu na występowanie i przebieg zakażenia COVID-19 przedstawienie tych wstępnych obserwacji wydawało się celowe. Najważniejszym ograniczeniem dla interpretacji uzyskanych wyników jest brak grupy porównawczej, obejmującej pacjentów dobranych pod względem płci, wieku i rozpoznania i nieotrzymujących litu. Celowe więc jest zebranie w tym zakresie danych obejmujących grupy chorych o dużej liczbie i pozwalających na odpowiednie porównania. ■

Conflict of interest and financial support non 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 Helseńskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

References / Piśmiennictwo

1. Amsterdam JD, García-España F, Rybakowski J. Rates of flu-like infection in patients with affective illness. *J Affect Disord* 1998; 47: 177-182.
2. Dotson S, Hartvigsen N, Wesner T, Carbary TJ, Fricchione G, Freudenreich O. Clozapine toxicity in the setting of COVID-19. *Psychosomatics*. 2020; 61: 577-578.
3. Gattner K, Rybakowski J. A severe course of the COVID-19 in a patient receiving prophylactically lithium. *Pharmacother Psychiatry Neurol* 2020; 36: 143-148.

4. Lieb J. Remission of recurrent herpes infection during therapy with lithium. *N Eng J Med* 1979; 301: 942.
5. Llesuy JR, Sidelnik SA. Death from COVID-19 in a patient receiving clozapine: Factors involved and prevention strategies to consider. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2020; 22: 20102699.
6. Murru A, Manchia M, Hajek T, Nielsen RE, Rybakowski JK, Sani G *et al*. Lithium's antiviral effects: a potential drug for COVID-19 disease? *Int J Bipolar Disord*. 2020; 8: 21.
7. Nowak JK, Walkowiak J. Lithium and coronavirus infections. A scoping review. *F1000Research* 2020; 9: 93.
8. Qaswal AB, Guzu H, Suleiman A, Atiyat B. The potential role of lithium as an antiviral agent against SARS-CoV-2 via membrane depolarization: review and hypothesis. *Sci Pharm* 2021; 89; 11.
9. Rajkumar RP. Lithium as a candidate treatment for COVID-19: Promises and pitfalls. *Drug Dev Res*. 2020; 81: 782-785.
10. Rudd CE. Commentary: Does lithium deserve a place in the treatment against COVID-19? A preliminary observational study in six patients, case report. *Front Pharmacol*. 2020a; 11: 613734.
11. Rudd CE. GSK-3 inhibition as a therapeutic approach against SARs CoV2: Dual benefit of inhibiting viral replication while potentiating the immune response. *Front Immunol* 2020b; 11: 1638.
12. Rybakowski J. Informacja dotycząca stosowania litu w okresie pandemii COVID-19. *Psychiatra* 2020; 28: 48-49.
13. Rybakowski JK, Amsterdam JD. Lithium prophylaxis and recurrent labial herpes infections. *Lithium* 1991; 2: 43-47.
14. Rybakowski JK, Suwalska A, Hajek T. Clinical perspectives of lithium's neuroprotective effect. *Pharmacopsychiatry* 2018; 51: 194-199.
15. Rybakowski JK. Antiviral and immunomodulatory effect of lithium. *Pharmacopsychiatry* 2000; 33: 159-164.
16. 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.
17. Skinner GRB, Hartley C, Buchan A, Harper L, Gallimore P. The effect of lithium chloride on the replication of herpes simplex virus. *Med Microbiol Immunol* 1980; 168: 258-265.
18. Smith KA, Cipriani A. Lithium and suicide in mood disorders: Updated meta-review of the scientific literature. *Bipolar Disorders* 2017; 19: 575-586.
19. Spuch C, López-García M, Rivera-Baltanás T, Rodríguez-Amorím D, Olivares JM. Does lithium deserve a place in the treatment against COVID-19? A preliminary observational study in six patients, case report. *Front Pharmacol*. 2020; 11: 557629.
20. Suwanwongse K, Shabarek N. Lithium toxicity in two coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. *Cureus*. 2020; 12: e8384.

