

## Lit i układ białokrwinkowy

### *Lithium and white blood cells system*

Stefan Krzywiński

Do Redakcji,

„Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii” (2015; 31 (1): 87–98) opublikowała artykuł dr Ewy Ferensztajn-Rochowiak i prof. Janusza Rybakowskiego *Wpływ litu na układ krwiotwórczy*. Autorzy w przystępny sposób przedstawili tytułowe zagadnienie. Wskazali, że lit prowadzi do wzrostu liczby granulocytów obojętnochłonnych i modyfikuje ich funkcję, zwiększa liczbę płytek krwi, także u osób z trombocytopenią po chemioterapii i radioterapii. Stąd możliwość jego zastosowania w leczeniu zaburzeń hematologicznych ze szczególnym uwzględnieniem neutropenii wrodzonych i nabytych, poinfekcyjnych, jatrogennych.

Te właściwości litu mają realne znaczenie w praktyce psychiatrycznej ze względu na możliwość powikłań hematologicznych w trakcie terapii lekami przeciwpsychotycznymi (LPP). Najpoważniejszym jest agranulocytoza. Ma do niej dochodzić u 0,38% (Rzewuska 2012), a nawet 1% (Ostrowski 2015) leczonych kłozapiną. Zdarza się także, rzadziej, u leczonych innymi LPP. Za ryzykowne pod tym względem uważane są LPP fenotiazynowe, kwetiapina, risperidon (Rzewuska 2014). Gdy w trakcie leczenia LPP wystąpią zaburzenia układu białokrwinkowego, trzeba wykluczyć interakcje lekowe. W tym działaniu leków stosowanych w chorobach somatycznych, na przykład antybiotyków (Zaluska 2012). Należy także wziąć pod uwagę możliwość niegroźnej neutropenii porannej – pseudoneutropenii – i pobrać krew do badania po południu (Bazire 2010). Sugerowane dawki litu w leczeniu zaburzeń układu białokrwinkowego to dawki konieczne dla uzyskania

stężenia 0,40 mmol/l w surowicy krwi (Bazire 2010). Jednak Ayd (1995) wskazywał, że ani dawka litu, ani jego poziom w surowicy nie korelują ze zmianami w obrazie białokrwinkowym.

Własne, ograniczone, obserwacje potwierdzają wartość litu w leczeniu zaburzeń układu białokrwinkowego w różnych sytuacjach klinicznych. Mianowicie:

W ciągu jednego roku u trzech pacjentek oddziału psychogeriatrycznego (1,2% leczonych) liczba leukocytów i/lub granulocytów była na poziomie wymagającym interwencji. To znaczny częstego kontrolowania obrazu krwi, odstawienia leku, z którym można by to wiązać, przyjmując zalecenia odnoszone do leczenia kłozapiną. U dwóch, w wieku 77 i 72 lat, liczba granulocytów spadła do 1400 i 1200 na mm<sup>3</sup>. U trzeciej, 78-letniej pacjentki, liczba leukocytów spadła do 2900, a granulocytów do 1500 na mm<sup>3</sup>. Pacjentka z najniższą liczbą granulocytów i rozpoznaniem schizofrenii paranoidalnej była leczona kłozapiną w dawce 225 mg na dobę i nie stwierdzono u niej żadnej choroby somatycznej. Dwie pozostałe, z rozpoznaniem halucynozy organicznej, obciążone były istotnymi chorobami somatycznymi. Poza LPP, jedna kwetiapiną w dawce 125 mg na dobę, druga risperidonem w dawce 1 mg na dobę, otrzymywały leki odpowiednie do rozpoznanych chorób somatycznych, łącznie 5 i 9 takich leków. Były to leki hipotensyjne, przeciwzapalne, moczopędne, stosowane w chorobie Parkinsona. Wielochorobowość i polifarmakoterapia utrudniały ustalenie prawdopodobnej przyczyny zaburzeń układu białokrwinkowego. Jednak ich wystąpienie po włączeniu LPP wskazywało na nie jako czynnik sprawczy. Pacjentki dobrze reagowały na prowadzone

leczenie przeciwpsychotyczne, a w przypadku pacjentki z rozpoznaniem schizofrenii wcześniejsze próby leczenia innymi LPP wiązały się z ciężkimi objawami pozapiramidowymi bez efektu przeciwpsychotycznego. Zdecydowano więc o nieodstawieniu stosowanych LPP. Dla zapobieżenia pogłębianiu się leukopenii i granulocytopenii zastosowano węglan litu. Pacjentkom z rozpoznaniem halucynozoy podawano go w dawce 250 mg na dobę, uzyskując poziomy 0,35 i 0,49 mmol/l. Poprawa obrazu białokrwinkowego zaznaczyła się już przy niższych poziomach, w 7–10 dni od wprowadzenia węglanu litu. Ostatecznie liczba leukocytów u tych pacjentek wzrosła o 80% i 35%, granulocytów o 100% i 80%. Wyższe wartości wystąpiły u pacjentki z niższym poziomem litu w surowicy. Po uzyskaniu poprawy stanu psychicznego pacjentki wypisano z zaleceniem dalszego przyjmowania leku przeciwpsychotycznego i węglanu litu. Brak informacji o dalszych ich losach. Pacjentce z rozpoznaniem schizofrenii początkowo podawano węglan litu w dawce 250 mg na dobę. Poprawę obrazu białokrwinkowego odnotowano po dwóch tygodniach przy poziomie litu w surowicy 0,40 mmol/l, ostatecznie ustalając dawkę 500 mg na dobę i poziom litu w surowicy 0,50 mmol/l. W miarę leczenia uzyskano wzrost liczby leukocytów o 50% i granulocytów o 100%. Wypisując pacjentkę, zalecono kontynuowanie przyjmowania kłozapiny i węglanu litu. Pacjentka często przerywała jednak leczenie, co skutkowało rehospitalizacjami, wznawianiem leczenia kłozapiną i węglanem litu. Ostatecznie pacjentka została podopieczną zakładu opiekuńczo-leczniczego, w którym kontynuowane jest leczenie kłozapiną, bez litu. Liczby leukocytów i granulocytów utrzymują się w granicach normy. Można sądzić, że u tej pacjentki lit, w dłuższym okresie czasu, zadział profilaktycznie.

U żadnej z tych pacjentek nie było innych zmian w obrazie morfologii krwi ani dobowej zmienności liczby białych krwinek.

Z kolei w całodobowym oddziale psychiatrycznym żeńskim w ciągu roku upośledzenie leukopoezy i/lub granulocytopenię podejrzewano u 7 pacjentek (3,8% leczonych) w wieku 20–60 lat. U czterech z nich (2,2% leczonych) stwierdzono poranną pseudoneutropenię/leukopenię. W tych przypadkach wyniki z popołudniowych pobrań krwi mieściły się w normie, a liczba leukocytów/granulocytów była nawet dwukrotnie wyższa od wartości porannych. U pozostałych zaburzenia układu białokrwinkowego można było powiązać z przyjmowanymi lekami. U 20-letniej pacjentki przejściowy spadek liczby leukocytów do 3400 i granulocytów do 1700 w  $\text{mm}^3$  wiązał się prawdopodobnie z furazydyną zastosowaną z powodu zakażenia dróg moczowych. U 55-letniej pacjentki z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej spadek liczby leukocytów do 3600 i granulocytów do 1100 w  $\text{mm}^3$  można

było łączyć z wprowadzoną dwa tygodnie wcześniej kwetiapiną. Szybką poprawę obrazu białokrwinkowego wiązać można było z włączeniem w tym czasie, jako stabilizatora nastroju, węglanu litu w dawce 750 mg na dobę z poziomami w surowicy krwi od 0,37 do 0,55 mmol/l. Ciekawe, że w tym przypadku także wyraźne były różnice między poranną a popołudniową liczbą leukocytów, nawet dwukrotne, już w toku leczenia węglanem litu, czego nie obserwowano przed jego włączeniem.

Najciekawszy jest przypadek 55-letniej pacjentki hospitalizowanej z powodu próby samobójczej, w tydzień po drugim zabiegu chemioterapii. W dniu przyjęcia do oddziału w obrazie morfologii krwi miała 3000 leukocytów i 1300 granulocytów w  $\text{mm}^3$ . W ciągu tygodnia ich liczba spadała do 2000 leukocytów i 300 granulocytów. W telefonicznej konsultacji lekarz hematolog zalecił obserwację i izolację pacjentki. Ze względu na dość bliski termin trzeciej chemioterapii podjęto jednak decyzję o włączeniu węglanu litu w dawce 500 mg na dobę, dochodząc do poziomu litu w surowicy 0,51 mmol/l. Piątego dnia tej terapii liczba leukocytów wzrosła do 4700, granulocytów do 2100. Po 3 tygodniach wartości te wynosiły 5600 i 3100. W stanie psychicznym pacjentki dominowały lęk przed kolejnym zabiegiem chemioterapii, obawa przed skutkami próby samobójczej, złego traktowania z tego powodu przez lekarzy onkologów. W związku z tym w tydzień po wdrożeniu litu do terapii dodano sulpiryd w dawce 150 mg na dobę. Początkowo także, dla złagodzenia lęku, podawano klonazepam, w dawce do 1 mg na dobę. Nie wykonywano popołudniowych badań morfologii krwi, gdyż pacjentka najpierw reagowała lękowo na każde badanie, a dalszy przebieg nie wskazywał na poranną pseudoneutropenię. Pacjentkę wypisano po pięciu tygodniach leczenia w dobrym stanie psychicznym i fizycznym z zaleceniem dalszego przyjmowania sulpirydu i węglanu litu. Z informacji telefonicznej od pacjentki wiadomo, że bez problemów poddała się trzeciej chemioterapii.

W tych kilku przypadkach lit potwierdził swoją wartość w leczeniu zaburzeń układu białokrwinkowego związanych z lekami przeciwpsychotycznymi, chemioterapią. Przy tym jego skuteczność ujawniała się już przy poziomie w surowicy krwi niższym od 0,40 mmol/l. Bardzo ściśle wartości graniczne liczby białych krwinek, granulocytów przyjęto w odniesieniu do leczenia kłozapiną (Jarema, Rybakowski 2010; Ostrowski 2015). Jednak monitorowanie obrazu krwi zalecane jest przed i w trakcie stosowania innych LPP (Jarema 2012). Jeśli więc w toku leczenia nimi stwierdza się zaburzenia układu białokrwinkowego, racjonalne jest wdrożenie takiego postępowania jak w przypadku kłozapiny. Warto jednak sprawdzać, czy nie mamy do czynienia z poranną pseudoneutropenią.

**Piśmiennictwo / References**

1. Ayd FJ, Jr. *Lexicon of Psychiatry, Neurology, and the Neurosciences*. Williams & Wilkins, Baltimore 1995.
2. Bazire S. *Przewodnik leków psychotropowych*. Tom II. Via Medica, Gdańsk 2010.
3. Jarema M, Rybakowski J. Aneks. Zalecenia dotyczące stosowania preparatów klozapiny. W: Levi MI. *Zarys psychiatrii*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2010, 158-159.
4. Jarema M. Zalecenia w sprawie stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2012; 28: 51-57.
5. Ostrowski M. Stany nagłe związane z leczeniem farmakologicznym zaburzeń psychicznych – postępowanie interwencyjne i dalsze leczenie. Część 5. Ostre zatrucie litem. Powikłania hematologiczne w trakcie leczenia klozapiną. *Med. Prakt. Psychiatria*, 2015; 5: 67-71.
6. Rzewuska M. Schizofrenia – problemy związane z zmianą i kombinacją leków – część I. *Psychiatria po Dyplomie* 2014; 11: 26-34.
7. Załuska M. Psychofarmakoterapia u osób chorych somatycznie. W: *Psychiatria*. Tom III. Wciórka J, Pużyński S, Rybakowski J (red.), Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2012, 221-233.

Stefan Krzemiński  
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny dla  
Nerwowo i Psychiczenie Chorych SPZOZ  
w Ciborzu  
tel.: + 48 68 34 19 450  
e-mail: szpital@ciborz.eu