

ALEKSANDRA SUWALSKA

**Sprawozdanie z Sesji „Lit w leczeniu i profilaktyce chorób afektywnych”
43. Zjazd Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, Poznań,
26.06.2010**

The report on the session ‘Lithium in the treatment and prophylaxis of affective disorders’ 43rd Congress of the Polish Psychiatric Association, Poznań, 26.06.2010

Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Sesja Sekcji Psychofarmakologii Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego „Lit w leczeniu i profilaktyce chorób afektywnych” odbyła się 26.06.2010 roku w trakcie 43. Zjazdu Psychiatrów Polskich. Przewodniczyli jej prof. dr hab. Janusz Rybakowski – przewodniczący Sekcji oraz dr Aleksandra Suwalska. W sesji zostały zaprezentowane cztery wykłady. Pierwszym prelegentem był prof. Rybakowski, którego wystąpienie zatytułowane było „Lit lekiem pierwszego wyboru dla profilaktyki choroby afektywnej dwubiegunowej”. Następnie dr Aleksandra Suwalska wygłosiła referat pt. „Potencjalizacja leków przeciwdepresyjnych w depresji lekoopornej za pomocą środków normotymicznych”. Dr Agnieszka Permoda-Osip przedstawiła wystąpienie pt. „Biologiczne mechanizmy działania litu w kontekście efektu normotymicznego” i jako ostatni dr Sebastian Kliwicki zaprezentował wykład „Farmakogenetyka litu i program Con-LiGen”.

LIT LEKIEM PIERWSZEGO WYBORU DLA PROFILAKTYKI CHOROBY AFEKTYWNEJ DWUBIEGUNOWEJ

Profesor Janusz Rybakowski podkreślił konieczność wczesnej profilaktyki farmakologicznej choroby afektywnej dwubiegunowej (CHAD) i stwierdził, że celem profilaktyki CHAD jest nie tylko zapobieganie nawrotom epizodów choroby, ale również uzyskanie optymalnego funkcjonowania społecznego, zawodowego i rodzinnego. W profilaktyce CHAD lit jest lekiem pierwszego wyboru, wykazuje działanie przeciwmaniakalne, działanie zapobiegające nawrotom manii i depresji, działanie przeciwdepresyjne; stosowany jest również w potencjalizacji leków przeciwdepresyjnych. Lit spełnia kryteria leku normotymicznego wywierającego działanie lecznicze i profilaktyczne w obu biegunach choroby (Bauer i Mitchner, 2004). Nivoli i wsp. (2010) przeprowadzili analizę badań długoterminowych trwających przynajmniej pół roku, obejmujących łącznie 1561 pacjentów. Skuteczność profilaktyczna litu w zapobieganiu epizodów maniakalnych była porównywalna do walproinianów i olanzapiny, w zapobieganiu depresji skuteczność litu była mniejsza niż lamotryginy, a w zapobieganiu mieszanym stanom maniakalnym obserwowano przewagę olanzapiny nad litem.

W badaniu wielośrodkiem przeprowadzonym przez autorów niemieckich skuteczność profilaktyczna litu była lepsza niż karbamazepiny w CHAD typu I, natomiast w CHAD typu II oba leki były porównywalnie skutecznie. Przydatność litu była mniejsza w CHAD z cechami atypowości. W innym badaniu stwierdzono, że

pacjenci wykazujący korzystne profilaktyczne działanie lamotryginy mają przebieg z cechami przewlekłości, szybką zmianą faz, częste jest współwystępowanie zaburzeń lękowych (napadów paniki) i nadużywania substancji psychoaktywnych. W rodzinach tych chorych występuje choroba schizoafektywna, depresja okresowa i lęk napadowy. Pacjenci wykazujący korzystne profilaktyczne działanie litu mają przebieg okresowy z pełną remisją, a w ich rodzinach częste jest występowanie CHAD. Badanie BALANCE

Monoterapia lekiem normotymicznym w celach profilaktyki nawrotów jest skuteczna u ok. 30% pacjentów z CHAD. Skojarzona terapia litem i karbamazepiną w chorobie afektywnej dwubiegunowej wiąże się z wydłużeniem okresów remisji i poprawą przebiegu u chorych z szybką zmianą faz. W ostatnich latach stosuje się dodanie atypowych leków neuroleptycznych do profilaktycznej kuracji litem i walproinianem. W badaniu kontrolowanym z olanzapiną, trwającym 18 miesięcy, średni czas do wystąpienia istotnego objawu wynosił przy dodaniu olanzapiny (OLA) do litu (Li) lub walproinianu (VPA) 94 dni, a przy dodaniu placebo – 41 dni. Analogicznie średni czas do wystąpienia epizodu choroby wynosił 163 i 42 dni (Tohen i wsp., 2004). Porównanie wyników monoterapii kwetiapiną i innych leków normotymicznych (LI, VPA, LAM) oraz kombinacji KWE+LI i KWE+VPA przez okres 4 lat wskazuje, że najbardziej skuteczne okazało się stosowanie kombinacji kwetiapiny i litu oraz kwetiapiny i walproinianu.

Wśród pacjentów leczonych litem szczególną grupę stanowią tzw. excellent lithium responders: osoby, których życie uległo zasadniczej zmianie przez profilaktykę litem (Grof, 1999). U chorych tych następuje całkowite przerwanie ekspresji choroby w okresie stosowania litu. Dotyczy około 1/3 pacjentów leczonych litem. U chorych tych występują: „klasyczna” forma choroby, wyraźne bezobjawowe okresy remisji między epizodami, umiarkowana częstość epizodów. „Excellent response” stanowi endofenotyp choroby afektywnej dwubiegunowej do badań genetyczno-molekularnych. Badania ośrodka poznańskiego wskazują, że odsetek excellent responders był zbliżony u chorych rozpoczynających kurację litem w latach 70. i 80. ubiegłego wieku (Rybakowski i wsp., 2001).

Ważny aspekt terapii litem stanowi jego działanie przeciwsamobójcze. Wyniki przeglądu literatury (Muller-Oerlinghausen i Lewitzka, 2010) wskazują, że długotrwałe stosowanie litu redukuje 2-3 krotnie ryzyko popełnienia samobójstwa przez pacjentów z chorobami afektywnymi do poziomu populacji ogólnej. Mechanizm działania przeciwsamobójczego litu obejmuje jego działanie anty-agresywne wykazane

w licznych badaniach eksperymentalnych i klinicznych.

Podawanie litu jako leku pierwszego wyboru jest zalecane zawsze u pacjentów z klasycznym przebiegiem choroby i u pacjentów z tendencjami samobójczymi. U większości chorych z CHAD dla uzyskania optymalnego efektu profilaktycznego konieczne jest leczenie skojarzone. Najczęściej stosuje się dodanie leku normotymicznego I lub II generacji do litu w przypadku nieoptymalnego efektu profilaktycznego lub dodanie litu do leków normotymicznych dla uzyskania lepszego efektu.

POTENCJALIZACJA LEKÓW PRZECIWDEPRESYJNYCH W DEPRESJI LEKOOPORNEJ ZA POMOCĄ ŚRODKÓW NORMOTYMICZNYCH

Aleksandra Suwalska mówiła na temat potencjalizacji leków przeciwdepresyjnych w depresji lekoopornej za pomocą środków normotymicznych. Ponad połowa pacjentów z depresją nie osiąga remisji w wyniku pierwszej kuracji przeciwdepresyjnej. Depresję uważa się za lekooporną, gdy nie nastąpiła satysfakcjonująca trwała poprawa kliniczna w wyniku dwóch prawidłowo przeprowadzonych kuracji przeciwdepresyjnych. Strategie postępowania w depresji lekoopornej (*Treatment-resistant depression – TRD*) obejmują zwiększenie dawki leku, zmianę leku przeciwdepresyjnego, potencjalizację (*potentiation, augmentation*) oraz dodanie leku przeciwdepresyjnego (leczenie łączone – *combination*).

Potencjalizacja stanowi dodanie leku psychotropowego, (który nie jest lekiem przeciwdepresyjnym *per se*) aby wzmocnić działanie leku przeciwdepresyjnego. Ma na celu efekt neurochemiczny przez dodanie środka wpływającego na inny system. Do potencjalizacji leków przeciwdepresyjnych stosuje się m.in. leki normotymiczne I (lit, karbamazepina, walproinian) i II generacji (lamotrygina, neuroleptyki atypowe).

Potencjalizacja litem stanowi metodę potencjalizacyjną o najlepiej udokumentowanej skuteczności, jest strategią pierwszego rzutu u pacjentów z dużą depresją bez poprawy w wyniku leczenia przeciwdepresyjnego. Przegląd badań potencjalizacji litem u ponad 800 pacjentów (Bschor i Bauer, 2006) wskazuje, że poprawa występuje u 50% chorych w okresie 4 tygodni, istotny efekt terapeutyczny potencjalizacji litem zazwyczaj obserwuje się po ponad 2 tygodniach stosowania. Mechanizm działania obejmuje wpływ litu na układ 5HT i oś układ limbiczny-podwzgorze-przysadka-nadnercza. Pewne ograniczenie potencjalizacji li-

tem stanowi relatywny brak randomizowanych badań metodą podwójnie ślepej próby z PL nad dodaniem litu do nowych leków przeciwdepresyjnych. Dotychczas przeprowadzono dwa badania randomizowane nad potencjalizacją SSRI. Pierwsze dotyczyło małej grupy ($n = 24$), miało czas trwania 1 tydzień i wykazało przewagę litu nad placebo przy dodaniu do citalopramu. Natomiast w drugim dłuższym badaniu (6 tygodni) w grupie 63 chorych nie stwierdzono różnic skuteczności litu i placebo dodanych do fluoksetyny lub lofepraminy.

Przegląd literatury, przeprowadzony ostatnio przez Bauera i wsp. (2010), wskazuje, że ponad 30 badań otwartych i 10 badań kontrolowanych wskazuje na skuteczność potencjalizacji litem. Meta-analiza badań kontrolowanych wskazuje na istotnie lepszą skuteczność litu w porównaniu z placebo, średni odsetek popraw wynosił 41,2% w grupie litu i 14,4% w grupie placebo.

Potencjalizacja walproinianami była stosowana rzadko, istnieje kilka opisów przypadków, gdzie dodano walproinianę do fluoksetyny i fluwoksaminy. Więcej jest danych na temat potencjalizacji karbamazepiną, dostępne są opisy przypadków i badania w małych grupach, sugerujące korzystne działanie dodania CBZ do trazodonu przez zwiększenie funkcji układu serotonergicznego. W ośrodku poznańskim przeprowadzono badanie randomizowane w grupie 59 pacjentów z TRD. Wyniki badania wskazują na porównywalną skuteczność potencjalizacji litem i karbamazepiną w depresji lekoopornej (Rybakowski i wsp., 1999). Natomiast w badaniu przeprowadzonym w ubiegłym roku przez autorów niemieckich stwierdzono, że potencjalizacja CBZ działania mirtazapiny jest nieskuteczna (Schule i wsp., 2009). Dane na temat potencjalizacji lamotryginą nie są jednoznaczne. W dwóch badaniach randomizowanych metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem placebo ($n < 35$), nie obserwowano przewagi lamotryginy nad placebo. W badaniu przeprowadzonym w ośrodku poznańskim stwierdzono zbliżoną skuteczność potencjalizacji litem i lamotryginą; lepsze były wyniki dodania litu lub lamotryginy do wenlafaksyny niż paroksetyny.

W ostatnich latach przeprowadzono kilkanaście badań randomizowanych przy zastosowaniu metody podwójnie ślepej próby nad potencjalizacją działania leków przeciwdepresyjnych za pomocą neuroleptyków atypowych

Meta-analiza 10 pierwszych badań nad potencjalizacją olanzapiną, kwetiapiną i risperidonem (Papakostas i wsp., 2007) wskazuje, że dodanie neuroleptyków było istotnie bardziej skuteczne niż dodanie

placebo, odsetki remisji wynosiły odpowiednio 47% i 22%, jednak te leki były istotnie gorzej tolerowane niż placebo, z trzykrotnie wyższą częstością odstawienia. W badaniu kontrolowanym, przy zastosowaniu placebo, nad potencjalizacją kwetiapiną w dawce 150 i 300 mg stwierdzono istotnie lepszą skuteczność dodania kwetiapiny w obu dawkach niż placebo (Bauer i wsp., 2009). Przeprowadzono również 3 badania randomizowane metodą podwójnie ślepej próby nad potencjalizacją aripiprazolem, we wszystkich – odsetki remisji były istotnie wyższe w grupach, w których dodano aripiprazol, natomiast odsetki odstawienia leku z powodu objawów ubocznych były niskie (poniżej 10%) (Berman i wsp., 2009).

Metaanaliza 16 badań nad potencjalizacją neuroleptykami atypowymi (olanzapina, risperidon, kwetiapina, aripiprazol) w grupie 3480 pacjentów wskazuje, że remisja wystąpiła u 44,2% pacjentów w grupie, gdzie dodano neuroleptyk i u 9,9% chorych w grupie placebo. Odsetek odstawień z powodu objawów ubocznych wynosił 9,2% w grupie gdzie dodano neuroleptyk i 2,3% w grupie placebo (Nelson i Papakostas, 2009).

W podsumowaniu dr Suwalska stwierdziła, że u pacjentów, którzy nie osiągnęli wystarczającej poprawy w trakcie leczenia przeciwdepresyjnego najczęściej zmienia się lek przeciwdepresyjny lub stosuje potencjalizację. Zmiana leku nie jest obciążona ryzykiem interakcji leków, nie ma tu sumowania się objawów ubocznych, leczenie jest proste. Natomiast w wyniku potencjalizacji następuje szybsza poprawa w leczeniu, potencjalizacja może być nakierowana na objawy rezydualne lub uboczne, wykazuje przewagę psychologiczną i uwzględnia pacjentów z późną poprawą (*late responders*). Decyzja kliniczna często oparta jest na obecności przynajmniej częściowego efektu dotychczasowego leczenia (Lam i wsp., 2009). Zaletą potencjalizacji jest minimalizacja utraty korzyści terapeutycznych z dotychczasowego leczenia i uniknięcie objawów, które mogą wystąpić po odstawieniu leku i zmianie leczenia. Dodany lek oprócz zmniejszenia nasilenia depresji, może również powodować zmniejszenie objawów ubocznych dotychczasowego leczenia (np. potencjalizacja lekiem o działaniu uspokajającym u pacjentów z niewystarczającą poprawą i bezsennością). W zakresie strategii potencjalizacyjnych – najlepiej potwierdzono skuteczność potencjalizacji litem i atypowymi neuroleptykami, a wśród neuroleptyków atypowych aripiprazol uzyskał akceptację amerykańskiej Food and Drug Administration (FDA) jako lek stosowany w potencjalizacji działania leków przeciwdepresyjnych w depresji.

BIOLOGICZNE MECHANIZMY DZIAŁANIA WĘGLANU LITU

Kolejny wykład wygłosiła dr Permoda-Osip, przedstawiając mechanizm działania litu w chorobach afektywnych. Mechanizm ten jest złożony i wielowymiarowy, obejmuje wpływ na transport jonów przez błony komórkowe, wpływ na neuroprzebieżność w ośrodkowym układzie nerwowym, na układ drugich przekaźników, działanie neuroprotekcyjne i wpływ na układ immunologiczny.

W zakresie wpływu litu na transport jonów przez błony komórkowe, przeciwtransport lit-sód (PLS) stanowi główny czynnik determinujący stopień akumulacji litu w erytrocytach, osłabienie mechanizmu PLS występuje w chorobach afektywnych. Stosowanie litu wiąże się ze stymulacją aktywności enzymu adenylotrifosfatazy sodowo-potasowej (ATP-azy).

Wpływ litu na neuroprzebieżność w ośrodkowym układzie nerwowym

Wpływ litu na układ serotonergiczny obejmuje wzrost syntezy serotoniny, działanie hamujące na receptor 5HT_{2A}, selektywną modyfikację receptora 5HT_{2A/2C} i 5HT_{1B}. Nie stwierdzono asocjacji między polimorfizmami receptorów 5HT_{2A} i 5HT_{2C} a profilaktycznym działaniem litu. Opisano natomiast związek między skutecznością profilaktycznego leczenia litem, a genem transportera serotoniny (5HTT) (Rybakowski i wsp., 2005).

Wpływ litu na układ dopaminergiczny obejmuje blokowanie przejawów nadwrażliwości receptorów dopaminergicznych. Stwierdzono związek pomiędzy polimorfizmem genu receptora D1 (Rybakowski i wsp., 2009) i brak asocjacji między polimorfizmami genów kodujących receptory D2, D3 i D4 a efektem profilaktycznym litu. Opisano również asocjację między polimorfizmem Val/Met genu COMT a skutecznością profilaktycznego działania węglanu litu – posiadanie przez pacjentów genotypu Met/Met wiąże się z gorszą odpowiedzią na profilaktyczne leczenie litem – efekt ten jest związany z mniejszą aktywnością wariantu COMT zawierającego metioninę, powodując zmniejszenie rozkładu dopaminy. Wpływ litu na układ noradrenergiczny obejmuje oddziaływanie na stężenie NA w surowicy oraz czynność receptorów noradrenergicznych alfa₂. Nie stwierdzono asocjacji między odpowiedzią na lit u pacjentów dwubiegunowych a polimorfizmem genu NET (1287A/G).

W zakresie układu glutaminergicznego opisywano zmniejszenie poziomu glutaminy i kwasu glutaminowego w zwojach podstawy u osób zdrowych zażywających lit. Stosowanie litu wiąże się z blokowaniem receptorów NMDA (N-metylo-D-asparagianian),

AMPA (kwas α-amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazo-propionowy), kainowych, hamowaniem fosforylacji CREB indukowanej kwasem glutaminowym. W badaniach genetycznych nie stwierdzono związku pomiędzy trzema polimorfizmami genu GRIN2B (gen kodujący jedną z podjednostek receptora NMDA) z efektem stosowania litu (Szczepankiewicz i wsp., 2009). Obserwowano natomiast związek polimorfizmu genu FYN (kinaza uczestnicząca w fosforylacji receptorów NMDA) ze skutecznością profilaktyki litem (Szczepankiewicz i wsp. 2009).

Opisywano również zwiększenie poziomu GABA (kwas gamma-aminomasłowy) w korze przedczołowej u pacjentów przewlekłe zażywających lit. Nie stwierdzono asocjacji pomiędzy genami układu gabaergicznego a profilaktycznym zażywaniem litu.

Wpływ litu na układ drugich przekaźników

Lit blokuje kaskadę fosfoinozitolową przez obniżenie stymulacji acetylocholinowego receptora muskarynowego oraz inhibicję monofosfatazy inozytolu. Stosowanie litu wiąże się również m.in. z redukcją MARCKS (*myristolated alanine-rich C kinase substrate*), indukcją akumulacji beta-kateniny, obniżeniem poziomu 3'-5'-cyklicznego adenylozynomonofosforanu (cAMP), hamowaniem cykazy adenylanowej (CA) oraz kinazy białkowej A (PKA) a tym samym modulacją aktywności białka CREB (*cAMP response element-binding*) oraz regulacją transkrypcji genów CREB.

Neuroprotekcyjne działanie litu

W ostatnich latach dużo uwagi poświęca się neuroprotekcijnemu działaniu litu. Odbywa się ono m.in. przez wpływ na czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego (*brain-derived neurotrophic factor* – BDNF). Stwierdzono związek polimorfizmu genu kodującego BDNF z długotrwałą profilaktyką litem – genotyp Val/Met i allel Met częściej u pacjentów z bardzo dobrą odpowiedzią na leczenie litem (Rybakowski i wsp., 2005). W warunkach eksperymentalnych lit powoduje wzrost białka bcl-2 (B-cell leukemia) o działaniu neuroprotekcijnym i przeciwapoptotycznym, co wiąże się z większą ochroną neuronów przed czynnikami szkodliwymi oraz z regeneracją aksonów neuronalnych w mózgu. Lit jest również bezpośrednim inhibitorem kinazy syntetazy glikogenu-3beta, GSK-3beta, która wzmacnia apoptozę neuronów. Opisywano związek między profilaktycznym działaniem litu a polimorfizmem genu kodującego GSK-3, badania polskie nie potwierdziły takiej zależności.

Wpływ litu na układ immunologiczny obejmuje m.in. hamowanie replikacji wirusa herpes simplex,

zmniejszenie występowania opryszczki wargowej u pacjentów z CHAD, zwiększenie liczby neutrofilów, limfocytów T (CD4) i B oraz komórek NK oraz wpływ na aktywność białek ostrej fazy.

FARMAKOGENETYKA LITU I PROGRAM ConLiGen

Dr Sebastian Kliwicki w swoim wystąpieniu przedstawił badania nad farmakogenetyką litu przeprowadzone przez Klinikę Psychiatrii Dorosłych i Zakład Genetyki w Psychiatrii Katedry Psychiatrii UM w Poznaniu. Pacjenci leczeni litem wykazują różny efekt kuracji profilaktycznej, można ich podzielić na 3 grupy – pacjenci z bardzo dobrą skutecznością litu (*excellent lithium responders* -ER – ok. 30% chorych), pacjenci z częściową poprawą (*partial lithium responders*- PR – ok. 50% pacjentów) oraz chorzy bez poprawy w wyniku leczenia litem (*non responders* – NR). Badania farmakogenetyczne u pacjentów leczonych litem obejmują analizę genów kandydujących, których wybór nawiązuje do biologicznych mechanizmów działania leku. Badano polimorfizmy 14 genów. Należały one do układu serotonergicznego (5HTT, 5HT2A, 5HT2C), dopaminergicznego (DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, COMT), glutaminergicznego (FYN, GRIN2B) oraz geny mające znaczenie w mechanizmach neuroprotekcyjnych (BDNF, NTRK2, GSK – 3) i gen metaloproteiny macierzy (MMP – 9). W badaniach ośrodka poznańskiego genotyp Met/Met genu COMT występował istotnie rzadziej w grupie osób z dobrą odpowiedzią na leczenie profilaktyczne solami litu. Wykazano związek pomiędzy występowaniem polimorfizmów genu kodującego 5-HTT a odpowiedzią na leczenie solami litu. Częstość występowania allelu s była istotnie wyższa u pacjentów ze słabą odpowiedzią na leczenie litem w porównaniu z grupą pacjentów, u których obserwowano bardzo dobrą i dobrą odpowiedź. Stosunek homozygot s/s do l/l był 6-krotnie wyższy u pacjentów NR niż w ER i PR. Stwierdzono związek polimorfizmu genu kodującego BDNF z długoterminową profilaktyką solami litu – polimorfizmy Val/Met i Met/Met – częściej występowały u ER, Val/Val – częściej u NR. W badaniu genu receptora dopaminy D1 – wykazano większą częstość występowania genotypu G/G i allelu G u pacjentów PR i NR w porównaniu z ER. Wykazano słaby związek między występowaniem genotypu T/T i allelu T genu kinazy tyrozynowej z gorszą odpowiedzią na leczenie solami litu. W zakresie polimorfizmu GRIN 2B – nie stwierdzono związku pomiędzy występowaniem badanych polimorfizmów a odpowiedzią na leczenie solami litu

u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową w badanej populacji. Nie wykazano również związku pomiędzy polimorfizmami genów dla 5-HT 2A i 5-HT 2C oraz genów DRD2, DRD3 i DRD4 z efektem profilaktycznym soli litu. W podsumowaniu wyników badań farmakogenetycznych ośrodka poznańskiego dr Kliwicki podał, że badania wykazały istnienie związku polimorfizmów genów 5HTT, DRD1, COMT, BDNF i FYN a odpowiedzią na leczenie solami litu u pacjentów z CHAD. Nie wykazano natomiast związku polimorfizmów genów 5HT2A, 5HT2C, DRD2, DRD3, DRD4, GSK-3, NTRK2, GRIN2B i MMP-9 a odpowiedzią na leczenie solami litu u pacjentów z CHAD. Badania genetyczno-molekularne nad związkiem poszczególnych genów z występowaniem CHAD oraz wynikami leczenia m.in. solami litu mogą wiązać się ze zwiększeniem skuteczności farmakoterapii i zwiększeniem bezpieczeństwa farmakoterapii.

Na zakończenie dr Kliwicki przedstawił Consortium on Lithium Genetics (ConLiGen), które powstało w 2007 r. w Dreźnie na 21. konferencji Międzynarodowej Grupy Badań nad Litem (International Group for the Study of Lithium Treated Patients). Jednym z inicjatorów powołania ConLiGen był prof. Rybakowski. Celem powstania konsorcjum jest wykonanie w dużej grupie pacjentów, otrzymujących lit w celach profilaktycznych (około 2000 osób) badania typu GWAS (*genome-wide association study*) (Schulze i wsp., 2010).

Renesans litu, który ma miejsce w ostatnich latach był widoczny również na tej sesji. Termin sesji stanowił wyzwanie – sobota 9. rano po piątkowym spotkaniu towarzyskim, ale frekwencja była znakomita, a zainteresowanie duże, o czym świadczyła dyskusja w trakcie sesji.

PIŚMIENNICTWO

1. Bauer M, Adli M, Bschor T, Pilhatsch M, Pfennig A, Sasse J I wsp. Lithium's emerging role in the treatment of refractory major depressive episodes: augmentation of antidepressants. *Neuropsychobiology* 2010; 62: 36-42.
2. Bauer M, Pretorius HW, Constant EL, Earley WR, Szamosi J, Brecher M. Extended-release quetiapine as adjunct to an antidepressant in patients with major depressive disorder: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 540-9.
3. Bauer MS, Mitchner L. What is a „mood stabilizer”? An evidence-based response. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 3-18.
4. Berman RM, Fava M, Thase ME, Trivedi MH, Swanink R, McQuade RD I wsp. Aripiprazole augmentation in major depressive disorder: a double-blind, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants. *CNS Spectr* 2009; 14: 17-206.
5. Bschor T, Bauer M. Efficacy and mechanisms of action of lithium augmentation in refractory major depression. *Curr Pharm Des.* 2006; 12: 2985-92.

6. Grof P. Excellent lithium responders: people whose lives have been changed by lithium prophylaxis. W: Birch NJ, Gallicchio VS, Becker RW (red) *Lithium: 50 Years of Psychopharmacology, New Perspectives in Biomedical and Clinical Research*. Cheshire, Connecticut Weidner Publishing Group 1999: 36-51.
7. Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, McIntyre RS, Milev R, Ramasubbu R i wsp. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *J Affect Disord* 2009; 117 (Suppl 1): S26-43.
8. Muller-Oerlinghausen B, Lewitzka U. Lithium reduces pathological aggression and suicidality: a mini-review. *Neuropsychobiology* 2010; 62: 43-9.
9. Nelson JC, Papakostas GI. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 980-91.
10. Nivoli AM, Murru A, Vieta E. Lithium: still a cornerstone in the long-term treatment in bipolar disorder? *Neuropsychobiology* 2010; 62: 27-35.
11. Papakostas GI, Shelton RC, Smith J, Fava M. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotic medications for treatment-resistant major depressive disorder: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 826-31.
12. Rybakowski JK, Chlopocka-Wozniak M, Suwalska A. The prophylactic effect of long-term lithium administration in bipolar patients entering treatment in the 1970s and 1980s. *Bipolar Disord* 2001; 3: 63-7.
13. Rybakowski JK, Dmitrzak-Weglarz M, Suwalska A, Leszczynska-Rodziewicz A, Hauser J. Dopamine D1 receptor gene polymorphism is associated with prophylactic lithium response in bipolar disorder. *Pharmacopsychiatry* 2009; 42: 20-2.
14. Rybakowski JK, Suwalska A, Chlopocka-Wozniak M. Potentiation of antidepressants with lithium or carbamazepine in treatment-resistant depression. *Neuropsychobiology* 1999; 40: 134-9.
15. Rybakowski JK, Suwalska A, Czerski PM, Dmitrzak-Weglarz M, Leszczynska-Rodziewicz A, Hauser J. Prophylactic effect of lithium in bipolar affective illness may be related to serotonin transporter genotype. *Pharmacol Rep* 2005; 57: 124-7.
16. Rybakowski JK, Suwalska A, Skibinska M, Szczepankiewicz A, Leszczynska-Rodziewicz A, Permoda A i wsp. Prophylactic lithium response and polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene. *Pharmacopsychiatry* 2005; 38: 166-70.
17. Schule C, Baghai TC, Eser D, Nothdurfter C, Rupprecht R. Lithium but not carbamazepine augments antidepressant efficacy of mirtazapine in unipolar depression: an open-label study. *World J Biol Psychiatry* 2009; 10: 390-9.
18. Schulze TG, Alda M, Adli M, Akula N, Ardu R, Bui ET I wsp. The International Consortium on Lithium Genetics (ConLiGen): an initiative by the NIMH and IGSLI to study the genetic basis of response to lithium treatment. *Neuropsychobiology* 2010; 62: 72-8.
19. Szczepankiewicz A, Skibinska M, Suwalska A, Hauser J, Rybakowski JK. No association of three GRIN2B polymorphisms with lithium response in bipolar patients. *Pharmacol Rep* 2009; 61: 448-52.
20. Szczepankiewicz A, Skibińska M, Suwalska A, Hauser J, Rybakowski JK. The association study of three FYN polymorphisms with prophylactic lithium response in bipolar patients. *Hum Psychopharmacol* 2009; 24: 287-91.
21. Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Baker RW, Zarate CA, Bowden CL i wsp. Relapse prevention in bipolar I disorder: 18-month comparison of olanzapine plus mood stabiliser v. mood stabiliser alone. *Br J Psychiatry* 2004; 184: 337-45.

Adres korespondencyjny:
Aleksandra Suwalska
Klinika Psychiatrii Dorosłych
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
ul. Szpitalna 27/33
60-572 Poznań
tel. 61 8491 539, email asuwalska@umed.poznan.pl
