

**Skuteczność profilaktycznego stosowania litu u pacjentów
z chorobą afektywną dwubiegunową.**

Praca doktorska

Sebastian Kliwicki

Promotor

Prof. dr hab. Janusz Rybakowski

Klinika Psychiatrii Dorosłych

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań 2013

Podziękowania

Serdecznie dziękuję Panu Profesorowi Januszowi Rybakowskiemu za rady
i wskazówki udzielone mi w toku przygotowania niniejszej rozprawy.

Spis treści

Streszczenie.....	6
Abstract.....	8
1. Wstęp.....	10
1.1. Wprowadzenie soli litu do współczesnej psychiatrii.....	10
1.2. Badania skuteczności profilaktycznego stosowania litu w chorobie afektywnej dwubiegunowej.....	15
1.3. Czynniki kliniczne skuteczności profilaktycznego stosowania litu w chorobie afektywnej dwubiegunowej.....	21
1.4. Czynniki biologiczne i genetyczne profilaktycznego działania litu.....	24
2. Cel pracy i hipotezy badawcze.....	34
3. Metodyka badań.....	35
3.1. Badani pacjenci.....	35
3.2. Skale oceny skuteczności profilaktyki litem.....	37
3.2.1. Skala 3 kategorii.....	37
3.2.2. Skala Alda.....	38
3.3. Analizowane czynniki kliniczne.....	42
3.4. Metodyka obliczeń statystycznych.....	44

4. Wyniki.....	45
4.1. Skuteczność ogólna litu.....	45
4.2. Związek skuteczności litu z czynnikami klinicznymi.....	57
4.2.1. Wiek zachorowania.....	57
4.2.2. Biegunowość pierwszego epizodu.....	61
4.2.3. Wiek wystąpienia fazy podwyższonego nastroju.....	63
4.2.4. Wiek wystąpienia fazy obniżonego nastroju.....	65
4.2.5. Liczba epizodów afektywnych przed włączeniem litu.....	67
4.2.6. Długość choroby przed włączeniem litu.....	69
4.2.7. Typ choroby (CHAD I, CHAD II).....	71
4.2.8. Obciążenia dziedziczne chorobą afektywną.....	73
4.2.9. Przyjmowanie litu w rodzinie.....	75
4.2.10. Współwystępowanie zaburzeń lękowych.....	77
4.2.11. Współwystępowanie OCD.....	79
4.2.12. Współwystępowanie PTSD.....	81
4.2.13. Uzależnienie od alkoholu.....	83
4.2.14. Uzależnienie od leków.....	85
4.2.15. Próby samobójcze.....	87
4.2.16. Długość leczenia węglanem litu.....	90

5. Omówienie:	
5.1. Skuteczność ogólna litu.....	94
5.2. Czynniki skuteczności.....	96
6. Podsumowanie.....	103
7. Wnioski.....	104
8. Bibliografia.....	105

STRESZCZENIE

Skuteczność profilaktycznego stosowania litu u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową.

Stosowanie litu stanowi najbardziej udokumentowany sposób postępowania długoterminowego w chorobie afektywnej dwubiegunowej (CHAD), zarówno dla zapobiegania epizodom maniakalnym jak i depresyjnym, a także zmniejszania ryzyka samobójstwa. Dotychczasowe badania wskazują na szereg czynników klinicznych i neurobiologicznych związanych ze skutecznością długotrwałego stosowania litu. Do tych pierwszych należą m.in. starszy wiek początku choroby, obciążenie rodzinne chorobami afektywnymi, nie występowanie zaburzeń lękowych oraz niewystępowanie uzależnienia alkoholowego.

Celem pracy była ocena ogólnej skuteczności litu w dużej grupie pacjentów z CHAD, otrzymujących lek długoterminowo pod kontrolą poradni przyklinicznej Katedry Psychiatrii UM w Poznaniu oraz określenie czynników związanych z tą skutecznością.

Badaniem objęto 111 pacjentów (76 kobiet, 35 mężczyzn) w wieku 34-85 lat (średnio 61 lat) leczonych litem przez okres 5 – 39 lat (średnio 18 lat). Ocena skuteczności litu została przeprowadzona za pomocą trzystopniowej skali oceny jakości efektu profilaktycznego węgla litu: Excellent Responders (ER), Partial Responders (PR), Non-Responders (NR) oraz tzw. Skali ALDA oceniającej skuteczność profilaktyki litem w skali 0-10. Analizowano również czynniki kliniczne mogące mieć związek ze skutecznością litu takie, jak wiek zachorowania, biegunowość pierwszego epizodu, wiek wystąpienia fazy podwyższonego i obniżonego nastroju, liczba epizodów afektywnych przed włączeniem litu, długość choroby przed włączeniem litu, typ choroby (CHAD I i II), obciążenie dziedziczne chorobą afektywną,

przyjmowanie litu w rodzinie, współwystępowanie zaburzeń lękowych, zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych, zespołu stresu pourazowego, uzależnienia od alkoholu, uzależnienia od leków, występowania prób samobójczych przed rozpoczęciem podawania litu oraz długości leczenia litem.

W badanej grupie 30 pacjentów (27%) spełniało kryteria ER, 70 pacjentów (63%) – PR i 11 pacjentów (10%) – NR. Średnia punktacja w skali ALDA wynosiła $6,6 \pm 2,5$. Lepszy wynik profilaktyki litem uzyskano u osób z późniejszym początkiem choroby, bez obciążenia genetycznego chorobą afektywną, posiadających w rodzinie osoby zażywające lit, u kobiet ze współwystępowaniem zaburzeń lękowych oraz u mężczyzn nie nadużywających alkoholu.

ABSTRACT

Efficacy of prophylactic use of lithium in patients with bipolar disorder.

The use of lithium is the most documented modality for a long term treatment of bipolar disorder (BD), both for preventing manic and depressive episodes as well as reducing the risk of suicide. Research that has been conducted so far indicates a number of clinical and neurobiological factors related to efficacy of a long term use of lithium. Clinical factors include, among others, older age of the onset of illness, family history of affective disorder, lack of comorbidity with anxiety disorders and lack of alcohol addiction.

The aim of the study was a general assessment of lithium efficacy on a large group of patients diagnosed with BD receiving lithium on a long-term basis at outpatient clinic of Department of Psychiatry, Poznan University of Medical Sciences as well as determining factors connected with lithium efficacy.

The study was conducted on 111 patients (76 women, 35 men) aged 34-85(average age 61 years) receiving lithium for 5-39 years (on average 18 years). The evaluation of lithium efficacy was made by the three category scale for assessment of lithium prophylactic response :Excellent Responders (ER), Partial Responders (PR), Non Responders (NR) and, by so called ALDA scale which evaluates prophylactic efficacy of lithium on scale 0-10. Analysis was carried out of clinical factors that can be associated with lithium efficacy such as: the age of onset, polarity of the first episode, the age of first manic or depressive episode, a number of affective episodes before lithium therapy, duration of illness before lithium therapy, type of illness (bipolar I, bipolar II), family history of affective illness, use of lithium by family members, co-occurrence of anxiety disorder, obsessive-compulsive disorder, post-traumatic

stress disorder, alcohol abuse/dependence, drug abuse/dependence, occurrence of suicidal attempts before lithium treatment, and duration of lithium therapy.

In the whole group, 30 patients, (27 %) fulfilled the criteria for ER, 70 patients (63 %) for PR and 11 patients (10 %) for NR. Average score on ALDA scale was 6,6+2,5. Better results of lithium prophylaxis were obtained in patients with later onset of illness, in patients without family history of affective illness, in patients which family members were treated with lithium, in women with co-occurring anxiety disorders and in men without alcohol abuse/dependence.

1. WSTĘP

1.1. WPROWADZENIE SOLI LITU DO WSPÓŁCZESNEJ PSYCHIATRII

Lit jest najlżejszym znanym metalem występującym w przyrodzie. Jest pierwiastkiem bardzo aktywnym chemicznie i wchodzi w skład około 30 minerałów krzemianowych (np. petalitu $(\text{Li,Na})[\text{AlSi}_4\text{O}_{10}]$, lepidolitu $\text{KLi}_2\text{Al}(\text{F,OH})_2[\text{Si}_4\text{O}_{10}]$), a w charakterze domieszki występuje w około 150 minerałach. Lit należy do pierwiastków rzadkich - jego związki tylko wyjątkowo występują w większych stężeniach.

Lit odkrył w 1817 roku Johan Arfwedson (1792-1841), szwedzki chemik pracujący w laboratorium Jonsa Jakoba Berzeliusa (1779-1848), wielkiego chemika i lekarza tamtych czasów. Odkrycie to nastąpiło podczas analizy petalitu z kopalni na wyspie Utö w Szwecji. Odkryty wewnątrz minerału metal, Berzelius nazwał Lithium – od greckiego słowa lithios - kamień. Metaliczny lit, zawierający zanieczyszczenia wydzielił w 1818 roku Humphrey Davy przez elektrolityczny rozkład tlenku litu. W 1855 roku Bunsen i Mathiesen otrzymali ten pierwiastek w stanie czystym poprzez elektrolizę stopionego chlorku litu.

Historia soli litu w leczeniu sięga czasów starożytnych. W II w. rzymski lekarz Soranus z Efezu (98-138n.e.) w swoim dziele "De morbis acutis et chronicis" zalecał pacjentom chorym na melancholię picie alkalicznych wód mineralnych, w których, jak dziś wiadomo, znajduje się duża ilość jonów litu, co w zakresie terapii biologicznej można uznać za prekursorskie.

W połowie XIX wieku powstała pierwsza „metaboliczna” teoria zaburzeń psychicznych. Głosiła ona, jakoby za stan manii czy depresji mógłby odpowiadać podwyższony poziom kwasu moczowego w tkance nerwowej stanowiąc swoisty rodzaj „dny mózgu”. Zwolennikiem tej teorii był Carl Lange (1834-1900), który razem ze swoim bratem

Fritzem rozpoczął stosowanie soli litu w leczeniu nawracających zaburzeń nastroju z uwagi na fakt, że sól moczanowa litu należy do najlepiej rozpuszczalnych moczanów (Lange 1896). Metoda ta, wyprzedzająca o ponad 50 lat erę współczesnej psychofarmakoterapii, nie uzyskiwała jednak aprobaty środowiska medycznego. Do zagadnienia terapeutycznego działania litu powrócił australijski psychiatra John Cade (1912-1980). Opisał on w „Medical Journal of Australia” pozytywne rezultaty leczenia litem 10 pacjentów z epizodami manii. Publikacja ta uznawana jest za udokumentowany początek ery współczesnej psychofarmakoterapii (Cade 1949).

Pierwsze badania nad skutecznością litu w chorobach psychicznych przeprowadził wybitny duński psychiatra Mogens Schou (1918-2005). Po ponad 50-ciu latach od doświadczeń lekarzy Carla i Fritza Langego ponownie ich rodak przyczynił się do wprowadzenia litu do lecznictwa psychiatrycznego. W 1952r. Schou po raz pierwszy podał lit pacjentom w stanie maniakalnym, natomiast w 1954r. dokonał oceny skuteczności litu porównując działanie tego leku u 38 pacjentów w stanie maniakalnym z działaniem preparatu obojętnego (placebo). Zaobserwował spektakularną poprawę u 12 pacjentów, u 15 poprawę, a u 3 z nich brak efektu (Schou i wsp. 1954). W 1957r. w artykule „Biology and the pharmacology of lithium ion” w *Pharmacological Reviews* podsumował całą ówczesną wiedzę dotyczącą farmakologii, biochemii oraz działania klinicznego litu (Schou 1957).

W 1963r. brytyjski psychiatra Geoffrey Hartigan przedstawił swoje obserwacje dotyczące przewlekłego stosowania litu przez 3 lata u 7 pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową i u 8 z depresją nawracającą, w pracy opublikowanej w *British Journal of Psychiatry* sugerując, że długoterminowe leczenie litem ma działanie „profilaktyczne”, a więc zapobiega nawrotom chorób afektywnych (Hartigan 1963). W badaniach Hartigana 6 pacjentów z obu grup nie miało nawrotów w trakcie leczenia litem. Rok później podobne obserwacje opisał duński psychiatra Paul Christian Bastrup, obserwując 88 pacjentów z

psychozą maniakalno-depresyjną o częstych zmianach faz w szpitalu psychiatrycznym w Glostrup (Baastrup 1964) Współpracując z Mogensem Schou, badacz ten wykazał w czasie obserwacji dochodzącej do 6 lat, statystycznie istotne zmniejszanie się częstotliwości powtarzania faz w czasie leczenia, a ponadto, w przypadku występowania faz chorobowych nasilenie ich było zdecydowanie mniejsze niż przed leczeniem. Nie zaobserwowano natomiast zależności efektu terapeutycznego ani od wieku osób leczonych, ani od czasu trwania choroby, ani od rodzaju powtarzających się faz chorobowych (Baastrup i Schou 1967).

Głównym wskazaniem do zastosowania profilaktycznego litu jest choroba afektywna dwubiegunowa. Lit stosuje się również dla potencjalizacji leków przeciwdepresyjnych w depresji lekoopornej. Przy podejmowaniu decyzji dotyczącej podawania soli litu w celach profilaktycznych należy uwzględnić nasilenie objawów choroby, ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych oraz jakość systemu wsparcia chorego. Stężenie litu w surowicy w leczeniu profilaktycznym należy utrzymywać w granicach 0,5-0,8 mEq/l, aczkolwiek niektórzy badacze opisywali skuteczną profilaktykę nawet przy stężeniach litu rzędu 0,4 mEq/l. Oprócz okresowych oznaczeń stężenia tego pierwiastka należy w przebiegu profilaktyki co najmniej raz w roku oznaczać stężenie kreatyniny i TSH w surowicy.

Lit wchłania się w przewodzie pokarmowym. Po podaniu doustnym szczyt stężenia litu w surowicy następuje po około 3 godzinach. Okres półtrwania wynosi średnio 20 godzin (10-42 godziny) i rośnie u pacjentów w starszym wieku do wartości 36 godzin i większych, co pozwala stosować lit raz na dobę. Lit nie wiąże się z białkami osocza i wydalany jest niemal wyłącznie przez nerki (95-98%). Głównym czynnikiem determinującym eliminację litu jest klirens nerkowy, który u poszczególnych pacjentów wynosi 8-40 ml/min. Zalecany zakres stężeń litu dla celów profilaktyki nawrotów chorób afektywnych wynosi 0,5-0,8

mmol/l. Wyższe stężenia są wskazane w leczeniu zespołów maniakalnych lub mieszanych. Nie należy jednak przekraczać stężenia 1,2mmol/l.

Przewlekłe zażywanie litu wiąże się z różnymi objawami niepożądanymi.

W pierwszych dwóch tygodniach leczenia u niektórych osób występują nudności, bóle brzucha, luźne stolce oraz uczucie zmęczenia kończyn górnych i dolnych. Objawy te ustępują w trakcie dalszego leczenia. Drżenie rąk występuje u blisko 25% chorych i zmniejsza się zazwyczaj po obniżeniu dawki leku.

Najczęstszym działaniem niepożądanym litu na nerki jest upośledzenie zdolności zagęszczania moczu. Nefrogena moczówka prosta jest wskazaniem do odstawienia litu.

Przyrost masy ciała występuje u około 1/3 pacjentów leczonych litem. Mniej częstsze objawy uboczne w przebiegu leczenia litem to zaburzenia rytmu serca, zmiany skórne oraz hiperkalcemia (około 10%). Niektórzy chorzy skarżą się na bóle i zawroty głowy, senność oraz osłabienie funkcji poznawczych.

Najcięższym powikłaniem litoterapii jest zatrucie litem. Objawy ostrego zatrucia pojawiają przy stężeniu litu w surowicy 1.8 mmol/l i wyższym. Objawom neurologicznym (drżenie, ataksja, wzmożone napięcie mięśniowe) towarzyszą wymioty, biegunka i narastające zaburzenia świadomości. Leczenie powinno obejmować płukanie żołądka cewnikiem o szerokim świetle w związku z gromadzeniem się leku w żołądku. W takim przypadku podanie węgla aktywowanego nie jest skuteczne. Można również zastosować środki pobudzające diurezę osmotyczną, dożylnie wlewy chlorku sodu, a w ciężkich przypadkach dializę otrzewnową lub hemodializę.

Większość leków moczopędnych (np. tiazidy, leki oszczędzające potas oraz diuretyki pętlowe), a także inhibitory syntetazy prostaglandyny (np. indometacyna) może powodować zwiększenie stężenia litu we krwi aż do poziomów toksycznych. Leki moczopędne o

działaniu osmotycznym, inhibitory anhidrazy węglanowej oraz pochodne ksantyny (w tym kofeina) mogą obniżać stężenie litu.

Leki przeciwpsychotyczne podawane łącznie z litem mogą sprzyjać wywoływaniu neurologicznych objawów ubocznych. Interakcja ta nie dotyczy wyłącznie litu i haloperidolu, jak niegdyś uważano. Również stosowanie litu łącznie z lekami przeciwpadaczkowymi (w tym z karbamazepiną) może nasilać objawy neurologiczne. W wypadku znacznych objawów neurotoksycznych uzasadnione jest przerwanie stosowania tych leków. Zwykle jest możliwe ponowne rozpoczęcie ich podawania w mniejszych dawkach. W razie stosowania terapii elektrowstrząsowej u chorego otrzymującego sole litu może dojść do wystąpienia zespołu majaczeniowego. Z tego względu lit należy odstawić na 2 dni przed rozpoczęciem tej terapii. Łączne stosowanie litu i selektywnych inhibitorów wychwyty serotoniny zwiększa ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego.

1.2. BADANIA SKUTECZNOŚCI PROFILAKTYCZNEGO STOSOWANIA LITU W CHOROBIE AFEKTYWNEJ DWUBIEGUNOWEJ

W latach 1970-1973 opublikowano wyniki 8 kontrolowanych badań skuteczności profilaktycznej litu z zastosowaniem placebo wykonanych w Wielkiej Brytanii, Danii oraz Stanach Zjednoczonych. Porównywano przebieg choroby afektywnej w grupie osób, którym zamiast litu podawano placebo z grupą kontynuującą leczenie litem. Jako nawrót choroby definiowano taki stan pacjenta, który wymagał hospitalizacji chorego lub podawania dodatkowych leków przeciwdepresyjnych czy przeciwmaniakalnych. Analiza tych badań, obejmujących niemal 800 pacjentów wykazała, że w grupie osób kontynuujących terapię litem nawroty choroby były istotnie rzadsze (średnio o 30%) niż w grupie z placebo (średnio o 70%) (Schou i Thompsen 1976).

Pierwsze doniesienie polskich badaczy na temat zastosowania oraz profilaktycznego działania soli litu opublikowano w Psychiatrii Polskiej w 1971r. i dotyczyło stosowania węglanu litu od 1967 r. przez psychiatrów z ośrodka warszawskiego u pacjentów Szpitala Nowowiejskiego oraz pacjentów Przyklinicznej Przychodni Zdrowia Psychicznego w Warszawie. Przyjęto wówczas zasadę wprowadzania litu u pacjentów w okresie remisji. Lek podawano systematycznie, bez względu na charakter kolejnej fazy i w razie konieczności kojarzono z lekami przeciwdepresyjnymi lub przeciwmaniakalnymi. W trakcie leczenia kontrolowano poziom elektrolitów, a od stycznia 1970r. dzięki odpowiedniej aparaturze także poziom litu we krwi. Badania te obejmowały 18 pacjentów, którym podawano lit w dawce od 500 do 1250mg na dobę, tak by uzyskać poziom około 0,6 mEq/l w surowicy krwi. Cztery osoby z tej grupy zrezygnowały z leczenia. U wszystkich pacjentów przebieg choroby przed podaniem litu charakteryzował się częstymi nawrotami, a także częstymi hospitalizacjami.

Okres podawania węglanu litu wynosił od 2 do 42 miesięcy. Analiza przebiegu choroby po wprowadzeniu węglanu litu potwierdziła doniesienia zagranicznych badaczy mówiące, że lek ten przyczynia się do zmniejszenia częstości nawrotów choroby, a także skraca je (Krzyżowski i wsp. 1971).

Na początku lat siedemdziesiątych wiodącym ośrodkiem w Polsce, zajmującym się tematyką litu została Klinika Psychiatrii w Poznaniu. W roku 1980 ukazała się praca wykonana w grupie 61 chorych u których stosowano węglan litu średnio przez 5 lat, gdzie zaobserwowano istotne zmniejszenie się liczby nawrotów choroby pod wpływem litu (71%), zmniejszenie o 72% liczby hospitalizacji oraz wystąpienie u 44% pacjentów stanu remisji (Rybakowski i wsp. 1980). Badanie to przeprowadzono przy pomocy metody zwierciadlanego odbicia (mirror image), porównując przebieg choroby w okresie stosowania litu z analogicznym okresem przed rozpoczęciem jego podawania.

Analizę długotrwałej kuracji węglanem litu, trwającej powyżej 10 lat przeprowadzono w grupie 30 chorych w Poradni Przyklinicznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie. Stwierdzono zmniejszenie liczby nawrotów choroby u około 40% pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową po kilku latach skutecznego działania węglanu litu (Beręsewicz 1996).

Podsumowaniem osiągnięć Kliniki Poznańskiej w wieloletniej profilaktyce choroby afektywnej dwubiegunowej węglanem litu było opublikowanie w 2001 roku pracy porównującej efekt profilaktyczny litu w grupie chorych, u których rozpoczęto kurację w latach 70-tych z grupą chorych w której wprowadzono lit w latach 80-tych. Grupy te liczyły odpowiednio 60 i 49 pacjentów. Obserwację czyniono przez 10 lat. Odsetek pacjentów z bardzo dobrą reakcją na lit (bez nawrotów) w obu grupach był podobny (35% w grupie z lat

70' i 27% w grupie z lat 80'), zaś poziom litu w surowicy krwi był nieco większy w pierwszej grupie (Rybakowski i wsp. 2001).

W latach 80-tych i 90-tych ubiegłego wieku spadło zainteresowanie litem w Stanach Zjednoczonych Ameryki, na rzecz leków przeciwpadaczkowych, głównie walproinianu. Próbę renesansu litu jako leku normotymicznego przeprowadzili Geddes i wsp. (2004) dokonując metaanalizy randomizowanych badań z użyciem placebo dla ustalenia skuteczności litu w zapobieganiu nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej. W obserwacji uwzględniono 5 randomizowanych badań z użyciem placebo, co dało w sumie grupę 770 chorych. Badacze potwierdzili większą skuteczność litu w porównaniu z placebo w zapobieganiu wszystkim nawrotom (0,65, 95% CI = 0,50 do 0,84) oraz nawrotom manii (0,62, 95% CI = 0,40 do 0,95). Efekt profilaktyczny litu w zapobieganiu nawrotów depresji był słabszy (0,72, 95% CI = 0,49 do 1,07). Naukowcy udowodnili zatem, że leczenie litem zmniejsza ryzyko nawrotu w chorobie afektywnej dwubiegunowej, choć jego efekt prewencyjny dla epizodów depresyjnych jest nieco słabszy niż w odniesieniu do epizodów maniakałnych.

W 2010 roku na łamach prestiżowego czasopisma Lancet badacze pod kierunkiem Geddesa opublikowali randomizowane badanie dotyczące stosowania litu i walproinianu w zapobieganiu nawrotów u osób z chorobą afektywną dwubiegunową typu I o akronimie BALANCE (Bipolar Affective disorder; Lithium/Anti-Convulsant Evaluation). Badanie prowadzono przez okres 24 miesięcy. Randomizacji poddano 330 pacjentów: 110 osób włączono do grupy otrzymującej lit w monoterapii, 110 - do grupy przyjmującej lit i walproinian, a kolejne 110 - do grupy stosującej walproinian w monoterapii. Badanie ukończyło 87 osób z grupy przyjmującej lit, 89 osób z grupy leczonej litem i walproinianem oraz 87 osób z grupy stosującej walproinian. Wyjściowo badane grupy nie różniły się znamienne pod względem cech demograficznych i klinicznych. Nawrót choroby wystąpił u

54% pacjentów stosujących leczenie skojarzone, u 59% otrzymujących lit i u 69% otrzymujących walproinian. Pacjenci przyjmujący kombinację litu i walproinianu mieli mniejsze ryzyko podjęcia leczenia z powodu epizodu manii. Żaden z uczestników badania nie podjął próby samobójczej. W czasie 24-miesięcznego okresu obserwacji większość chorych (95% z grupy przyjmującej lit, 92% z grupy stosującej walproinian i 100% z grupy poddanej leczeniu obydwoma lekami) zgłaszała występowanie łagodnych działań niepożądanych. Istotnym wnioskiem badania BALANCE było wykazanie wyższości monoterapii litem nad stosowaniem walproinianu w monoterapii (Geddes i wsp. 2010).

Nivoli i wsp. (2010) dokonali metaanalizy dotyczącej długotrwałej profilaktyki litem choroby afektywnej dwubiegunowej. Celem tej pracy był krytyczny przegląd dostępnych danych na temat randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych (RCT) dotyczących długotrwałego leczenia litem. W sześciu RCT opisano 1561 pacjentów dorosłych i dzieci z podtypem I i II choroby afektywnej dwubiegunowej, z których 534 chorych zażywało lit. Wyniki wcześniejszych badań wykazały podobną skuteczność litu zarówno w zapobieganiu nawrotom manii i depresji, natomiast nowsze badania wskazały lit jako bardziej skuteczny niż placebo w zapobieganiu manii i hipomanii, przy słabszym działaniu na epizody depresji. Lit nie wykazywał znaczących różnic w skuteczności w porównaniu z kwasem walproinowym. W zapobieganiu depresji był nieco mniej skuteczny niż lamotrigina i mniej skuteczny niż olanzapina w profilaktyce epizodów maniakalnych i mieszanych. Badacze ci wskazali, że lit powinien nadal pełnić jedną z głównych ról w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej (CHAD). Niezmiernie istotnym elementem klinicznym długoterminowego podawania litu jest jego działanie zapobiegające zachowaniom samobójczym, które w znaczącym stopniu zmniejsza ryzyko śmiertelności pacjentów. Nie stwierdzono istotnego związku między skutecznością profilaktyczną litu w zakresie zapobiegania nawrotom epizodów afektywnych a jego efektem przeciwsuicydalnym (Müller-

Oerlinghausen i wsp. 1992). Wskazana jest zatem profilaktyka za pomocą litu u pacjentów z CHAD, u których istnieje duże ryzyko zachowań samobójczych.

W 2013 roku opublikowano meta-analizę obejmującą 48 randomizowanych badań, które prowadzone były w latach 1968-2013, obejmujące łącznie grupę 6674 pacjentów z rozpoznaniem choroby afektywnej jedno i dwubiegunowej. Pacjenci w badaniach przyjmowali lit zarówno w monoterapii jak i w połączeniu z innymi lekami (leki przeciwdepresyjne, przeciwpadaczkowe oraz neuroleptyki). Wszystkie badania włączone do analizy porównywały leczenie litem z placebo (23 badania) lub innym lekiem. Badanie obejmowało pacjentów różnych narodowości i w różnym wieku, kobiety i mężczyzn. Pod uwagę brano próby samobójcze, samookaleczenia i zgony z innej przyczyny. Meta-analiza wykazała wyższą skuteczność litu niż placebo w zmniejszeniu ryzyka samobójstwa – współczynnik ryzyka = 0,13 oraz zgonów z jakiegokolwiek przyczyny – współczynnik ryzyka = 0,38. Oznacza to, że ryzyko popełnienia samobójstwa jest 8-krotnie mniejsze, a zgonu z jakiegokolwiek przyczyny 3-krotnie mniejsze przy stosowaniu litu. Również w depresji nawracającej przyjmowanie litu wiązało się z mniejszym ryzykiem samobójstwa – współczynnik ryzyka = 0,36 oraz mniejszą liczbą wszystkich zgonów – współczynnik ryzyka = 0,13 w porównaniu z placebo. Lit może wywierać swoje przeciwsamobójcze działanie poprzez zmniejszenie nawrotów zaburzeń nastroju, ale również poprzez zmniejszenie agresji i impulsywności (Cipriani i wsp. 2013).

Po 39 latach od wprowadzenia litu przez Cade'a do współczesnej psychofarmakologii powstało stowarzyszenie ogólnoswiatowe poświęcone zagadnieniom leczenia litem.

IGSLI (International Group for The Study of Lithium Treated Patients) zostało założone w 1988 przez Mogensa Schou (Dania), Bruno Müller-Oerlinghausena (Niemcy) i Paula Grofa (Kanada). Głównym celem grupy były badania nad zastosowaniem litu i jego mechanizmu działania wykonywane wspólnie przez badaczy z wielu ośrodków. W przeciągu paru lat

IGSLI zasiliło wiele ośrodków europejskich w tym Klinika Psychiatrii Dorosłych w Poznaniu. Ośrodki IGSLI posiadają długie i bogate doświadczenie w długotrwałym leczeniu litem pacjentów z zaburzeniami afektywnymi.

W 2002 roku grupa została zarejestrowana jako stowarzyszenie. Grupa spotyka się raz w roku na konferencji badawczej aby planować i omawiać projekty oraz przygotowywać publikacje. Konferencjom tym towarzyszą seminaria i wykłady. Do głównych osiągnięć Międzynarodowej Grupy Badań nad Litem należy wykazanie wpływu litu na obniżenie umieralności i zapobieganie zachowaniom samobójczym.

W 2005 roku w Poznaniu odbyło się spotkanie tejże grupy badaczy, w którym uczestniczył Morgens Schou. W roku bieżącym konferencja IGSLI odbyła się w Dreźnie, a kolejne spotkanie jest planowane na 2014 rok ponownie w Poznaniu.

Najnowsze badanie grupy IGSLI dotyczyło skuteczności i stabilności długotrwałego leczenia litem na podstawie prospektywnej, wieloośrodkowej obserwacji pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową w leczeniu ambulatoryjnym. U wszystkich chorych wykonano kompleksowe badania psychiatryczne, które obejmowały wykorzystanie standardowych skal oceny, jak również oceny przebiegu klinicznego opartego na indeksie chorobowości Morbidity Index (MI). 346 pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową I lub II typu obserwowano średnio przez 10 lat. Indeks chorobowości pozostał stabilny przez cały okres badania. W tym czasie MI wyniósł 0,125 w 1 roku i 0,110 w 20 roku. MI nie wiązał się z czasem trwania leczenia litem, liczbą i częstotliwością epizodów afektywnych przed leczeniem, lub późniejszym rozpoczęciem leczenia litem. Badanie to sugeruje, że długotrwała reakcja na leczenie podtrzymujące litem pozostaje stabilna przez cały okres leczenia.

1.3. CZYNNIKI KLINICZNE SKUTECZNOŚCI PROFILAKTYCZNEGO STOSOWANIA LITU W CHOROBY AFEKTYWNEJ DWUBIEGUNOWEJ

W 1999 roku kanadyjski psychiatra Paul Grof wprowadził pojęcie „excellent lithium responders” (ER) dla pacjentów wykazujących znakomitą reakcję na lit. U chorych takich nie dochodzi do nawrotów choroby w ciągu 10 lat i więcej stosowania litu. Dotyczy to 1/3 leczonych chorych, u których stwierdza się klasyczną formę choroby przebiegającą z umiarkowaną częstością epizodów i bezobjawowymi okresami remisji między epizodami (Grof 2010). Do najważniejszych cech warunkujących przynależność do tego podtypu choroby należy epizodyczny jej przebieg, w którym po epizodach manii i depresji następuje czas remisji. Podczas stanu remisji pacjenci powracają do funkcjonowania przedchorobowego. Funkcjonowanie ich w życiu codziennym jest pozbawione jakichkolwiek objawów afektywnych. Wg Grofa obciążony wywiad rodzinny epizodycznymi zaburzeniami nastroju i brak współwystępowania innych zaburzeń psychicznych zwiększa prawdopodobieństwo udanej profilaktyki litem. Rybakowski i wsp. (2001) na grupie 109 pacjentów zażywających lit dłużej niż 10 lat wykazali, że kryteria ER spełniało około 30% chorych w leczeniu długoterminowym.

Uważa się, że pacjenci z bardzo dobrą reakcją na lit tworzą swoisty endofenotyp choroby afektywnej dwubiegunowej. Dobrą reakcją na lit warunkują polimorfizmy genów uczestniczące w sygnalizacji wewnątrzkomórkowej, neuroprzebieżnictwie oraz zawiadujące układem neuroprotekcji.

Powtarzające się epizody afektywne mogą powodować gorszą reakcję na działanie litu lub jej brak reakcji (Post i wsp. 1986). Słabszą reakcją na profilaktykę litem odnotowano u pacjentów z wieloma fazami chorobowymi i wczesnym zachorowaniem (Maj i wsp. 1990)

oraz u osób z więcej niż trzema epizodami maniakalnymi przed wprowadzeniem litu (Gelenberg i wsp. 1989). Niektórzy badacze sugerują również, że przerywanie leczenia profilaktycznego litem powoduje lekooporność (Tondo i wsp. 1997, Coryell i wsp. 1998).

Franchini i wsp. (1999) wykazali w grupie 270 pacjentów, że rozpoczęcie leczenia litem w ciągu pierwszych dziesięciu lat choroby prognozuje lepsze wyniki niż profilaktyka rozpoczęta później, zarówno w depresji nawracającej jak i pacjentów z CHAD. Potwierdziły to badania Ketter i wsp. (2006) przeprowadzone w grupie 431 osób którzy dołączali olanzapinę i lit na różnym etapie choroby afektywnej, udowadniając ich większą skuteczność przy wczesnej postaci CHAD.

Kleindienst i wsp. (2005) wskazali na przykładzie 42 badań klinicznych 5 czynników odpowiedzialnych za reakcję na profilaktyczne zażywanie litu. Odpowiedź pozytywną na lit wykazują osoby ze wzorem incydentów afektywnych: mania – depresja oraz z późnym wiekiem zachorowania. Osoby wielokrotnie hospitalizowane, z utrzymującymi się ciągle zaburzeniami oraz wzorem incydentów afektywnych depresja – mania reagują słabo na profilaktykę litem. Autorzy opisali również występowanie sześciu innych czynników mających wpływ na reakcję na lit: izolowane epizody, wystąpienie chociaż jednej fazy choroby z objawami psychotycznymi, wysoką częstotliwość epizodów afektywnych, długą przerwę między pierwszym i kolejnym epizodem, symptomy osiowe depresji oraz współwystępowanie zaburzeń osobowości. Wcześniejsze badania wyraźnie przewidują pozytywny wpływ profilaktycznego podawania litu w odróżnieniu od obecnych obrazów klinicznych. Wyniki są spójne i jednoznaczne, w szczególności odnoszące się do ilości epizodów chorobowych jak i częstotliwości hospitalizacji. Mniejsza liczba epizodów chorobowych świadczy o pozytywnym wpływie litu na stan pacjenta. Czynniki prognostyczne świadczące o chorobie nie są już tak jednoznaczne. Opracowanie jednej zmiennej okazuje się

zbyt trudne. Istotne jest zatem branie pod uwagę innych czynników biologicznych, psychospołecznych oraz genetycznych.

Najnowsze badanie wykonane w ośrodku poznańskim wykazało pozytywną korelację pomiędzy temperamentem afektywnym hipertymicznym a skutecznością profilaktycznego stosowania litu, oraz korelację negatywną z temperamentem cyklotymicznym, depresyjnym i lękowym. Badania przeprowadzono w grupie 71 pacjentów używając do oceny temperamentu afektywnego polską wersję skali TEMPS-A pozwalającą na ocenę pięciu wymiarów temperamentu afektywnego: depresyjnego, cyklotymicznego, hipertymicznego, drażliwego i lękowego (Rybakowski i wsp. 2013).

Skala ta uprzednio została zweryfikowana w populacji polskiej (Borkowska i wsp. 2010).

Badania cech osobowości związanych ze skutecznością stosowania litu wskazują, że obok stwierdzonej uprzednio osobowości hipertymicznej taką właściwością jest również brak dezorganizacji poznawczej, mierzonej skalą schizotypii O-LIFE (Demińska-Krajewska i wsp. 2012).

Wcześniejsze badania Schurchofa i wsp. (2005) ukazały osobowość schizotypową jako możliwy pośredni fenotyp zarówno schizofrenii jak i choroby afektywnej dwubiegunowej. Szczególnie wymiar dezorganizacji poznawczej jest elementem związanym najbardziej z psychotycznością, zwiększając tym samym ryzyko wystąpienia schizofrenii oraz choroby afektywnej dwubiegunowej z objawami psychotycznymi.

1.4. CZYNNIKI BIOLOGICZNE I GENETYCZNE PROFILAKTYCZNEGO

DZIAŁANIA LITU

W latach siedemdziesiątych rozpoczęto pierwsze badania nad mechanizmem działania litu (Haas i wsp. 1975) po raz pierwszy opisali na przykładzie erythrocytu model wydalania litu z krwinki czerwonej za pomocą tzw. przeciwtransportu lit-sód (PLS). Rybakowski i wsp. (1974, 1976) wykazali, że PLS jest głównym czynnikiem determinującym stopień akumulacji litu w erythrocytach, zaś osłabienie mechanizmu PLS występuje w chorobach afektywnych. Badania wykonane m.in. przez autorów polskich wskazują na stymulujący wpływ litu na aktywność enzymu adenozyntrifosfatazy sodowo-potasowej (ATP-azy), którego czynność w chorobie afektywnej dwubiegunowej jest prawdopodobnie zaburzona (Rybakowski i wsp. 1983, Rybakowski i Lehmann 1994). W ostatnich latach zwrócono uwagę na występowanie zwiększonego poziomu sodu w komórkach u pacjentów w trakcie epizodów afektywnych i jego normalizację u tych pacjentów w eutymii. Badania Huanga i wsp. (2007) wykazały, że lit może redukować i stabilizować poziom sodu wewnątrzkomórkowego u pacjentów z CHAD.

Z licznych badań wynika, że pobieranie litu w dawkach terapeutycznych pobudza przewodnictwo serotonergiczne. Wpływa on na wzrost syntezy tego neuroprzekaźnika. Ponadto, długoletnie leczenie litem zmniejsza u chorych skłonność do wzmożonej impulsywności, zachowań agresywnych i samobójczych (co może wynikać z osłabienia neuroprzekaźnictwa serotonergicznego u tych chorych) i jest dowodem pośrednim na działanie litu pobudzające przewodnictwo serotonergiczne przez lit (Muller-Oerlinghausen 1985). Badania neurobiologiczne wykazały hamujący wpływ litu na receptor 5HT_{2A}

(Kitamura i wsp. 2002) oraz selektywną modyfikację receptora 5HT_{2A/2C} (Basselin i wsp. 2005) i 5HT_{1B} (Massot i wsp. 1999).

Badania neurobiologiczne wskazują, że lit może powodować zmiany konformacyjne receptorów dopaminergicznych typu D₂ (Kameda i wsp. 2001). Carli i wsp. (1994) wykazali, że tzw. „down-regulation” przekaźnictwa poprzez receptory D₂ związane z fosfolipazą A₂ prawdopodobnie ma znaczenie dla dobrej skuteczności litu u pacjentów z CHAD.

W badaniach eksperymentalnych stwierdzono, że lit zwiększa inaktywację noradrenaliny (NA) i zmniejsza dostępność tego neuroprzekaźnika na synapsach noradrenergicznych (Sastre i wsp. 2005). Ozerdem i wsp. (2004) w badaniu klinicznym stwierdzili wpływ litu na stężenie NA w surowicy oraz czynność receptorów noradrenergicznych alfa₂. Efekty te mogą mieć związek z farmakologicznym działaniem litu w CHAD.

Badania pośmiertne pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową wykazały wzrost poziomu kwasu glutaminowego w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) (Lan i wsp. 2008). W badaniach spektroskopii rezonansu magnetycznego osób zdrowych, zażywających lit wykazano obustronne zmniejszenie poziomu glutaminy i kwasu glutaminowego w zwojach podstawy (Shibuya-Tayoshi i wsp. 2008). Przyczyną tego może być blokowanie receptorów NMDA (N-metylo-D-asparaginan) (Basselin i wsp. 2006), AMPA (kwas *a*-amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazo-propionowy) (Du i wsp. 2004, Gould i wsp. 2008) i kainowych (Shaltiel i wsp. 2008) Ponadto lit hamuje indukowane kwasem glutaminowym zmniejszenie fosforylacji CREB (cAMP response element-binding protein) poprzez zmniejszenie aktywności fosfatazy 1 i zwiększenie aktywności białka MEK (miogen extracellular kinase) (Kopnisky i wsp. 2003).

Spektroskopia MR mózgów wykonana pośmiertnie u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową wykazała zwiększenie poziomu GABA (kwas gamma-aminomasłowy) w korze przedczołowej u pacjentów przewlekłe zażywających lit (Lan i wsp. 2008). Duffy i wsp. (2000) nie wykazali asocjacji pomiędzy genami układu GABA-ergicznego a profilaktycznym zażywaniem litu.

Wpływ litu na przekąźnictwo wewnątrzkomórkowe wydaje się być bardzo ważnym mechanizmem jego działania normotymicznego. Modyfikując sygnały wewnątrzkomórkowe poprzez działanie na układy wtórnych przekąźników: cykazy adenyłowej oraz układu fosfatydyloinozytolu (PI) lit mógłby stabilizować procesy wewnątrzkomórkowe stymulowane przez neuroprzekąźniki synaptyczne.

Lit zmniejszając ilość acetylocholinę w szczelinie synaptycznej utrudnia rozpoczęcie przemian cyklu, którego efektem końcowym jest powstanie 1,4,5- trifosforanu inozytolu (IP3) i diacyloglicerolu (DAG). IP3 powoduje otwarcie kanałów wapniowych, którego podwyższony poziom stwierdzono u pacjentów z CHAD, natomiast DAG aktywuje kinazę białkową C (PKC), która fosforyluje wiele białek docelowych, pełniąc funkcję m.in kontroli podziału i proliferacji komórki. Lit redukuje także istotny dla działania PKC substrat MARCKS (myristolatedalanine-rich C kinase substrate). W następstwie takiego działania dochodzić może do wzrostu stymulacji neuronów (Manji i Chen 2002). Lit ponadto hamuje enzym monofosfatazę inozytolu (IMP), który katalizuje rozkład monofosforanu inozytolu do wolnego alkoholu. Hamowanie przez lit monofosforanu inozytolu powoduje wzrost jego stężenia w komórce kosztem wolnego inozytolu, potrzebnego do resyntezy fosfatydyloinozytolu (PI). W ten sposób jony litu uniemożliwiają syntezę cząsteczek IP3 i DAG (Berridge i wsp. 1989). Uważa się, że nadmierna czynność kaskady fosfoinozytolowej może mieć znaczenie patogenetyczne w rozwoju choroby afektywnej dwubiegunowej (Williams i wsp. 2002, Baum i wsp. 2008).

Przewlekłe leczenie litem indukuje akumulację beta-kateniny odgrywającą zasadniczą rolę w zachodzącym pod wpływem kadheryny mocowaniu i organizacji cytoszkieletu oraz bierze udział w regulacji ekspresji genów jako mediator szlaku sygnalizacji Wnt. Lit obniża również poziom 3'-5'-cyklicznego adenozynomonofosforanu (cAMP), hamuje cyklazę adenylową (CA) oraz kinazę białkową A (PKA), modulując w ten sposób aktywność białka CREB (cAMP response element-binding). Za pomocą CREB dochodzi na poziomie transkrypcji genowej do regulacji syntezy czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego (BDNF – brain derived neurotrophic factor). Udowodniono także, że przewlekłe zażywanie litu reguluje transkrypcję genów CREB (Böer i wsp. 2008). Transkrypcja ta jest możliwa między innymi przy współudziale koaktywatora TORC (transducer of regulated CREB activity) (Böer i wsp. 2007). Wiadomo również, że zarówno CREB jak i BDNF regulują procesy apoptozy i mają możliwość zwiększania przeżycia neuronów (Bonni i wsp. 1999).

U podstaw neuroprotekcijnego wpływu litu na ośrodkowy układ nerwowy leży prawdopodobnie jego działanie na procesy związane z sygnalizacją wewnątrzkomórkową, takie jak układ fosfatydyloinozytolu, aktywność kinazy białkowej C, kinazy syntetazy glikogenu 3 beta, białka bcl-2 oraz działanie wzmagające ekspresję czynnika BDNF, głównej neurotrofiny w ośrodkowym układzie nerwowym. Profilaktyczne działanie litu w tym zakresie polega na zwiększeniu ekspresji w OUN czynników neuroprotekcyjnych: białka bcl-2 (B-cell lymphoma/leukemia-2), czynnika BAG-1, neurotrofowego czynnika pochodzenia mózgowego i jego receptora oraz zmniejszeniu ekspresji proapoptotycznych białek p53 i bax (Cui i wsp. 2007; Daneshmand 2009). Lit hamuje aktywność kinazy syntetazy glikogenu (GSK-3 β) oraz szlak apoptotyczny kaspazy-3 (Li i El-Mallakh, 2000). Stymuluje on również neurogenezę skutkującą wzrostem objętości istoty szarej u osób długotrwale przyjmujących sole litu (Lai i wsp. 2006; Pardo i wsp. 2003; Philips i wsp. 2008; Sassi 2002).

Badania neuroobrazowe wykazały wpływ leczenia solami litu na poszczególne struktury mózgu. Obserwacje w tym kierunku zapoczątkowali Moore i wsp. (2000), którzy na łamach czasopisma Lancet opublikowali artykuł o możliwości zwiększenia gęstości istoty szarej mózgu u osób przyjmujących lit. Głównymi strukturami, gdzie obserwowano ten efekt były hipokamp i kora przedczołowa, w tym okolica przedniego zakrętu obręczy. W 2009 roku ci sami autorzy opublikowali pracę potwierdzającą ten efekt u pacjentów z CHAD leczonych węglanem litu. Pozytywne obserwacje dotyczyły pacjentów zarówno przewlekle przyjmujących lit, jak i już po 4 tygodniach stosowania tego leku. Obserwacje istoty szarej kory przedczołowej wykazały również zwiększenie jej gęstości u pacjentów leczonych litem z powodu CHAD, zwłaszcza w okolicy prawej przedniego zakrętu obręczy (Moore i wsp.,2009).

Kolejne obserwacje dotyczące struktur mózgu u pacjentów leczonych litem w porównaniu z osobami zdrowymi przeprowadzono przy pomocy metod morfometrycznych. Badania te wykazały, że lit spowodował znaczny wzrost istoty szarej w okolicy lewej i prawej grzbietowo-bocznej kory przedczołowej oraz okolicy lewego przedniego zakrętu obręczy (Monkul i wsp. 2007). Również kanadyjscy badacze wykazali wzrost objętości hipokampa u pacjentów leczonych litem zarówno krótko- (do 8 tygodni) jak i długoterminowo (2-4 lata) (Yucel i wsp. 2008). Podobne badanie, przeprowadzone za pomocą metody trójwymiarowego odwzorowania hipokampa wykazało, że całkowita objętość tej struktury mózgu u pacjentów leczonych litem jest większa niż u chorych na CHAD nie leczonych litem i u zdrowych. Dotyczyło to szczególnie okolicy prawej hipokampa (Bearden i wsp.,2008).

W 2010 roku opublikowano dwa doniesienia porównujące działanie litu i leków przeciwpadaczkowych oraz przeciwpsychotycznych pod względem ich wpływu na objętość istoty szarej mózgu. Efektem tych obserwacji było stwierdzenie efektu neuroprotekcijnego jedynie u pacjentów przyjmujących lit (Lyoo i wsp. 2010 , Germana i wsp. 2010).

W 2013r badacze grupy IGSLI opublikowali wyniki badania, które potwierdzają wcześniejsze doniesienia o neuroprotekcynym działaniu węgla litu. W badaniu tym obserwowano pacjentów z CHAD w trzech grupach – leczonych litem co najmniej 2 lata (37osób), przyjmujących lit krócej niż 3 miesiące w ciągu dwóch lat leczenia (19 osób) oraz grupa kontrolna, która nie przyjmowała litu (50 osób). W grupie badanej dokonano pomiarów objętości hipokampa zarówno przed badaniem, jak i po okresie obserwacji. Wykazano istnienie korelacji pomiędzy przyjmowaniem litu a objętością hipokampa i wydaje się być ona niezależna od czasu przyjmowania leku. Korzystny efekt na te struktury mózgu wykazano również u osób leczonych litem, u których występowały epizody chorobowe (Hajek i wsp. 2013).

Uważa się także, że możliwe jest działanie litu na poziomie genetyczno-molekularnym m.in. poprzez nasilenie przez jony litu wiązania białka aktywującego-1 (AP-1), jednego z najważniejszych czynników transkrypcyjnych, do miejsca jego wiązania z DNA (Brandish i wsp., 2005). Wykazano również wpływ jonów litu na selektywną ekspresję poszczególnych podjednostek białek G oraz izoenzymów S-transferazy glutationowej, a także genów dla innych białek zmienionych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (Lenox i Wang, 2003). Lit reguluje także długość życia komórek na poziomie DNA, modulując metylację histonów i strukturę chromatyny (McColl i wsp., 2008).

Ostatnie badania wskazują, iż lit może również przeciwdziałać stresowi oksydacyjnemu (stanowi zaburzenia równowagi między procesami pro oksydacyjnymi i obroną antyoksydacyjną) pełniącemu prawdopodobnie istotną rolę w patogenezie i przebiegu ChAD (Machado-Vieira i wsp., 2007).

W 1980 roku angielscy badacze wykazali, że lit w stężeniu 5-30 mmol/l hamuje replikację wirusa opryszczki. Mechanizm działania polega tu prawdopodobnie na blokowaniu przez lit syntezy wirusowego DNA lub konkurencji z jonami magnezu katalizującymi reakcje

enzymatyczne wirusa (Skinner i wsp. 1980). Rybakowski i Amsterdam (1991) wykazali zmniejszenie się występowania opryszczki wargowej u pacjentów z CHAD leczonych profilaktycznie litem. Efekt przeciwwirusowy litu obserwowano również na przykładzie infekcji grypopodobnych (Amsterdam i wsp. 1998). Działanie to polega między innymi na bezpośrednim hamowaniu replikacji DNA wirusa (Ziaie i wsp. 1994). Długotrwałe zażywanie litu zwiększa liczbę neutrofilii, limfocytów T (CD4) i B oraz komórek NK. Taki efekt występuje zwłaszcza u chorych pobierających lit przynajmniej przez 2 lata (Rybakowski i wsp. 1993). Lit powoduje również osłabienie aktywności białek ostrej fazy, powodując normalizację ich stężeń. Moduluje sekrecję cytokin pro- i przeciwzapalnych między innymi zmniejszając wydzielanie interleukiny-1 i 6 oraz zwiększając sekrecję interleukiny-10. Regulacja osi: układ limbiczny-podwzgórze-przysadka-nadnercza może być odpowiedzialna za efekt profilaktyczny litu (Służewska i wsp. 1997).

Badania molekularno-genetyczne wykazały związek między skutecznością profilaktycznego leczenia litem, a genem hydroksylazy tryptofanu (TPH) (Serretti i wsp. 1999) oraz genem transportera serotoniny (5HTT). Osoby posiadające allel s polimorfizmu 5HTT_{PR}L wykazywały gorszą reakcję na lit (Serretti i wsp. 2001, Rybakowski i wsp. 2005). W układzie dopaminergicznym badania ośrodka poznańskiego wykazały związek polimorfizmu receptora dopaminergicznego D₁ (48A/G) z wynikami leczenia litem (Rybakowski i wsp. 2009). Pośrednim dowodem wpływu litu na układ dopaminergiczny jest wykazanie asocjacji między polimorfizmem Val/Met genu COMT (enzym odpowiedzialny za rozkład dopaminy w korze przedczołowej) a skutecznością profilaktycznego działania węglanu litu. Wyniki badań ośrodka poznańskiego wykazały znaczące różnice w występowaniu genotypów genu COMT między pacjentami z chorobą afektywną dwubiegunową leczonych litem a grupą kontrolną. Posiadanie przez pacjentów genotypu Met/Met wiązało się z gorszą skutecznością profilaktycznego leczenia litem (Permoda-Osip i

wsp. 2008). Genotyp Met/Met występuje istotnie częściej w CHAD z szybką zmianą faz, w której skuteczność litu jest słabsza (Kirov i wsp. 1998).

W układzie wtórnych przekaźników wykazano, że polimorfizm dwunukleotydowych powtórzeń CA w genie kodującym gamma 1 izoformę fosfolipazy C (enzymu, który rozkłada fosfatydyloinozytol do trifosforanu inozytolu) może być związany z podatnością na wystąpienie podtypu choroby afektywnej dwubiegunowej z bardzo dobrą reakcją na lit (Turecki i wsp. 1998). W grupie pacjentów częściej niż w grupie kontrolnej występowały allele z większą liczbą powtórzeń CA (Turecki i wsp. 1998, Lovlie i wsp. 2001).

Ośrodek poznański wykazał również związek polimorfizmu genu kodującego czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego (BDNF –brain derived neurotrophic factor) z długotrwałą profilaktyką litem. Genotyp Val/Met i allel Met występowały istotnie częściej u pacjentów z bardzo dobrą reakcją na leczenie litem niż w grupach z gorszą reakcją (Rybakowski i wsp. 2005). Podobnie grupa włoskich naukowców w 2005r. znalazła związek między profilaktycznym działaniem litu, a polimorfizmem genu kodującego GSK3 (Benedetti i wsp. 2005), jednak w polskich badaniach nie potwierdzono takiej zależności (Szczepankiewicz i wsp. 2006).

Ośrodek poznański wykazał jako pierwszy związek polimorfizmu genu FYN z predyspozycją do CHAD (Szczepankiewicz i wsp. 2009a) oraz jego związek z profilaktyczną skutecznością litu (Szczepankiewicz i wsp. 2009b). Produkt genu FYN ma znaczenie w interakcji pomiędzy BDNF i receptorem NMDA (Szczepankiewicz i wsp. 2009).

W odniesieniu do endofenotypu choroby afektywnej dwubiegunowej ośrodek poznański jako pierwszy na świecie ocenił i porównał pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi zażywającymi profilaktycznie węglan litu oraz ich potomstwo. Grupę poddano ocenie neuropsychologicznej a także badaniom trzech genów kandydujących.

Stwierdzono istotną różnicę w zakresie funkcji poznawczych u dzieci pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową, w zależności od reakcji rodzica na lit. Potomstwo pacjentów ze słabą skutecznością profilaktyczną litu osiągnęło lepsze wyniki w porównaniu z grupą dzieci rodziców z bardzo dobrą reakcją na lit. Wynik ten jest interesujący w świetle tego, że u chorych rodziców stwierdzono zależność odwrotną tzn. lepsze wyniki testów poznawczych u osób z lepszą skutecznością profilaktyczną litu. Stwierdzono również, że prawdopodobnie istnieją istotne różnice w rozkładzie genotypów polimorfizmów Val/Met genu COMT, 5-HTTLPR genu transportera serotoniny i Val/Met genu BDNF między pacjentami o różnej skuteczności profilaktycznej węglańku litu, a ich potomstwem (Permoda-Osip i Rybakowski 2006).

Najnowsze badanie naszego ośrodka w grupie 101 pacjentów wykazały asocjacje pomiędzy reakcją na profilaktyczne zażywanie litu a polimorfizmem genów 5HTT, DRD1, COMT, BDNF i FYN (Rybakowski i wsp. 2012).

Badacze japońscy wykazali istotną statystycznie korelację pomiędzy dobrą reakcją na lit a polimorfizmem genu XBP1 (X-box Binding protein 1) i miejscem złamań (break point cluster region – BCR) na chromosomie 22q11 (Masui i wsp. 2006, 2008). Również na chromosomie 22 zlokalizowany jest gen CACNG2 (Ca² Gamma Subunit of Voltage-gated Calcium Channel) wykazujący zależność z reakcją na lit (Silberberg i wsp. 2008).

W najnowszej pracy ośrodka poznańskiego, w grupie 115 pacjentów z CHAD badano związek polimorfizmów genów odpowiedzialnych za rytmy dobowe, CLOCK (circadian locomotor output cycle kaput), ARNTL (aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like), TIM (timeless circadian clock) i PER 3 (period circadian clock 3) z reakcją na profilaktyczne stosowanie litu. Wykazano związek z reakcją na lit dla sześciu haplotypów genu SNP, trzech ARNTL, dwóch SNP i jednego z haplotypów bloku genu TIM. Postuluje się, że związek może wynikać z roli, jaką odgrywają te geny w regulacji rytmów

biologicznych oraz w zwiększaniu predyspozycji do zachorowania na CHAD (Rybakowski i wsp.2013).

Z uwagi na duży udział czynników genetycznych zarówno w samym dziedziczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej, jak i różnej reakcji na działanie leków w tym węglanu litu powstało konsorcjum zajmujące się szeroko pojętą farmakogenetyką litu. Consortium on Lithium Genetics (ConLiGen) powstało w 2008r. z inicjatywy Międzynarodowej Grupy Badań nad Litem (IGSLI) oraz Narodowego Instytutu Zdrowia Psychicznego (National Institute of Mental Health – NIMH) w USA. Celem powstania konsorcjum jest wykonanie w dużej grupie pacjentów otrzymujących lit w celach profilaktycznych (około 2000 osób) badania typu GWAS (*genome-wide association study*). Badania te polegają na skanowaniu bardzo dużej ilości znanych polimorfizmów genetycznych (obecnie dostępne chipy zawierają sondy dla około 1 mln polimorfizmów) w genomach osób otrzymujących lit i wykazanie ich związku ze skutecznością działania litu, mierzoną za pomocą skali ALDA (Schulze i wsp. 2010). W ostatnich latach neuropsychologiczne badania GWAS wskazują na rolę genu receptora glutaminergicznego AMPA (GRIA2) i genu ACCN1 (amiloride-sensitive cation channel 1 neuronal) w skuteczności działania litu (Perlis i wsp. 2009, Squassina i wsp. 2011). Wstępne wyniki badania konsorcjum ConLiGen wskazują na możliwy udział genu transportera dwuwęglanu sodu SLC4A10 (sodium bicarbonate transporter) jako czynnika skuteczności profilaktyki węglanem litu (Schulze i wsp. 2012).

2. CEL PRACY I HIPOTEZY BADAWCZE

1. Pierwszym celem badania była ogólna ocena skuteczności litu w badanej grupie pacjentów otrzymujących lek długoterminowo za pomocą skali 3 kategorii oraz skali Alda.

Weryfikowana hipoteza badawcza zakłada, że u około 1/3 pacjentów z CHAD lit całkowicie lub niemal całkowicie zapobiega nawrotom.

2. Drugim celem badania było określenie czynników wpływających na skuteczność profilaktycznego zażywania litu w badanej grupie pacjentów.

Niektóre dane z piśmiennictwa wskazują, że lepszy profilaktyczny efekt litu następuje u chorych, u których:

- choroba rozpoczęła się epizodem manii
- początek choroby nastąpił w relatywnie starszym wieku
- wystąpiło mniej epizodów chorobowych przed wprowadzeniem litu
- choroba afektywna dwubiegunowa występuje w rodzinie
- nie występują zaburzenia lękowe
- nie występuje uzależnienie od alkoholu

W niniejszej pracy dokonano weryfikacji tych hipotez, jak również podjęto próbę ustalenia innych czynników.

3. METODYKA BADAŃ

3.1. BADANI PACJENCI

W badanej grupie znajdowało się 111 pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową (zgodnie z kryterium ICD-10 i DSM-IV) leczonych w Poradni Przyklinicznej Kliniki Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. W grupie tej było 76 kobiet i 35 mężczyzn. Średni wiek wynosił 61 lat, (odchylenie standardowe SD=11 lat, rozpiętość 34-85 lat). Czas leczenia węglanem litu wynosił 18 ± 9 lat, rozpiętość 5-39 lat. Stężenie litu w surowicy krwi u tych pacjentów utrzymywało się pomiędzy 0,5-0,8 mmol/l.

W przedziale od 5 do 10 lat zażywania litu znalazło się 23 pacjentów (18 kobiet, 5 mężczyzn). 54 chorych pobierało lit w przedziale 11-20 lat (36 kobiet, 18 mężczyzn). Powyżej 20 lat profilaktycznego zażywania litu znalazło się 34 chorych w tym 22 kobiety i 12 mężczyzn.

Tabela 1: Wiek pacjentów oraz długość stosowania litu w grupie mężczyzn i kobiet

	Liczebność (n=111)	Kobiety (n=76)	Mężczyźni (n=35)
Wiek (średnia±SD)	61±11 (34-85)	62,5±11 (34-85)	57±10,5 (35-78)
Długość stosowania litu (średnia±SD)	18±9 (5-39)	18±9 (5-39)	19±9 (5-38)
5-10 lat	23 (20,7%)	18 (23,6%)	5 (14,3%)
11-20 lat	54 (48,7%)	36 (47,5%)	18 (51,4%)
>20 lat	34 (30,6%)	22 (28,9%)	12 (34,3%)

3.2. SKALE OCENY SKUTECZNOŚCI PROFILAKTYKI LITEM

3.2.1. SKALA TRZECH KATEGORII

Skala 3 kategorii polega na kwalifikacji pacjentów do grup, w zależności od skuteczności profilaktycznego działania węglanu litu:

1. ER (excellent lithium responders) - pacjenci z bardzo dobrą reakcją na leczenie węglanem litu (nie mający epizodów afektywnych w trakcie pobierania litu).
2. PR (partial lithium responders) - pacjenci z częściową reakcją na leczenie litem (redukcja o 50% epizodów afektywnych w trakcie pobierania litu w porównaniu z liczbą epizodów przed pobieraniem węglanu litu).
3. NR (lithium non-responders) - pacjenci ze słabą skutecznością lub jej brakiem na leczenie litem (redukcja epizodów afektywnych $< 50\%$ w trakcie pobierania litu w porównaniu z liczbą epizodów przed pobieraniem węglanu litu).

3.2.2. SKALA ALDA

Ocenę skuteczności profilaktycznego leczenia litem wykonywano również przy pomocy 10 punktowej skali opracowanej przez Grofa i wsp. (2002) znanej również jako skala Alda. Współpracownik Grofa, Martin Alda, współautor pracy przyczynił się w istotny sposób do jej skonstruowania. Reakcja na leczenie oceniana była również w kontekście częstości epizodów afektywnych przed leczeniem litem, czasu trwania leczenia, terapeutycznego poziomu litu w surowicy krwi oraz stosowania innych leków (nasennych, przeciwdepresyjnych, antypsychotycznych) w trakcie terapii litem.

Skala Alda mierzy skuteczność profilaktycznego zażywania litu w skali dziesięciopunktowej. Analiza przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej u danego pacjenta opiera się na dwóch kryteriach A i B, których to różnica oddaje ostateczną ocenę stanu klinicznego w przebiegu zażywania litu. Kryterium A ocenia w skali od 0 do 10 asocjacje pomiędzy leczeniem a reakcją kliniczną:

10= Całkowita reakcja na leczenie, bez nawrotów choroby, bez objawów rezydualnych

9= Bardzo dobra reakcja na leczenie, bez nawrotów choroby, ale pacjent może wykazywać minimalne objawy rezydualne (przemijający lęk, zaburzenia snu, dysforia, poirytowanie) nie wymagające żadnej interwencji

8= Bardzo dobra reakcja na leczenie. Aktywność choroby zredukowana więcej niż 90%

7= Dobra reakcja na leczenie. Aktywność choroby zredukowana o 80-90%

6= Dobra reakcja na leczenie. Redukcja w aktywności choroby o 65-80%

5= Umiarkowana reakcja na leczenie. Redukcja w aktywności choroby o 50-65%

4= Umiarkowana poprawa. Redukcja w aktywności choroby o 35-50%

3= Lekka poprawa. Redukcja w aktywności choroby o 20-35%

2= Lekka poprawa. Redukcja w aktywności choroby o 10-20%

1= Znikoma poprawa. Redukcja w aktywności choroby o 0-10%

0= Bez zmian lub pogorszenie

Kryterium B obejmuje 5 podskal od B₁ do B₅, z których każda oceniana jest w skali punktowej od 0 do 2:

B₁: Liczba epizodów przed leczeniem

0= 4 lub więcej epizodów

1= 2 lub trzy epizody

2= 1 epizod

B₂: Częstotliwość epizodów przed leczeniem

0= przeciętnie wysoka, łącznie z rapid cycling

1= niska, spontaniczne remisje trwające przeciętnie 3 lub więcej lat

2= wystąpienie tylko 1 epizodu, ryzyko nawrotu nieustalone

B₃: Trwanie leczenia

0= 2 lub więcej lat

1= 1-2 lata

0= mniej niż 1 rok

B₄: Stosowanie się do leczenia w okresie stabilności stanu psychicznego.

0= Doskonała, np. udokumentowany poziom leku w jego terapeutycznym zakresie

1= Dobra, więcej niż 80% poziomu terapeutycznego leku

2= Słaba, wielokrotne przerywanie leczenia, mniej niż 80% poziomu terapeutycznego leku

B₅: Stosowanie leków dodatkowych podczas okresu stabilności stanu psychicznego.

0= Żadnych za wyjątkiem sporadycznego użycia leków nasennych (1 w ciągu tygodnia bądź rzadziej); bez innych leków stabilizujących nastrój, leków przeciwdepresyjnych lub przeciwpsychotycznych

1= Małe dawki leków przeciwdepresyjnych lub antypsychotycznych jako „zabezpieczenie”, lub przewlekłe zażywanie leków nasennych

2= Długotrwałe lub regularne zażywanie leków przeciwdepresyjnych lub przeciwpsychotycznych

W badaniu przyjęto, że osoby z ostateczną punktacją od 9-10 w skali Alda wykazują bardzo dobrą reakcję na lit. Chorzy z punktacją od 4-8 kwalifikowani byli jako osoby z częściową

reakcją na lit, a osoby które uzyskały mniej niż 4 punkty sklasyfikowano jako słabo reagujące na leczenie litem lub nie wykazujące żadnej reakcji na farmakoterapię litem.

3.3. ANALIZOWANE CZYNNIKI KLINICZNE

Obok ogólnej skuteczności litu analizowano czynniki kliniczne, mogące mieć związek z jego skutecznością. Każdy z pacjentów poddany został indywidualnej ocenie przebiegu choroby, w której poddano analizie wpływ następujących czynników na skuteczność litu:

- 1) wiek zachorowania
- 2) biegunowość pierwszego epizodu
- 3) wiek wystąpienia fazy podwyższonego nastroju
- 4) wiek wystąpienia fazy obniżonego nastroju
- 5) liczba epizodów afektywnych przed włączeniem litu
- 6) długość choroby przed włączeniem litu
- 7) typ choroby afektywnej dwubiegunowej - CHAD I, CHAD II
- 8) obciążenia dziedziczne chorobą afektywną
- 9) przyjmowanie litu w rodzinie
- 10) współwystępowanie zaburzeń lękowych
- 11) współwystępowanie zespołu natręctw - OCD
- 12) współwystępowanie zespołu stresu pourazowego - PTSD
- 13) uzależnienie od alkoholu
- 14) uzależnienie od leków
- 15) występowanie prób samobójczych
- 16) długość leczenia węglanem litu

Analiza przeprowadzona została na podstawie dokumentacji medycznej Poradni Przyklinicznej Kliniki Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu oraz dokumentacji z hospitalizacji archiwum Kliniki Psychiatrii. W celu przeprowadzenia prawidłowej analizy przebiegu leczenia węglanem litu z powodu CHAD wykonano również badanie przedmiotowe pacjentów wraz z aktualną katamnezą.

Wykazano, iż rodzaj choroby oraz występujące dodatkowe objawy i rozpoznania były potwierdzone w dokumentacji przy użyciu odpowiednich skal oraz kwestionariuszy.

Rozpoznanie typu choroby afektywnej dwubiegunowej dokonano zgodnie z kryteriami ICD-10 oraz DSM-IV.

Choroba afektywna dwubiegunowa typu I charakteryzuje się występowaniem jednego lub więcej epizodów maniakalnych lub epizodów mieszanych oraz jednego lub więcej epizodów depresyjnych, natomiast w typie II choroby obserwujemy występowanie jednego lub więcej epizodów depresyjnych i co najmniej jednego epizodu hipomaniakalnego.

Dla oceny całości stanu psychicznego i występowania towarzyszących objawów i zespołów chorobowych zastosowano standaryzowane narzędzie w postaci MINI (Sheehen i wsp.,1998).

MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview) jest szeroko stosowanym standaryzowanym wywiadem diagnostycznym opracowanym przez międzynarodowe grono ekspertów z USA i Europy. Wykorzystuje on zasady diagnostyczne DSM-IV i ICD -10, złożony jest z 16 modułów po 10 pozycji. Został przetłumaczony również na język polski (M.Masiak, E.Jańczak), jednak najczęściej wykorzystuje się wersję oryginalną.

3.4. METODYKA OBLICZEŃ STATYSTYCZNYCH:

Analizę grupy badanej pod względem rozkładu wieku, płci, rodzaju choroby i reakcji na leczenie litem przeprowadzono za pomocą testu Kruskal-Wallis, F-F-H, Shapiro-Wilka, testu t dla zmiennych niepowiązanych, ANOVA dla zmiennych niepowiązanych. Kolejne obliczenia statystyczne analizujące zależność reakcji na leczenie litem od badanych czynników klinicznych przeprowadzono przy użyciu pakietu statystycznego STATISTICA for Windows wersja 10, Chi-kwadrat oraz testu Studenta. Dla analiz statystycznych przyjęto jako znaczący poziom istotności (p) mniejszy od 0,05, natomiast jako trend statystyczny (p) mniejszy od 0,1.

Na przeprowadzenie projektu uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Uchwała nr 894/12.

4. WYNIKI:

4.1. SKUTECZNOŚĆ OGÓLNA LITU

Pacjentów podzielono na 3 grupy w zależności od skuteczności profilaktycznego działania węgla litu. Specyfikację przedstawiono w tabeli 2.

1. ER – (excellent lithium responders) – w grupie badanej występowało 30 pacjentów z bardzo dobrą reakcją na leczenie węglanem litu (chorzy nie mający epizodów afektywnych w trakcie pobierania litu). Poziom ER osiągnęło 30% kobiet i 20% mężczyzn.

2. PR – (partial lithium responders) - pacjentów z częściową reakcją na leczenie litem (redukcja o 50% epizodów afektywnych w trakcie pobierania litu w porównaniu z liczbą epizodów przed pobieraniem węgla litu) było 70. Reakcję taką obserwowano u 61% kobiet i 69% mężczyzn.

3. NR – (lithium non-responders) – w grupie badanej występowało 11 pacjentów ze słabą skutecznością lub jej brakiem na leczenie litem (redukcja epizodów afektywnych < 50% w trakcie pobierania litu w porównaniu z liczbą epizodów przed pobieraniem węgla litu). Słaba reakcja wystąpiła u 9% kobiet i 11% mężczyzn.

W analizie porównawczej badanej grupy pacjentów, u których stosowano węglan litu w celach profilaktycznych nie stwierdzono istotnej różnicy w proporcji mężczyzn i kobiet ($\chi^2 = 1,30$, $p = 0,552$).

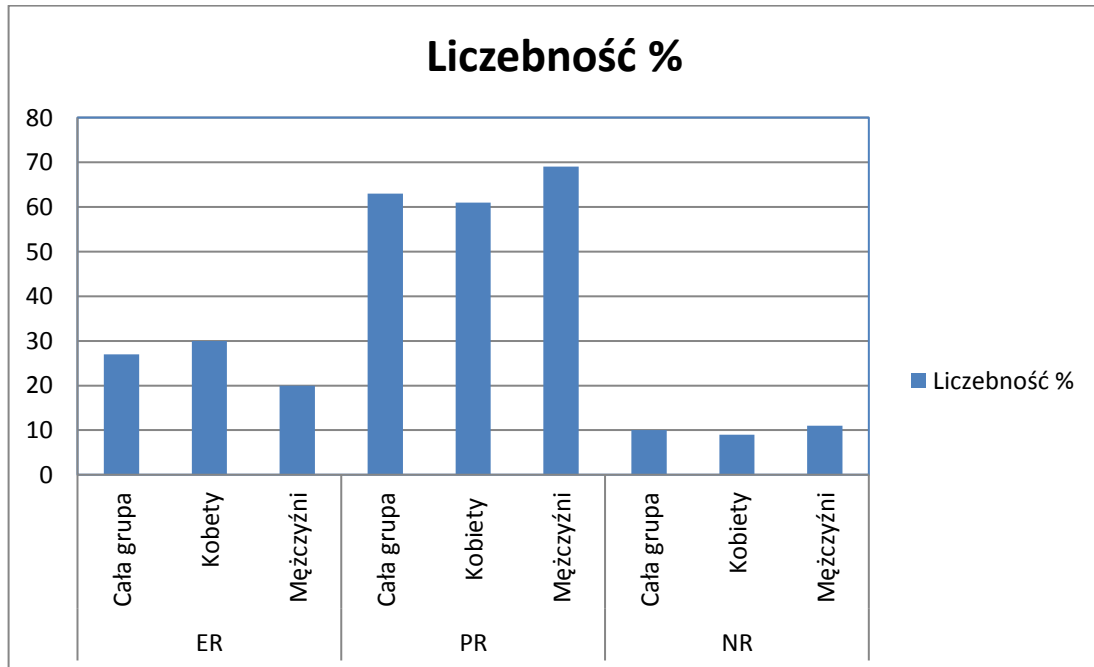
W tabeli nr 2 przedstawiono ogólną charakterystykę grupy pod względem reakcji na profilaktyczne stosowanie litu z uwzględnieniem podziału na grupę kobiet i mężczyzn, natomiast na rycinie nr 1 przedstawiono powyższą charakterystykę w sposób graficzny.

Tabela 2: Charakterystyka pacjentów w zależności od skuteczności profilaktycznego działania węglańku litu

	Liczebność (%) n=111	Płeć	
		Kobiety (n=76)	Mężczyźni (n=35)
ER	27% (n=30)	30% (n=23)	20% (n=7)
PR	63% (n=70)	61% (n=46)	69% (n=24)
NR	10% (n=11)	9% (n=7)	11% (n=4)

Skróty użyte w tabeli: **ER** –pacjenci z bardzo dobrą reakcją na leczenie węglańcem litu (excellent lithium responders), **PR** – pacjenci z częściową reakcją na leczenie litem (partial lithium responders), **NR** - pacjenci ze słabą skutecznością lub jej brakiem na leczenie litem (lithium non-responders)

Rycina 1: Przedstawienie liczby pacjentów w zależności od skuteczności profilaktycznego działania litu ocenianej metodą 3 kategorii w grupie 76 kobiet i 35 mężczyzn



Skróty użyte w tabeli: **ER** –pacjenci z bardzo dobrą reakcją na leczenie węglanem litu (excellent lithium responders), **PR** – pacjenci z częściową reakcją na leczenie litem (partial lithium responders), **NR** - pacjenci ze słabą skutecznością lub jej brakiem na leczenie litem (lithium non-responders)

Na rycinie 2 przedstawiono rozkład ilościowy składnika A punktacji wg skali Alda u pacjentów zażywających profilaktycznie węglan litu.

51 osób uzyskało wynik 10 części A składowej skali Alda co stanowiło 46% badanej grupy i wynosiło odpowiednio 45% kobiet a 48% mężczyzn. Żadna z osób nie otrzymała punktacji od 1-3.

Rycina 3 przedstawia rozkład składnika B1 (liczba epizodów przed leczeniem) punktacji wg skali Alda u pacjentów zażywających profilaktycznie węglan litu.

Na uwagę zasługuje fakt, iż 78 osób otrzymało 0 punktów składowej B1 skali ALDA co stanowi 70% badanej grupy i oznaczało występowanie 4 i więcej epizodów chorobowych przed leczeniem. W tej części znajdowały się 56 kobiety i 22 mężczyzn, co stanowiło odpowiednio 74% grupy kobiet i 63% grupy mężczyzn.

U 25 chorych ER przed leczeniem litem wystąpiły więcej niż 4 epizody afektywne, w grupie z częściową reakcją u 48 osób, zaś w grupie NR u 5. 2 lub 3 epizody afektywne wystąpiły u 5 chorych ER, 15 PR i jednej bez reakcji na lit. Tylko 1 epizod przed włączeniem litu wystąpił u 7 osób z częściową reakcją i 5 bez reakcji.

Rozkład składnika B2 (częstotliwość epizodów przed leczeniem) punktacji wg skali Alda u pacjentów zażywających profilaktycznie węglan litu przedstawiono na rycinie 4.

W składowej B2 wynik 0 otrzymały 94 osoby co stanowi 85 % badanej grupy i wynosi odpowiednio 87% kobiet i 80% mężczyzn , u których częstość epizodów była znaczna, łącznie z rapid cycling.

Wszyscy chorzy z bardzo dobrą reakcją na lit wykazali się bardzo wysoką częstotliwością występowania epizodów afektywnych. Taką zależność zaobserwowano aż u 81% chorych z częściową reakcją i 63% bez reakcji. U 8 chorych z grupy PR wykazano niską częstotliwość występowania epizodów afektywnych. U 5 osób z grupy z częściową reakcją i 4 NR wykazano tylko 1 epizod afektywny

W badanej grupie w trakcie oceny skalą Alda żaden z pacjentów nie uzyskał punktów w składowej B3 ponieważ u wszystkich długość leczenia litem przekraczała 5 lat.

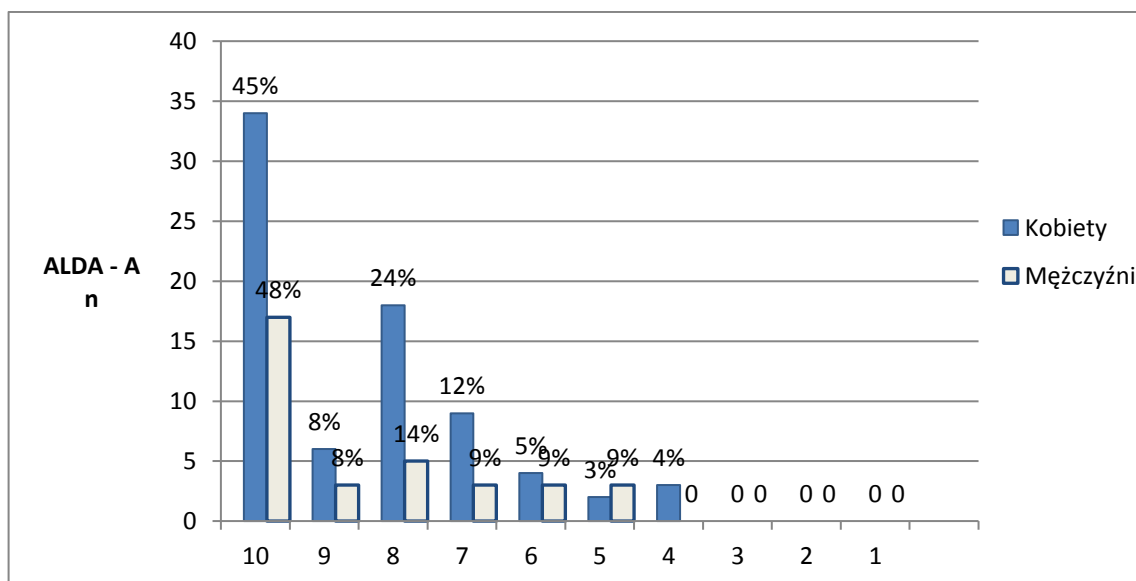
Na rycinie 5 przedstawiono rozkład składnika B4 (zgodność poziomu leku we krwi w okresie stabilności) punktacji wg skali Alda u pacjentów zażywających profilaktycznie węglan litu.

107 osób otrzymało wynik 0 w składowej B4 skali ALDA co stanowi 96% badanej grupy i wynosi odpowiednio 96% kobiet i 97% mężczyzn. Pacjenci ci odznaczyli się bardzo dobrą kontrolą poziomu leku i stabilnym jego poziomem w trakcie leczenia.

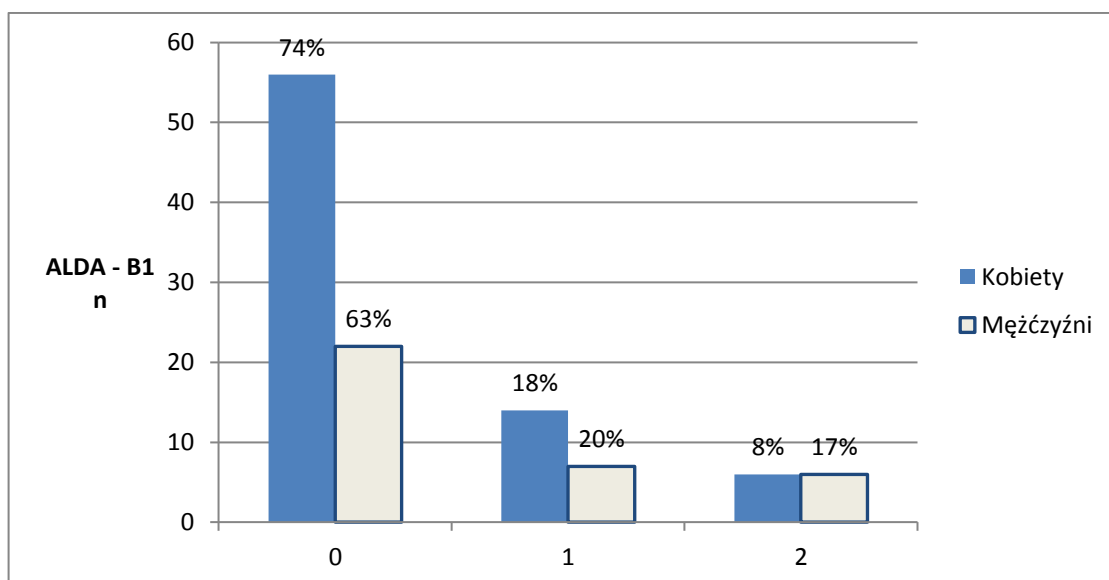
Wszystkie osoby z grupy z bardzo dobrą reakcją na lit wykazywały się terapeutycznym poziomem litu w surowicy krwi. Podobnie 69 chorych z 70 z grupy PR i 72% chorych z grupy bez reakcji na lit. 3 badanych z grupy NR wykazało się blisko 80% poziomem terapeutycznego poziomu litu w surowicy krwi.

Rycina 6 przedstawia rozkład składnika B5 (użycie leków dodatkowych podczas okresu stabilności) punktacji wg skali Alda u pacjentów zażywających profilaktycznie węglan litu. Wynik 2 składnika B5 skali Alda otrzymały 53 osoby, co stanowi 48% badanej grupy i wynosi odpowiednio 47% kobiet i 48% mężczyzn. Osoby te stosowały dodatkowo w trakcie leczenia leki p/depresyjne, p/psychotyczne lub inne (oprócz litu) leki normotymiczne. Nie zażywanie leków normotymicznych, leków przeciwdepresyjnych lub przeciwpsychotycznych dotyczyło 20 chorych ER i 4 PR. Małe dawki leków przeciwdepresyjnych lub antypsychotycznych jako „zabezpieczenie”, lub przewlekłe zażywanie leków nasennych dotyczyło 10 chorych z bardzo dobrą reakcją na lit 23 z częściową reakcją i 1 bez reakcji. Długotrwałe lub regularne zażywanie leków przeciwdepresyjnych lub przeciwpsychotycznych charakteryzowało 61% osób z częściową reakcją na lit i 91% chorych z jej brakiem.

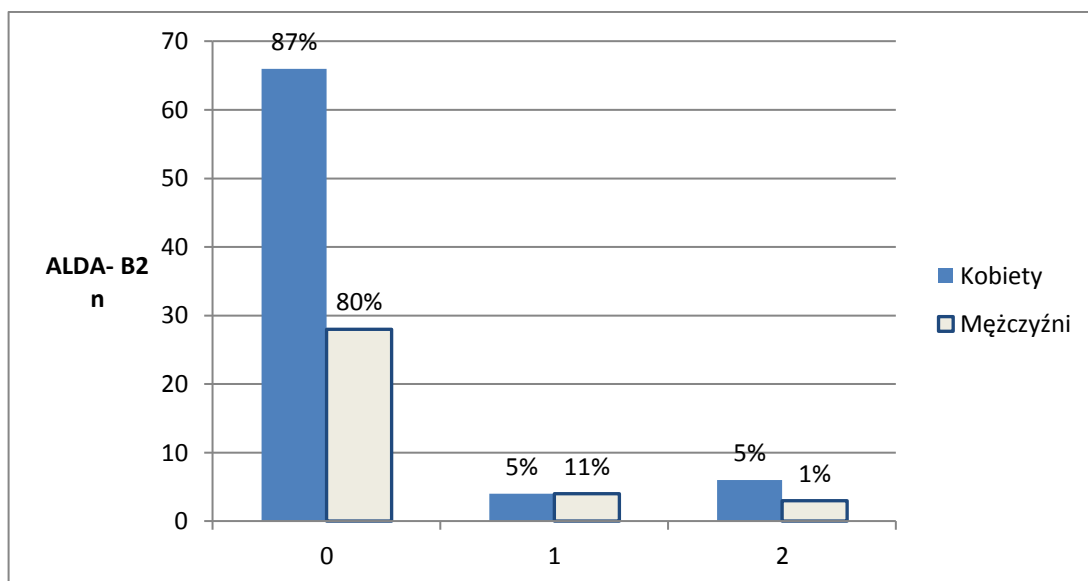
Rycina 2: Rozkład ilościowy składnika A punktacji skali Alda u 76 kobiet i 35 mężczyzn



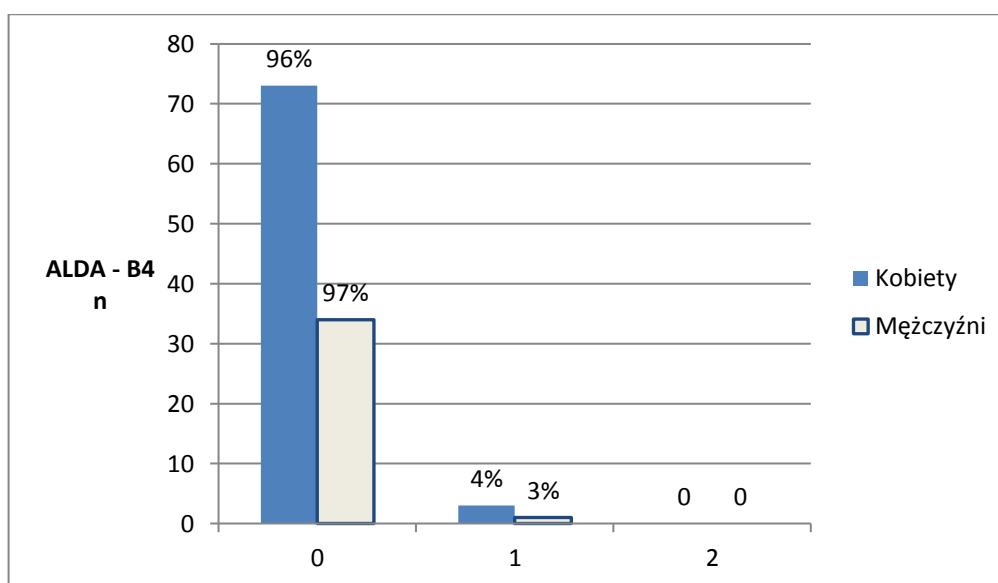
Rycina 3: Rozkład ilościowy wartości składnika B1 punktacji skali Alda u 76 kobiet i 35 mężczyzn



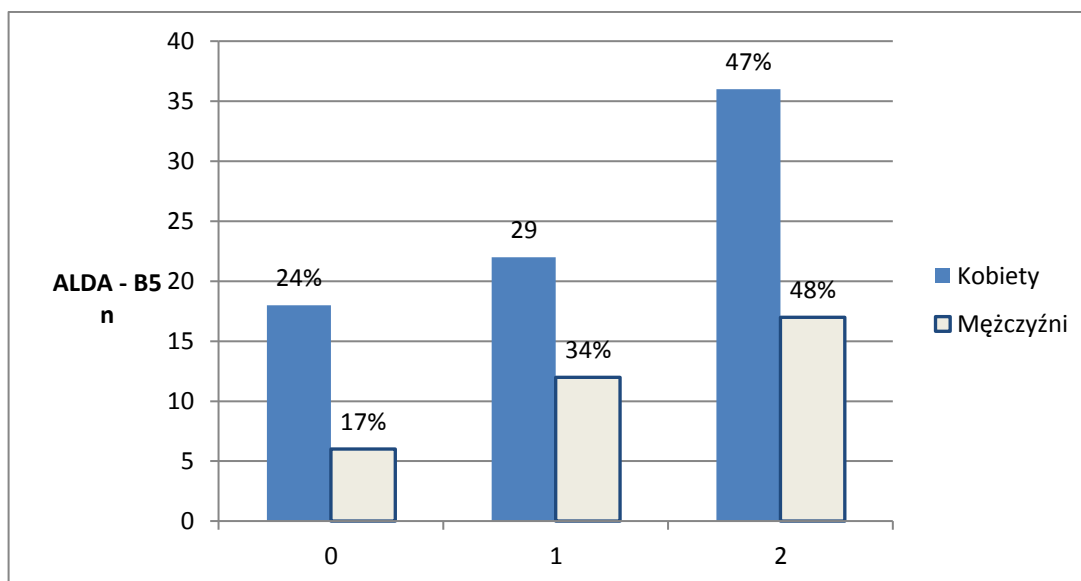
Rycina 4: Rozkład ilościowy wartości składnika B2 punktacji skali Alda u 76 kobiet i 35 mężczyzn



Rycina 5: Rozkład ilościowy wartości składnika B4 punktacji skali Alda z uwzględnieniem kobiet i mężczyzn



Rycina 6: Rozkład ilościowy wartości składnika B5 punktacji skali Alda z uwzględnieniem kobiet i mężczyzn



Na rycinie 7 przedstawiono rozkład ilościowy pacjentów, którzy uzyskali poszczególny wynik w skali Alda.

Pacjenci w grupie badanej otrzymali średnio $6,6 \pm 2,5$ punktu w skali Alda. Największa liczba chorych (15 badanej grupy pacjentów) otrzymała 5 punktów w skali Alda, a 2% pacjentów 1 i 2 punkty. Kobiety osiągnęły wynik $6,7 \pm 2,5$, zaś mężczyźni $6,3 \pm 2,2$ punktu. Największą liczbę (10) otrzymało 15 chorych co stanowi 13 % grupy.

Punktację 9-10 punktów otrzymało 30 pacjentów (27%), natomiast zakres 7-8 punktów w skali Alda miało 29 pacjentów (26%).

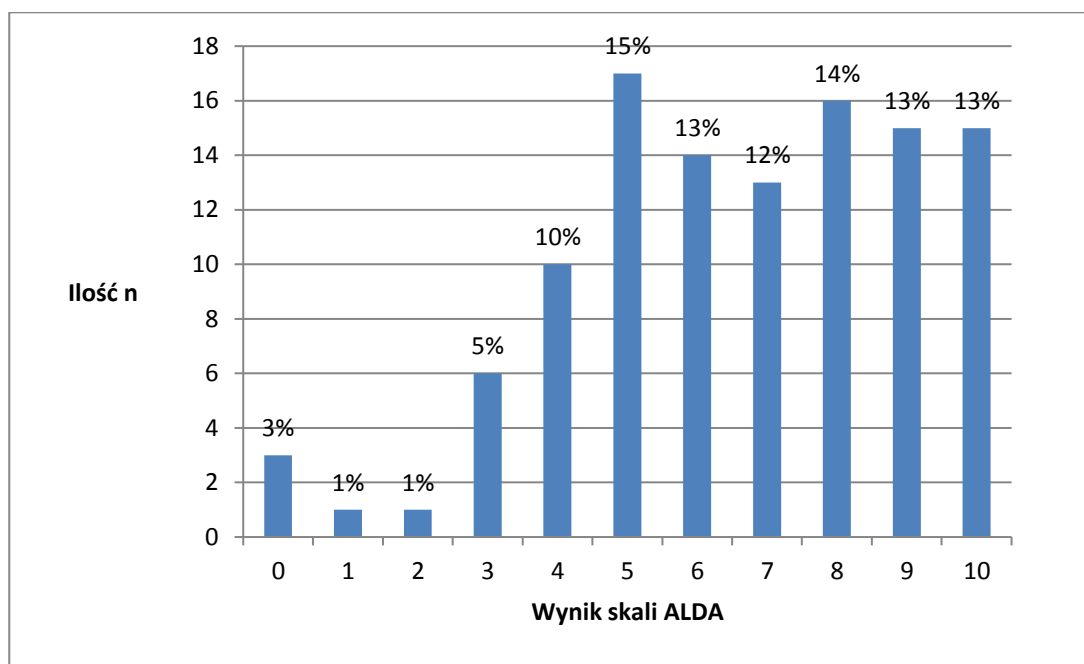
Wynik końcowy skali Alda w ilości 5-6 punktów otrzymało łącznie 31 pacjentów co stanowi 28% całej badanej grupy. Pozostały zakres punktacji 0-4 był wynikiem łącznie 21 pacjentów (19% badanej grupy).

Na rycinie 8 przedstawiono rozkład ilościowy kobiet i mężczyzn, którzy uzyskali poszczególne wyniki w skali Alda.

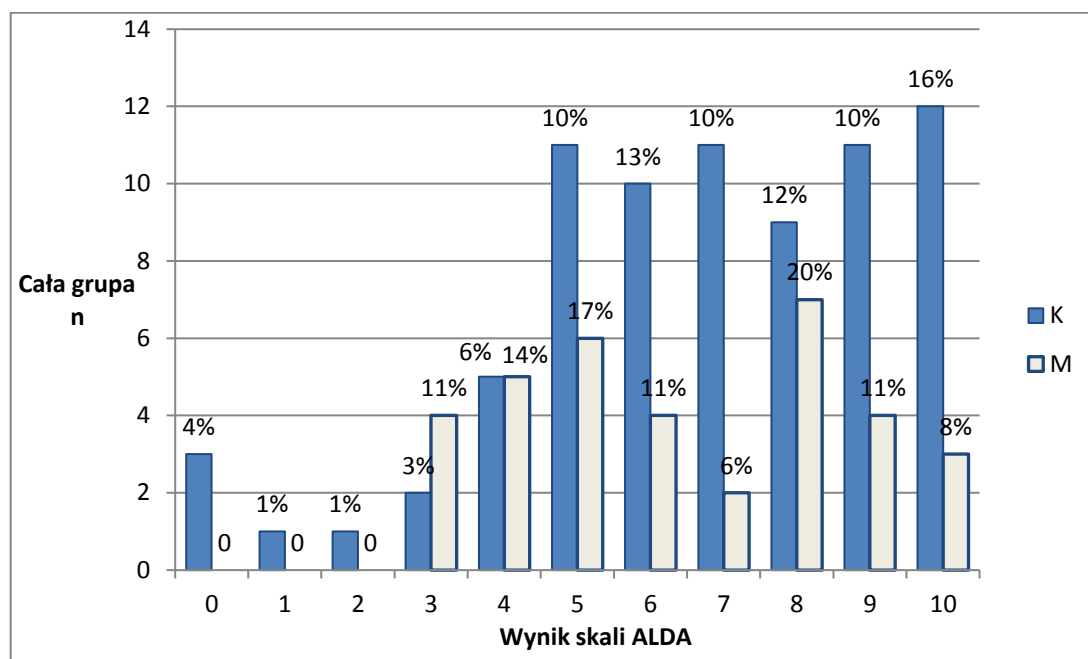
W grupie kobiet obserwowano średnio $6,7 \pm 2,6$ punktu w skali Alda. Zdecydowana większość kobiet, bo aż 64 otrzymała punktację powyżej 5. Najwięcej kobiet 16% uzyskało 10 punktów w skali Alda, aczkolwiek rozrzut kobiet powyżej 5 punktów w tej skali rozkładał się podobnie.

W grupie mężczyzn obserwowano średnio $6,3 \pm 2,2$ punktu w skali Alda. Spośród 35 mężczyzn, 7 (20%) osiągnęło 8 punktów w skali Alda. Blisko połowa chorych osiągnęło punktację pomiędzy 3 a 5 punktów. Maksymalne 10 punktów przypadło na 3 (8%) chorych zaś u 4 wykazano 3 punkty w skali Alda.

Rycina 7: Rozkład poszczególnych wyników skali Alda dla całej grupy



Rycina 8: Rozkład wyników skali Alda u 76 kobiet i 35 mężczyzn



W tabeli 3 porównano 3 typy skuteczności litu mierzone skalą 3 kategorii do skali Alda.

Chorzy otrzymali średnio 6,6 punktu w skali Alda ($\pm 2,5$). Kobiety osiągnęły wynik $6,7 \pm 2,5$, zaś mężczyźni $6,3 \pm 2,2$ punktu. W 3 grupach reakcji na lit punktacja w skali Alda nie różniła się.

Punktację w zakresie 8-10 punktów w skali Alda uzyskało łącznie 46 osób co stanowi 41% badanej grupy.

Tabela 3: Porównanie skali 3 kategorii ze skalą Alda

	Skala Alda		
	Całość (n=111)	Kobiety (n=76)	Mężczyźni (n=35)
ER	9,5±0,5 (n=30)	9,5±0,5 (n=23)	9,4±0,5 (n=7)
PR	6,1±1,4 (n=70)	6,2±1,3 (n=46)	6±1,5 (n=24)
NR	1,9±1,4 (n=11)	1,3±1,4 (n=7)	3±0 (n=4)

Skróty użyte w tabeli: **ER** –pacjenci z bardzo dobrą reakcją na leczenie węglanem litu (excellent lithium responders), **PR** – pacjenci z częściową reakcją na leczenie litem (partial lithium responders), **NR** - pacjenci ze słabą skutecznością lub jej brakiem na leczenie litem (lithium non-responders)

4.2. ZWIĄZEK SKUTECZNOŚCI LITU Z CZYNNIKAMI KLINICZNYMI

4.2.1. WIEK ZACHOROWANIA

Tabela 4 przedstawia analizę związku między reakcją na profilaktyczne działanie litu z wiekiem zachorowania.

Średni wiek zachorowania na chorobę afektywną dwubiegunową wyniósł 34 ± 11 lat w badanej grupie. 15 osób zachorowało przed 20 rokiem życia. U ośmiu pacjentów obserwowano częściową reakcję na lit, pięciu wykazało bardzo dobrą reakcję, zaś dwóch jej brak. W przedziale wiekowym od 21 r.ż. do 25 r.ż. sześciu chorych bardzo dobrze zareagowało na profilaktyczne leczenie litem, jedenastu częściowo i pięciu słabo lub wcale. Pomiędzy 26 a 30 r.ż. zachorowało 18 pacjentów z grupy badanej. 3 z nich było ER, 13 PR, a 2 bez reakcji na lit. W przedziale wiekowym od 31 do 35 r.ż., 6 chorych była z bardzo dobrą reakcją na profilaktyczne leczenie litem, 11 z częściową i 2 ze słabą reakcją lub jej brakiem. Pomiędzy 36 a 40 r.ż. zachorowało 10 pacjentów z grupy badanej. 3 z nich było odpowiednio ER, zaś 7 PR. Zachorowanie w przedziale wiekowym 41-45 lat dotknęło 11 pacjentów. Reakcję częściową na profilaktykę litem obserwowano u 8 chorych a bardzo dobrą u 3 osób. Powyżej 45 roku życia zachorowanie dotyczyło 16 osób, z których 4 chorych odpowiedziało bardzo dobrze na terapię litem, a 12 częściowo.

Pacjenci z różną reakcją na lit nie różnili się istotnie pod względem wieku rozpoczęcia choroby. Jednakże na poziomie trendu statystycznego ($p=0,07$) obserwowano różnice pomiędzy wiekiem rozpoczęcia choroby u pacjentów z częściową reakcją na lit i jej brakiem.

Średni wiek zachorowania w grupach z różną reakcją na lit nie różnił się statystycznie w grupie kobiet i mężczyzn. Na uwagę zasługuje nie występowanie w grupie z brakiem

reakcji na lit pacjentów z wiekiem zachorowania powyżej 34 roku życia. U 69 chorych pierwsza faza zaburzeń nastroju wystąpiła przed 34 rokiem życia (K=43, M=26), zaś po 34 r.ż u 42 pacjentów (K=33, M=9)

Połączone grupy z bardzo dobrą i częściową reakcją na lit wykazały istotnie statystyczne późniejsze zachorowanie niż u chorych z brakiem reakcji na profilaktykę litem ($p=0.019$).

W tabeli 5 umieszczono porównanie między pacjentami, których zachorowanie przypadło przed 34 rokiem życia i po 34 r.ż. z punktacją w skali Alda.

69 osób zachorowało przed 34rokiem życia na chorobę afektywną dwubiegunową i otrzymało średnio $6,3\pm 2,7$ punktu w skali Alda. U 42 osób objawy CHAD pojawiły się po 34 r.ż zaś średnio wykazywali $7,1\pm 1,9$ punktu w skali Alda. Różnica ta była na poziomie trendu statystycznego ($p=0,095$). Najpóźniej na zaburzenia afektywne dwubiegunowe zachorowały osoby które otrzymały 10 punktów w skali Alda, zaś najwcześniej osoby ze słabą reakcją na lit. Lepsze wyniki w skali Alda uzyskały kobiety, które zachorowały powyżej 34 r.ż. w porównaniu z młodszym wiekiem zachorowania, czego nie obserwowano u mężczyzn.

Tabela 4: Wiek zachorowania na chorobę afektywną dwubiegunową a reakcja na profilaktyczne działanie litu

	ER n=30		PR n=70		ER+PR n=100		NR n=11	
Wiek zachorowania	32,5±10,9		33,4±10,5		33,2±10,6*		25,5±4,8	
Wiek zachorowania poniżej 34 roku życia	K n=12	M n=6	K n=24	M n=16	K n=36	M n=22	K n=7	M n=4
	25,6±4,9	24,7±7,4	26,2±4,9	24,8±5,2	26,0±4,9	24,8±5,7	25,4±4,9	25,7±5,4
Wiek zachorowania powyżej 34 roku życia	K n=11	M n=1	K n=22	M n=8	K n=33	M n=9	K n=0	M n=0
	42,7±7,3	50	44,0±5,9	43,4±5,2	43,6±6,3	44,1±5,3	-	-

Skróty użyte w tabeli: **ER** –pacjenci z bardzo dobrą reakcją na leczenie węglanem litu (excellent lithium responders), **PR** – pacjenci z częściową reakcją na leczenie litem (partial lithium responders), **NR** - pacjenci ze słabą skutecznością lub jej brakiem na leczenie litem (lithium non-responders)

* istotna statystycznie różnica pomiędzy wiekiem zachorowania w połączonych grupach ER+PR względem NR p=0,019

Tabela 5: Zależność między wiekiem zachorowania a wynikiem skali Alda

	Wiek zachorowania <34 r.ż.	Wiek zachorowania >34 r.ż.
Skala Alda (cała grupa)	6,3±2,7 n=69	7,1±1,9* n=42
Kobiety	6,2±2,9 n=43	7,3±1,9 n=33
Mężczyźni	6,4±2,3 n=26	6,1±2,1 n=9

* - różnica między pacjentami z różnym wiekiem zachorowania na poziomie trendu statystycznego (p=0,095)

4.2.2. BIEGUNOWOŚĆ PIERWSZEGO EPIZODU

W tabeli 6 przedstawiono zależność między typem pierwszego epizodu zachorowania (mania, depresja) a reakcją na profilaktyczne działanie litu.

Epizod depresyjny zapoczątkował chorobę afektywną dwubiegunową u 60 pacjentów z grupy badanej. 17 chorych reagowała bardzo dobrze na leczenie litem, 37 częściowo zaś 6 słabo lub w ogóle. U 51 chorych obserwowano podwyższenie nastroju jako pierwszy epizod zachorowania. W grupie tej było 13 chorych z bardzo dobrą reakcją na profilaktykę litem, 33 z częściową reakcją i 5 z jej brakiem.

Nie wykazano zależności między rodzajem pierwszego epizodu rozpoczynającego chorobę a reakcją na lit ($p > 0,05$). Nie obserwowano również różnic pod względem liczby epizodów.

Zależność pomiędzy rodzajem pierwszego epizodu afektywnego a skalą Alda przedstawiono w tabeli 7.

Kobiety wyraźnie częściej rozpoczynały chorobę epizodem depresyjnym, zaś mężczyźni manią, choć różnica ta była na granicy trendu statystycznego $p = 0,1$ (test χ^2). Najmniej punktów w skali Alda otrzymali mężczyźni z epizodem manii jako pierwszym incydentem afektywnym.

Tabela 6: Zależność pomiędzy typem pierwszego epizodu a reakcją na profilaktykę litem

Typ pierwszego epizodu	N	ER	PR	NR
		n=111 K=76 M=35	n=30 (27%) K=23 M=7	n=70 (63%) K=46 M=24
Depresja	n=60 (54%) K=45 (59%) M=15 (43%)	17 (28%) K=13 (56%) M=4 (57%)	37 (62%) K=27 (59%) M=10 (42%)	6 (10%) K=5 (71%) M=1 (25%)
Mania	n=51 (46%) K=31 (41%) M=20 (57%)	13 (25%) K=10 (44%) M=3 (43%)	33 (65%) K=19 (41%) M=14 (58%)	5 (10%) K=2 (29%) M=3 (75%)

Skróty użyte w tabeli: **ER** –pacjenci z bardzo dobrą reakcją na leczenie węglanem litu (excellent lithium responders), **PR** – pacjenci z częściową reakcją na leczenie litem (partial lithium responders), **NR** - pacjenci ze słabą skutecznością lub jej brakiem na leczenie litem (lithium non-responders)

Tabela 7: Zależność pomiędzy pierwszym epizodem a wynikiem skali Alda

	Skala Alda		
	całość	kobiety	mężczyźni
	(n=111)	(n=76)	(n=35)
Początek depresyjny	(n=60) 6,7±2,5	(n=45) 6,6±2,6	(n=15) 6,8±2,2
Początek maniakalny	(n=51) 6,5±2,5	(n=31) 6,9±2,6	(n=20) 6,0±2,2

4.2.3. WIEK WYSTĄPIENIA FAZY PODWYŻSZONEGO NASTROJU

Wiek wystąpienia incydentu afektywnego pod postacią podwyższonego nastroju w porównaniu z reakcją na profilaktyczne zażywanie litu przedstawiono w tabeli 8.

Średni wiek wystąpienia manii w badanej grupie wynosił 34 lata. Pacjenci z bardzo dobrą reakcją na profilaktykę litem swój pierwszy epizod podwyższonego nastroju mieli w wieku około 37 lat. Najwcześniej epizod maniakalny pojawiał się u chorych NR, bo już około 28 roku życia. Różnica ta jest istotna statystycznie ($p=0.017$).

U kobiet nie reagujących na profilaktyczne leczenie litem istotnie wcześniej występował epizod maniakalny niż u pacjentek ER i PR (odpowiednio $p=0,009$ i $p=0,026$). Nie obserwowano takiej korelacji u mężczyzn.

Porównanie grupy kobiet i mężczyzn nie wykazało istotnych różnic w wieku wystąpienia pierwszego epizodu podwyższonego nastroju. Średni wiek u kobiet wyniósł około 37 lat, zaś mężczyzn 33.

W badanej grupie chorzy, u których epizod podwyższonego nastroju wystąpił po 34 roku życia mieli widocznie lepszy średni wynik reakcji na lit mierzony skalą Alda. Zależność ta była na poziomie trendu statystycznego ($p=0,08$).

W grupie kobiet widocznie lepszy wynik skali Alda jako reakcję na profilaktykę leczenia litem odnotowano u tych, u których epizod manii wystąpił po 34 roku życia. Zależność ta była na poziomie trendu statystycznego ($p=0,06$).

Zależność wieku wystąpienia fazy podwyższonego nastroju oraz reakcji na lit wyrażonej w skali Alda z uwzględnieniem kobiet i mężczyzn przedstawia tabela 9.

Tabela 8: Zależność wieku wystąpienia manii i skuteczności profilaktyki litem

Czynniki kliniczne	Grupa badana	ER	PR	NR
Wiek wystąpienia manii	34,2±9,8	36,9±10,2	36,4±10,5	28,4±5,8*
		K=38,6±9,8	K=37,3±10,8	K=27,6±6,4
		M=31,3±10,2	M=34,9±10,0	M=30±4,9

Skróty użyte w tabeli: **ER** –pacjenci z bardzo dobrą reakcją na leczenie węglanem litu (excellent lithium responders), **PR** – pacjenci z częściową reakcją na leczenie litem (partial lithium responders), **NR** - pacjenci ze słabą skutecznością lub jej brakiem na leczenie litem (lithium non-responders)

* Istotna statystycznie zależność wczesnego występowania epizodu maniakałnego w grupie NR (p=0,017)

Tabela 9: Zależność wieku wystąpienia manii u kobiet i mężczyzn a wyniki w skali Alda

	Skala Alda		
	całość (n=111)	kobiety (n=76)	mężczyźni (n=35)
Wiek wystąpienia manii	45 (40%)	33 (43%)	19 (54%)
≤34 r.ż	6,2±2,8	6,1±3,1	6,4±2,5
Wiek wystąpienia manii	66 (60%)	43 (57%)	16 (46%)
>34 r.ż	6,9±2,2* ¹	7,1±2,2* ²	6,3±1,9

*1 zależność na poziomie trendu statystycznego p = 0,08

*2 zależność na poziomie trendu statystycznego p=0,06

4.2.4. WIEK WYSTĄPIENIA FAZY OBNIŻONEGO NASTROJU

Wiek wystąpienia incydentu afektywnego pod postacią obniżonego nastroju w porównaniu z reakcją na profilaktyczne zażywanie litu przedstawiono w tabeli 10.

Średni wiek wśród kobiet wyniósł 34 lata, zaś u mężczyzn 33 lata.

Najniższy wiek wystąpienia zaburzeń depresyjnych przypadł na 26 rok życia chorych ze słabą reakcją na profilaktyczne zażywanie litu. U osób z częściową reakcją na lit ten czas przypadł na 36 rok życia. Zależności te były istotne statystycznie ($p=0.011$).

U kobiet z brakiem reakcji na profilaktyczne leczenie litem istotnie wcześniej występował epizod obniżonego nastroju niż u pacjentek ER i PR (odpowiednio $p=0,034$ i $p=0,017$). Nie obserwowano takiej korelacji u mężczyzn.

Zależność wieku wystąpienia depresji u kobiet i mężczyzn i reakcji na profilaktykę litem przedstawiono w tabeli 11.

Zaobserwowano widocznie lepszy wynik w skali Alda u kobiet, u których epizod depresyjny wystąpił po 35 r. życia w porównaniu z kobietami, u których taki epizod wystąpił przed 35 rokiem życia. Zależność ta była istotna statystycznie $p=0,015$.

Tabela 10: Zależność wieku wystąpienia depresji a reakcja na profilaktykę litem

Czynniki kliniczne	ER n=30	PR n=70	NR n=11
Wiek wystąpienia depresji	33,7±11 K=34,8±10,5 M=28,8±12,9	35,7±10,4 K=35,6±10,6 M=35,8±10,3	26,2±7,3* K=25,6±4,9 M=29,2±10,9

Skróty użyte w tabeli: **ER** –pacjenci z bardzo dobrą reakcją na leczenie węglanem litu (excellent lithium responders), **PR** – pacjenci z częściową reakcją na leczenie litem (partial lithium responders), **NR** - pacjenci ze słabą skutecznością lub jej brakiem na leczenie litem (lithium non-responders)

* Istotnie statystycznie wcześniejsze występowanie depresji w grupie osób NR w porównaniu z ER i PR

Tabela 11: Zależność wieku wystąpienia depresji u kobiet i mężczyzn a reakcja na profilaktykę litem

	Skala Alda		
	całość (n=111)	kobiety (n=76)	mężczyźni (n=35)
Wiek wystąpienia depresji	59 (53%)	43 (57%)	16 (46%)
≤ 35 r.ż	6,3±2,8	6,2±2,9	6,5±2,6
Wiek wystąpienia depresji	52 (47%)	33 (43%)	19 (54%)
> 35 r.ż	6,9±1,9	7,4±1,9*	6,2±1,9

*zależność istotna statystycznie p=0,015

4.2.5. LICZBA EPIZODÓW AFEKTYWNYCH PRZED WŁĄCZENIEM LITU

W tabeli 12 przedstawiono ilość epizodów afektywnych przed włączeniem profilaktycznym litu.

W badanej grupie średnia ilość epizodów afektywnych przed profilaktycznym zastosowaniem litu wyniosła 3,9. Wyniki w 3 grupach chorych z różną reakcją na lit nie różniły się statystycznie.

Zależność ilości epizodów afektywnych przed włączeniem litu i wyników skali Alda. przedstawiono w tabeli 13. Zdecydowana większość pacjentów miała przed leczeniem 4 lub mniej epizodów chorobowych. Nie zaobserwowano istotnych różnic w reakcji na lit mierzonej skalą Alda a ilością epizodów choroby przed włączeniem leku.

Tabela 12: Zależność liczby epizodów afektywnych przed włączeniem litu i reakcji na profilaktykę litem

Czynniki kliniczne	ER n=30	PR n=70	NR n=11
Ilość epizodów afektywnych przed włączeniem litu	3,9±1,8	3,9±2,4	4,2±2,5

Skróty użyte w tabeli: **ER** –pacjenci z bardzo dobrą reakcją na leczenie węglanem litu (excellent lithium responders), **PR** – pacjenci z częściową reakcją na leczenie litem (partial lithium responders), **NR** - pacjenci ze słabą skutecznością lub jej brakiem na leczenie litem (lithium non-responders)

Tabela 13: Zależność liczby epizodów afektywnych przed włączeniem litu i wyników skali Alda

	Skala Alda		
	Cała grupa n=111	Kobiety n= 76	Mężczyźni n= 35
> 4 epizody	6,6±2,5 n= 34 (31%)	6,6±2,1 n=23 (30%)	6,8±3,3 n=11 (31%)
≤ 4 epizody	6,6±2,5 n=77 (69%)	6,7±2,4 n=53 (70%)	6,2±2,5 n=24 (69%)

4.2.6. DŁUGOŚĆ CHOROBY PRZED WŁĄCZENIEM LITU

W tabeli 14 przedstawiono czas od wystąpienia choroby do włączenia profilaktyki za pomocą litu.

Najkrótszy czas od pierwszego epizodu afektywnego do włączenia profilaktyki litem występował u chorych z częściową reakcją. Lit był dołączany średnio po 8 latach od pierwszego incydentu w grupach ER, po 9 latach u pacjentów PR i około 5 latach w grupie NR. Zauważalnie szybciej włączano leczenie litem w grupie NR. Zależność ta w porównaniu z pozostałą częścią grupy badanej (ER+PR) była istotna statystycznie ($p=0,03$)

Czas trwania choroby przed profilaktyką litem a wyniki skali Alda z uwzględnieniem kobiet i mężczyzn przedstawiono w tabeli 15.

Zaobserwowano lepszą reakcję na lit mierzoną w skali Alda w grupie kobiet, u których lit włączono średnio powyżej 8 lat od rozpoczęcia choroby. Zależność ta była na poziomie trendu statystycznego $p=0,06$.

Tabela 14: Czas trwania choroby przed włączeniem litu a reakcja na lit

Czynniki kliniczne	ER n=30	PR n=70	NR n=11
Długość choroby przed włączeniem litu	8,7±7,3	9,4±7,9	5,3±5,9*

Skróty użyte w tabeli: **ER** –pacjenci z bardzo dobrą reakcją na leczenie węglanem litu (excellent lithium responders), **PR** – pacjenci z częściową reakcją na leczenie litem (partial lithium responders), **NR** - pacjenci ze słabą skutecznością lub jej brakiem na leczenie litem (lithium non-responders)

*- zależność istotna statystycznie p=0,03

Tabela 15: Czas trwania choroby przed litem a wyniki skali Alda z uwzględnieniem kobiet i mężczyzn

	Skala Alda		
	Cała grupa n=111	Kobiety n=76	Mężczyźni n=35
≤ 8 lat	6,4±2,6 n=60 (54%)	6,3±2,8 n=39 (51%)	6,6±2,5 n=21 (60%)
> 8 lat	6,9±2,2 n=51 (46%)	7,2±2,3* n=37 (49%)	6,0±1,8 n=14 (40%)

*- zależność na poziomie trendu statystycznego p=0,06

4.2.7. TYP CHOROBY (CHAD I, CHAD II)

W tabeli 16 przedstawiono różnice w występowaniu typu choroby afektywnej dwubiegunowej i reakcji na stosowanie litu.

W grupie badanej 79 osób (71%) wykazało zaburzenia dwubiegunowe typu I, zaś u 32 (29%) osób obserwowano typ II charakteryzujący występowaniem faz depresyjnych i przynajmniej jednego incydentu hipomaniakalnego. Wśród pacjentów z typem I choroby 19 było z bardzo dobrą reakcją na lit, 50 z częściową reakcją i 10 z brakiem reakcji na profilaktykę litem. Na chorobę afektywną dwubiegunową typu I chorowało 52 kobiety i 27 mężczyzn. Typ II CHAD występował u 24 kobiet i 8 mężczyzn.

W tabeli 17 przedstawiono różnice w występowaniu typu choroby afektywnej dwubiegunowej i punktacji skali Alda.

We wszystkich grupach przeważały osoby z typem 1 choroby afektywnej dwubiegunowej. Wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy reakcją na lit mierzoną w skali Alda a podtypem choroby afektywnej dwubiegunowej w całej badanej grupie oraz zależność takiej reakcji u kobiet na poziomie trendu statystycznego. Punktacja w skali Alda u pacjentów z 2 podtypem choroby afektywnej dwubiegunowej ($7,2 \pm 2,1$) była istotnie wyższa w porównaniu z 1 podtypem choroby ($p=0,040$). Również kobiety z CHAD typu 2 otrzymały większą liczbę punktów skali ($7,3 \pm 2,1$) w porównaniu z typem 1 ($p=0,055$).

Tabela 16: Zależność pomiędzy typem CHAD a reakcją na profilaktykę litem

	N n=111 K=76 M=35	ER n=30 K=23 M=7	PR n=70 K=46 M=24	NR n=11 K=7 M=4
Typ choroby CHAD I	79 (71%) K=52 (68%) M=27 (77%)	19 (63%) K=13 (56%) M=6 (86%)	50 (71%) K=33 (72%) M=17 (71%)	10 (91%) K=6 (86%) M=4 (100%)
Typ choroby CHAD II	32 (29%) K=24 (32%) M=8 (23%)	11 (37%) K=10 (44%) M=1 (14%)	20 (29%) K=13 (28%) M=7 (29%)	1 (9%) K=1 (14%) M=0

Skróty użyte w tabeli: **ER** –pacjenci z bardzo dobrą reakcją na leczenie węglanem litu (excellent lithium responders), **PR** – pacjenci z częściową reakcją na leczenie litem (partial lithium responders), **NR** - pacjenci ze słabą skutecznością lub jej brakiem na leczenie litem (lithium non-responders)

Tabela 17: Zależność pomiędzy typem CHAD a wynikiem skali Alda

	Skala Alda		
	całość (n=111)	kobiety (n=76)	mężczyźni (n=35)
Typ choroby CHAD I	(n=79) 6,4±2,6	(n=52) 6,4±2,7	(n=27) 6,2±2,4
Typ choroby CHAD II	(n=32)* ¹ 7,2±2,1	(n=24)* ² 7,3±2,1	(n=8) 6,6±1,9

*¹ – zależność istotna statystycznie p=0,04

*² – zależność w granicach trendu statystycznego p=0,055

4.2.8. OBCIĄŻENIE DZIEDZICZNE CHOROBA AFEKTYWNA

W tabeli 18 i 19 przedstawiono występowanie zaburzeń afektywnych w rodzinie w zależności od reakcji profilaktycznej na węglan litu oraz od płci.

Blisko połowa pacjentów (42 osoby) posiadało w swoich rodzinach chorych cierpiących na zaburzenia afektywne. Aż 85% z tych osób chorowało na typ I choroby maniakalno-depresyjnej. Pacjenci z bardzo dobrą reakcją na lit stanowili 22% tej grupy, z częściową 63% i około 15% ze słabą reakcją lub jej brakiem. U pacjentów obciążonych genetycznie chorobą afektywną średni wiek zachorowania przypadał na 30 rok życia. Pierwszy epizod depresyjny pojawiał się w 32 r.ż. u 33 chorych, maniakalny w 33 r.ż. u 15 osób, zaś hipomaniakalny w 38 r.ż u 7 pacjentów. Przeciętny czas leczenia tych pacjentów węglanem litu wyniósł około 22 lata, zaś średnia punktacja w skali Alda wynosiła $6,2 \pm 2,6$ punktów.

Odnotowano istotną statystycznie zależność ($p=0,012$) pomiędzy lepszym wynikiem w skali Alda a brakiem obciążenia dziedzicznego chorobą afektywną.

Tabela 18: Zależność pomiędzy obciążeniem rodzinnym a reakcją na profilaktykę litem

Czynniki kliniczne	ER n=30 K=23 M=7	PR n=70 K=46 M=24	NR n=11 K=7 M=4
Obciążenie rodzinne	12 (40%) K=10 (43%) M=2 (28%)	35 (50%) K=23 (50%) M=12 (50%)	8 (73%) K=5 (71%) M=3 (75%)

Skróty użyte w tabeli: **ER** –pacjenci z bardzo dobrą reakcją na leczenie węglanem litu (excellent lithium responders), **PR** – pacjenci z częściową reakcją na leczenie litem (partial lithium responders), **NR** - pacjenci ze słabą skutecznością lub jej brakiem na leczenie litem (lithium non-responders)

Tabela 19: Zależność pomiędzy obciążeniem rodzinnym a wynikiem skali Alda

	Całość	Kobiety		Mężczyźni	
Obciążenie rodzinne	5,8±2,7 n=42	6,0±2,8 n=29		5,5±2,4 n=13	
		CHAD I n=25	CHAD II n=4	CHAD I n=11	CHAD II n=2
	Bez obciążeń rodzinnych	7±2,2* n=69	7,2±2,3 n=47		6,8±2 n=22

* Istotna statystycznie zależność pomiędzy wynikiem skali ALDA a brakiem obciążenia chorobą w rodzinie (p=0,012)

4.2.9. PRZYJMOWANIE LITU W RODZINIE

Tabela 20 przedstawia występowanie osób zażywających lit w rodzinach chorych z badanej grupy.

W badanej grupie u 17 osób członkowie rodzin również zażywali węglan litu w celu farmakologicznej profilaktyki zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. Blisko 16% chorych z częściową reakcją na lit posiadało takich krewnych, zaś 20% z bardzo dobrą reakcją na lit.

Różnice pomiędzy kobietami i mężczyznami a chorymi zażywającymi lit w ich rodzinach przedstawiono w tabeli 21.

Zaobserwowano istotną statystycznie zależność pomiędzy lepszą reakcją na lit wyrażaną punktacją skali Alda a przyjmowaniem litu w rodzinie u mężczyzn ($p=0,041$) oraz zależność pomiędzy gorszym wynikiem skali Alda w całej badanej grupie z brakiem osób przyjmujących lit w rodzinie. Zależność ta była na poziomie trendu statystycznego ($p=0,064$).

Wśród 14% kobiet i 17% mężczyzn jeden z członków rodziny zażywał węglan litu w celach profilaktycznych.

Tabela 20: Zależność reakcji na profilaktyczne przyjmowanie litu ze stosowaniem litu w rodzinie

	ER	PR	NR
Czynniki kliniczne	n=30 K=23 M=7	n=70 K=46 M=24	n=11 K= 7 M=4
Przyjmowanie litu w rodzinie	6 (20%) K=4 (17%) M=2 (28%)	11 (16%) K=7 (15%) M=4 (17%)	0

Skróty użyte w tabeli: **ER** –pacjenci z bardzo dobrą reakcją na leczenie węglanem litu (excellent lithium responders), **PR** – pacjenci z częściową reakcją na leczenie litem (partial lithium responders), **NR** - pacjenci ze słabą skutecznością lub jej brakiem na leczenie litem (lithium non-responders)

Tabela 21: Zależność pomiędzy występowaniem w rodzinie osób przyjmujących lit a wynikiem skali Alda z uwzględnieniem kobiet i mężczyzn

	Całość	Kobiety	Mężczyźni
	(n=111)	(n=76)	(n=35)
Występowanie w rodzinie osób przyjmujących lit	7,6±2 n=17	7,4±1,9 n=11	7,8±2,2 n=6
Brak występowania w rodzinie osób przyjmujących lit	6,4±2,5* ¹ n=94	6,6±2,6 n=65	6,0±2,1* ² n=29

*¹ zależność na poziomie trendu statystycznego (p=0,064)

*² zależność istotna statystycznie (p=0,041)

4.2.10. WSPÓŁWYSTĘPOWANIE ZABURZEŃ LĘKOWYCH

Blisko połowa pacjentów badanej grupy cierpiała również na zaburzenia lękowe.

W badanej grupie zaburzenia lękowe występowały u 33 kobiet (43%) i 16 mężczyzn (46%).

Wśród chorych z bardzo dobrą reakcją na lit było ich 15, zaś z częściową 31, co stanowiło odpowiednio 50% oraz 44% grup ze zbadaną reakcją na lit.

Zależność między reakcją na lit i zaburzeniami lękowymi przedstawiono w tabeli 22.

W tabeli 23 porównano różnice między kobietami i mężczyznami a współwystępowaniem zaburzeń lękowych.

Kobiety ze współwystępującymi zaburzeniami lękowymi uzyskały więcej punktów a skali Alda (średnio 7,3) niż bez takich objawów (średnio 6,3). Zależność ta była na poziomie trendu statystycznego ($p=0,094$). Odwrotną zależność obserwowano u mężczyzn – średni wynik skali Alda równy 7 w grupie osób bez objawów lękowych w porównaniu ze średnim wynikiem 5,5 w grupie osób zgłaszających zaburzenia lękowe. Zależność ta była istotna statystycznie ($p=0,048$).

Tabela 22: Występowanie zaburzeń lękowych a reakcja na profilaktykę litem mierzona skalą 3 kategorii

Czynniki kliniczne	ER n=30	PR n=70	NR n=11
Zaburzenia lękowe	15 (50%) K=13 M=2	31 (44,3%) K=19 M=12	3 (27,3%) K=1 M=2

Skróty użyte w tabeli: **ER** –pacjenci z bardzo dobrą reakcją na leczenie węglanem litu (excellent lithium responders), **PR** – pacjenci z częściową reakcją na leczenie litem (partial lithium responders), **NR** - pacjenci ze słabą skutecznością lub jej brakiem na leczenie litem (lithium non-responders)

Tabela 23: Zależność pomiędzy występowaniem zaburzeń lękowych a wynikiem skali Alda z uwzględnieniem kobiet i mężczyzn

	Całość (n=111)	Kobiety (n=76)	Mężczyźni (n=35)
Zaburzenia lękowe	6,7±2,2 n=49	7,3±2* ¹ n=33	5,5±2,1* ² n=16
Bez zaburzeń lękowych	6,5±2,7 n=62	6,3±2,9 n=43	7±2,2 n=19

*¹ zależność statystyczna na poziomie trendu statystycznego (p=0,094)

*² zależność istotna statystycznie (p=0,048)

4.2.11. WSPÓŁWYSTĘPOWANIE ZABURZEŃ OBSESYJNO-KOMPULSYJNYCH

W badanej grupie 17 osób cierpiało z powodu współwystępujących objawów zaburzeń obsesyjno –kompulsyjnych (OCD). W poszczególnych grupach było ich 14,3 – 18,2 %, najwięcej w grupie mężczyzn PR (29%).

Współwystępowanie zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych wśród chorych z różną reakcją na lit przedstawiono w tabeli 24.

Zależność występowania zaburzeń OCD z wynikiem skali Alda, w całej grupie oraz w grupie kobiet i mężczyzn przedstawia tabela 25. Wśród 17 osób cierpiących na zespół obsesyjno-kompulsyjny znalazło się 8 kobiet i 9 mężczyzn. Częściej OCD występowało u mężczyzn niż u kobiet (26% vs 10,5%). Wyniki w skali Alda były nieco wyższe u kobiet bez OCD i u mężczyzn z zespołem obsesyjno-kompulsywnym, nie osiągając istotności statystycznej.

Tabela 24: Występowanie OCD a skuteczność profilaktyki litem mierzona skalą 3 kategorii

Czynniki kliniczne	ER n=30	PR n=70	NR n=11
OCD	5 (16,7%) K=3 M=2	10 (14,3%) K=3 M=7	2 (18,2%) K=2 M=0

Skróty użyte w tabeli: **ER** –pacjenci z bardzo dobrą reakcją na leczenie węglanem litu (excellent lithium responders), **PR** – pacjenci z częściową reakcją na leczenie litem (partial lithium responders), **NR** - pacjenci ze słabą skutecznością lub jej brakiem na leczenie litem (lithium non-responders)

Tabela 25: Zależność występowania OCD i wyniki skali Alda z uwzględnieniem kobiet i mężczyzn

	Całość (n=111)	Kobiety (n=76)	Mężczyźni (n=35)
OCD n=17	6,6±2,6	6,2±3,2 n=8	6,9±1,9 n=9
Bez OCD n=94	6,6±2,4	6,8±2,5 n=68	6,1±2,3 n=26

4.2.12. WSPÓŁWYSTĘPOWANIE ZESPOŁU STRESU POURAZOWEGO

W badanej grupie zespół stresu pourazowego (PTSD) wystąpił u 24 osób. 12 osób miała częściową reakcję na lit, 9 bardzo dobrą, zaś 3 chorych ze słabą. Współwystępowanie zespołu stresu pourazowego u chorych z odpowiednio różną reakcją na lit przedstawiono w tabeli 26.

Różnice pomiędzy kobietami a mężczyznami z zespołem stresu pourazowego przedstawiono w tabeli 27. Zespół stresu pourazowego występował u 26% kobiet i 11 % mężczyzn. Pacjenci z PTSD osiągnęli wyższą punktację w skali Alda niż bez tych zaburzeń. Zależność ta występowała na poziomie trendu statystycznego ($p=0,1$). Obserwowany lepszy wynik w skali Alda dotyczył zarówno kobiet jak i mężczyzn.

Tabela 26: Występowanie PTSD a reakcja na profilaktykę litem mierzona skalą 3 kategorii

Czynniki kliniczne	ER n=30	PR n=70	NR n=11
PTSD	9 (30%) K=8 M=1	12 (17%) K=10 M=2	3 (27%) K=2 M=1

Skróty użyte w tabeli: **ER** –pacjenci z bardzo dobrą reakcją na leczenie węglanem litu (excellent lithium responders), **PR** – pacjenci z częściową reakcją na leczenie litem (partial lithium responders), **NR** - pacjenci ze słabą skutecznością lub jej brakiem na leczenie litem (lithium non-responders)

Tabela 27: Zależność pomiędzy występowaniem PTSD a wynikiem skali Alda z uwzględnieniem kobiet i mężczyzn

	Całość (n=111)	Kobiety (n=76)	Mężczyźni (n=35)
PTSD	7,3±2,5* n=24	7,3±2,5 n=20	7,25±2,9 n=4
Bez PTSD	6,4±2,4 n=87	6,5±2,6 n=56	6,2±2,2 n=31

* zależność na poziomie trendu statystycznego (p=0,1)

4.2.13. UZALEŻNIENIE OD ALKOHOLU

25 pacjentów było uzależnionych od alkoholu co stanowi 22% badanej grupy. W tej grupie znajduje się 13 kobiet (17% wszystkich kobiet) oraz 12 mężczyzn (34% wszystkich mężczyzn), co pokazuje, że współistniejące uzależnienie od alkoholu występowało częściej u mężczyzn. Wśród tych pacjentów najwięcej (18 osób) miało częściową reakcję na leczenie litem. Stanowi to 25 % grupy pacjentów, u których zbadano częściową skuteczność profilaktyczną litu. Zależność uzależnienia od alkoholu i reakcji na lit przedstawiono w tabeli 28.

Zależność pomiędzy występowaniem uzależnienia od alkoholu a wynikiem skali ALDA z uwzględnieniem kobiet i mężczyzn przedstawiono w tabeli 29. W całej grupie pacjentów uzależnionych od alkoholu średni wynik skali Alda był wyraźnie niższy i wynosił 5,9 w porównaniu ze średnią wartością (6,8) w grupie nie nadużywającej alkoholu. W grupie mężczyzn uzależnionych od alkoholu średni wynik skali Alda był wyraźnie niższy (5,4) w porównaniu z grupą pozostałych mężczyzn (6,8). Zależność ta była na poziomie trendu statystycznego ($p=0,083$).

Tabela 28: Zależność pomiędzy występowaniem uzależnienia od alkoholu a reakcją na profilaktykę litem

	ER	PR	NR
Uzależnienie od alkoholu	n=30 K=23 M=7	n=70 K=46 M=24	n=11 K=7 M=4
Cała grupa n=111	n=4 (13%)	n=18 (26%)	n=3 (27%)
Kobiety n=76	n=3 (13%)	n=9 (19%)	n=1 (14%)
Mężczyźni n=35	n=1 (14%)	n=9 (37%)	n=2 (50%)

Skróty użyte w tabeli: **ER** –pacjenci z bardzo dobrą reakcją na leczenie węglanem litu (excellent lithium responders), **PR** – pacjenci z częściową reakcją na leczenie litem (partial lithium responders), **NR** - pacjenci ze słabą skutecznością lub jej brakiem na leczenie litem (lithium non-responders)

Tabela 29: Zależność pomiędzy występowaniem uzależnienia od alkoholu a wynikiem skali Alda z uwzględnieniem kobiet i mężczyzn

	Całość	Kobiety	Mężczyźni
	(n=111)	(n=76)	(n=35)
Uzależnienie od alkoholu	n=25 5,9±2,4	n=13 6,5±2,6	n=12* 5,4±2,2
Bez uzależnienia od alkoholu	n=86 6,8±2,5	n=63 6,8±2,6	n=23 6,8±2,2

*- zależność na poziomie trendu statystycznego (p=0,083)

4.2.14. UZALEŻNIENIE OD LEKÓW

Blisko 1/3 chorych badanej grupy była uzależniona od leków (w tym 35% spośród kobiet i 49% mężczyzn). Pacjenci z bardzo dobrą i częściową reakcją na lit stanowili około 33% swoich grup. Prawie połowa chorych ze słabą reakcją bądź jej brakiem była również uzależniona od leków. Zależność uzależnienia od leków i reakcji na lit przedstawiono w tabeli 30.

Zależność występowania uzależnienia od leków i wyników skali Alda z uwzględnieniem kobiet i mężczyzn przedstawia tabela 31. Z 44 chorych uzależnionych od leków 60% stanowiły kobiety zaś 40% mężczyźni. Zaobserwowano lepszy średni wynik skali Alda w grupie osób nie nadużywających leków. Różnice te nie były istotne statystycznie.

Tabela 30: Występowanie uzależnienia od leków a reakcja na profilaktykę litem mierzona skalą 3 kategorii

Uzależnienie od leków	ER n=30	PR n=70	NR n=11
Cała grupa n=111	n=12	n=27	n=5
Kobiety n=76	n=8	n=16	n=3
Mężczyźni n=35	n=4	n=11	n=2

Skróty użyte w tabeli: **ER** –pacjenci z bardzo dobrą reakcją na leczenie węglanem litu (excellent lithium responders), **PR** – pacjenci z częściową reakcją na leczenie litem (partial lithium responders), **NR** - pacjenci ze słabą skutecznością lub jej brakiem na leczenie litem (lithium non-responders)

Tabela 31: Zależność występowania uzależnienia od leków a wynikiem skali Alda z uwzględnieniem kobiet i mężczyzn

	Całość (n=111)	Kobiety (n=76)	Mężczyźni (n=35)
Uzależnienie od leków	n=44 6,3±2,7	n=27 6,5±2,9	n=17 6,1±2,3
Bez uzależnienia od leków	n=67 6,8±2,3	n=49 6,9±2,4	n=18 6,6±2,2

4.2.15. PRÓBY SAMOBÓJCZE

W badanej grupie 27 osób (23 kobiety i 4 mężczyzn) próbowało popełnić samobójstwo przed profilaktycznym włączeniem do leczenia węglanu litu. U tych osób średnio na pacjenta przypadło $3,3 \pm 2,2$ prób samobójczych (rozpiętość 1-9). Po włączeniu litu w grupie badanej nie odnotowano incydentów suicydalnych.

Wśród pacjentów z próbami samobójczymi przed włączeniem litu ponad 40% miała bardzo dobrą skuteczność profilaktyczną w wyniku stosowania tego leku, a blisko 60% częściową reakcją na leczenie. Występowanie prób samobójczych u pacjentów leczonych profilaktycznie węglanem litu w zależności od reakcji na to leczenie mierzonej skalą 3 kategorii przedstawiono w tabeli 32.

Osoby z brakiem reakcji na lit znajdowały się tylko w grupie bez prób samobójczych – różnica z pozostałą grupą jest istotna ($p=0,048$).

Zależność pomiędzy występowaniem prób samobójczych u osób leczonych profilaktycznie węglanem litu a wynikami tego leczenia mierzonymi w skali Alda przedstawia tabela 33.

Przy zastosowaniu skali Alda, w całej grupie zaobserwowano lepszy efekt profilaktycznego działania węglanu litu w podgrupie osób, u których nie występowały próby samobójcze przed włączeniem tego leku. W grupie kobiet, które nie miały incydentów suicydalnych przed włączeniem profilaktyki litem zaobserwowano znacznie lepszy efekt wyrażony w średniej punktacji skali Alda. Zależność pomiędzy tą grupą pacjentek a grupą kobiet z próbami suicydalnymi była na granicy trendu statystycznego ($p=0,07$).

U mężczyzn natomiast zaobserwowano nieznacznie lepszy efekt profilaktyczny litu wyrażony

średnią punktacją skali Alda w grupie mężczyzn, u których odnotowano występowanie prób samobójczych przed włączeniem leku.

Tabela 32: Występowanie prób samobójczych u pacjentów leczonych profilaktycznie węglanem litu i reakcja na to leczenie mierzona skalą 3 kategorii

Cała grupa n=111	ER n=30	PR n=70	NR n=11
Osoby z próbami samobójczymi n=27	n=11 (41%)	n=16 (59%)	n=0
Osoby bez prób samobójczych n=84	n=19 (23%)	n=54 (64%)	n=11 (13%)*

Skróty użyte w tabeli: **ER** –pacjenci z bardzo dobrą reakcją na leczenie węglanem litu (excellent lithium responders), **PR** – pacjenci z częściową reakcją na leczenie litem (partial lithium responders), **NR** - pacjenci ze słabą skutecznością lub jej brakiem na leczenie litem (lithium non-responders)

*- różnica istotna statystycznie $p=0,048$ (χ^2)

Tabela 33: Zależność pomiędzy występowaniem prób samobójczych u osób leczonych profilaktycznie węglanem litu a wynikami tego leczenia mierzonymi w skali Alda

	N	Skala ALDA	Kobiety	Mężczyźni
Osoby z próbami samobójczymi	n=27	6,1±2,6	6,0±2,7* n=23(30%)	6,5±2,6 n=4(12%)
Osoby bez prób samobójczych	n=84	6,8±2,3	7,0±2,5 n=53(70%)	6,3±2,4 n=31(88%)

* – zależność w granicach trendu statystycznego ($p=0,07$)

4.2.16. DŁUGOŚĆ LECZENIA WĘGLANEM LITU

W tabeli 34 przedstawiono zależność reakcji na leczenie litem od długości tego leczenia. Zależności te przedstawiono z uwzględnieniem podziału na grupę kobiet i mężczyzn. Pacjentki z częściową reakcją na lit stosowały lek krócej niż chore bez reakcji. Różnica ta była na poziomie trendu statystycznego.

W przedziale między 5 i 10 rokiem zażywania litu 3 osoby wykazały bardzo dobrą odpowiedź na lit, 19 częściową, a 1 osoba nie wykazała reakcji. W tej grupie częściej występowały kobiety (18) niż mężczyźni (5). Uśredniona punktacja skali Alda wynosiła 6,99 ($\pm 1,9$). Leczenie skojarzone litem i innym lekiem psychotropowym dotyczyło 15 osób, z których połowa dobrze reagowała na tę terapię.

54 pacjentów mieściło się w przedziale 11-20 lat zażywania litu. 15 chorych wykazało bardzo dobrą odpowiedź na lit, 35 częściową, a u 4 chorych nie uzyskano poprawy. Grupa ta zawierała 36 kobiet i 18 mężczyzn. Średnia skala Alda wyniosła 6,5 punkta ($\pm 2,4$).

Zażywanie litu powyżej 20 lat odnotowano wśród 34 chorych. 12 z nich wykazywało bardzo dobrą reakcję na lit, 16 częściową zaś 6 osób wykazało bardzo słabą reakcję lub jej brak. Grupa ta zawierała 22 kobiety i 12 mężczyzn. Średnia punktacja w skali Alda wyniosła 6,73 punktów ($\pm 2,8$). Powyżej 20 lat zażywania litu aż 25 osób zażywało go w monoterapii.

Czas leczenia litem najdłuższy był w grupie pacjentów ze słabą reakcją na lit, którzy otrzymali odpowiednio 0 i 3 punkty w skali Alda oraz w grupie chorych z 10 punktami. Nie wykazano jednak korelacji pomiędzy długością leczenia litem a różną reakcją na lit.

Szczegółowe porównanie długości leczenia litem w zależności od reakcji na profilaktyczne zażywanie litu przedstawiono w tabeli 35.

Tabela 34: Zależność długości stosowania profilaktycznego litu i reakcją na takie leczenie z uwzględnieniem kobiet i mężczyzn

	ER	PR	NR
Długość leczenia litem n=111	n=30 20,0±8,6	n=70 16,0±9,0	n=11 23,0±10,5
Kobiety n=76	n=23 19,8±8,6	n=46 16,1±9,1	n=7 23,6±10,9
Mężczyźni n=45	n=7 21,3±9,3	n=24 17,4±9,1	n=4 23,7±11,5

Skróty użyte w tabeli: **ER** –pacjenci z bardzo dobrą reakcją na leczenie węglanem litu (excellent lithium responders), **PR** – pacjenci z częściową reakcją na leczenie litem (partial lithium responders), **NR** - pacjenci ze słabą skutecznością lub jej brakiem na leczenie litem (lithium non-responders)

Tabela 35: Zależność długości leczenia węglanem litu i reakcją na leczenie

Długość leczenia litem	N n=111	ER n=30	PR n=70	NR n=11	ER+PR n=100	PR+NR n=81
5-10 lat	23 (20,7%)	3 (13%)	19 (83%)	1 (4%)	22	20
11-20 lat	54 (48,7%)	15 (28%)	35 (65%)	4 (7%)	50	39
>20 lat	34 (30,6%)	12 (35%)	16 (47%)	6 (18%)	28	22

Skróty użyte w tabeli: **ER** –pacjenci z bardzo dobrą reakcją na leczenie węglanem litu (excellent lithium responders), **PR** – pacjenci z częściową reakcją na leczenie litem (partial lithium responders), **NR** - pacjenci ze słabą skutecznością lub jej brakiem na leczenie litem (lithium non-responders)

Zależność pomiędzy długością leczenia litem i skalą Alda przedstawiono w tabeli 36.

W całej grupie nie stwierdzono zależności.

W grupie kobiet skuteczność litu była istotnie większa u otrzymujących lit do 10 lat ($p < 0,001$), podczas gdy odwrotne zjawisko wystąpiło u mężczyzn.

Tabela 36: Zależność pomiędzy długością profilaktycznego stosowania węglanu litu a wynikiem skali Alda

	N	Skala Alda	K	M
<10	23	6,6±0,4	n=18 7,2±0,4*	n=5 4,6±0,9*
11-20	54	6,5±0,3	n=36 6,4±0,4	n=18 6,8±0,4
>20	34	6,7±0,5	n=22 6,9±0,6	n=12 6,3±0,8

*- różnica w porównaniu z okresem leczenia >10 lat istotna statystycznie p<0,001.

5. OMÓWIENIE

5.1. SKUTECZNOŚĆ OGÓLNA LITU

Wieloletnie badania skuteczności profilaktycznego działania litu pozwoliły na wyodrębnienie grupy pacjentów, u których podawanie go całkowicie zmieniło ich życie. Kanadyjski psychiatra Paul Grof, nazwał tę grupę „excellent lithium responders”. W jej skład wchodzi pacjenci, u których przez cały okres stosowania litu w monoterapii (10 lat i dłużej) nie występowały nawroty choroby. Grupa ta stanowi ok. 1/3 wszystkich chorych leczonych litem (Grof 1999). Badanie przeprowadzone w ośrodku poznańskim porównujące grupy osób, u których rozpoczęto kurację litem w latach 70-tych oraz w latach 80-tych (w każdej grupie było po 79 chorych, których obserwowano przez 10 lat) wykazało, że w obu grupach odsetek osób „excellent lithium responders” był podobny i wynosił odpowiednio 34% i 27% (Rybakowski i wsp 2001). W obecnym badaniu, u pacjentów otrzymujących lit przez średnio 18 lat kryteria excellent lithium responders spełniło 27%, w tym 30% kobiet i 20% mężczyzn.

Obserwacje grupy „excellent lithium responders” pozwoliły na jej bardziej szczegółową charakterystykę kliniczną. W opinii Paula Grofa osoby takie charakteryzują się klasycznym przebiegiem choroby nawiązującym do opisów Emila Kraepelina „manisch-depressives Irresein”. Cechuje ich epizodyczny przebieg choroby z pełną remisją między epizodami oraz obciążenie rodzinne chorobą afektywną dwubiegunową. U osób tych rzadko współistnieją zaburzenia lękowe i uzależnienia. W badaniach własnych wykazaliśmy, że „excellent lithium responders” nawet po wielu latach terapii litem osiągają w badaniach neuropsychologicznych wyniki podobne jak osoby zdrowe (Rybakowski i wsp. 2009; Suwalska i wsp., 2009). W niniejszym badaniu stwierdziliśmy jednak, że obciążenie rodzinne chorobą afektywną jest czynnikiem niekorzystnie związanym z długotrwałą skutecznością

litu. Natomiast w odniesieniu do współwystępowania zaburzeń lękowych wykazano, że fakt ten wpływa korzystnie na skuteczność litu u kobiet a niekorzystnie u mężczyzn.

Jakość profilaktycznego efektu litu, zwłaszcza w kontekście „excellent lithium responders” może być uważana jako endofenotyp kliniczny choroby afektywnej dwubiegunowej i może znaleźć zastosowanie w badaniach genetyczno-molekularnych.

Wyniki naszych badań wykazały, że średnio po 20 latach zażywania węgla litu nadal co 3 pacjent nie będzie wykazywał objawów klinicznych. Na ten stan składa się wiele czynników zarówno psychospołecznych jak i biologicznych. Pod względem płci 30% kobiet i 20% mężczyzn charakteryzowało się bardzo dobrą reakcją na leczenie węglanem litu. W skali Alda średni wynik badanej grupy to 6,6 punktu, podobnie 30% badanej grupy osiągnęło punktację 9-10 co oznaczało brak objawów choroby w okresie leczenia.

10% badanych charakteryzowało się bardzo słabą reakcją na leczenie litem lub jej brakiem, a średni wynik skali Alda w tej grupie oscylował na poziomie 1,9.

Kilkadziesiąt lat stosowania soli litu w profilaktyce choroby afektywnej dwubiegunowej przyniosło liczne dowody na skuteczność takiej procedury terapeutycznej. W odniesieniu do 1/3 pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową otrzymujących lit istnieje możliwość całkowitego ustąpienia nawrotów choroby, co potwierdzają również wyniki niniejszej pracy.

5.2. CZYNNIKI SKUTECZNOŚCI

W niniejszej pracy dokonano weryfikacji hipotez związanych z profilaktycznym stosowaniem węgłanu litu.

Wiek zachorowania

Średni wiek zachorowania na chorobę afektywną dwubiegunową w badanej grupie wyniósł 34 lata, 15 osób zachorowało przed 20 rokiem życia, 16 osób po 45 roku życia. Nie zaobserwowano różnic w średniej wieku zachorowania u kobiet i mężczyzn. W badanej grupie późniejszy wiek wystąpienia pierwszego epizodu afektywnego skutkowało lepszą reakcją na włączenie profilaktyki litem, uzyskując średnio 7,1 w skali Alda, a najpóźniejszy wiek zachorowania stwierdzono w grupie osób z wynikiem 10 w badanej skali. Nie wykazano natomiast w grupie osób, która zachorowała po 34 roku życia pacjentów z brakiem reakcji na leczenie litem. Potwierdza to dane przedstawione w piśmiennictwie przez Kleindiensta i wsp.(2005), którzy na podstawie 10 badań obejmujących 1138 pacjentów wykazali wysoce istotną statystycznie zależność późnego wieku zachorowania i lepszego efektu profilaktycznego litu.

Biegunowość pierwszego epizodu

W naszym badaniu 60 osób rozpoczęło chorobę afektywną dwubiegunową epizodem depresji, a u 17 z nich wykazano bardzo dobrą reakcję na leczenie litem. Epizodem podwyższonego nastroju chorobę afektywną dwubiegunową rozpoczęło 51 osób, spośród których 13 wykazywało się bardzo dobrą reakcją na profilaktykę litem. Kobiety wyraźnie częściej rozpoczynały chorobę epizodem depresyjnym, mężczyźni zaś epizodem manii. Nasze

badanie nie wykazało różnicy pomiędzy rodzajem pierwszego epizodu afektywnego (mania lub depresja) a reakcją na lit.

Maj i wsp. (1989) wykazali, że korzystny efekt na profilaktykę litem wykazuje wzór epizodów afektywnych: mania-depresja. Kleindienst i wsp.(2005) na podstawie siedmiu badań obejmujących 904 pacjentów wykazali istotną statystycznie zależność pomiędzy wzorem epizodów chorobowych MDI (mania-depresja-remisja) i dobrym efektem profilaktycznym litu w chorobie afektywnej dwubiegunowej.

Wiek wystąpienia fazy podwyższonego nastroju

Średni wiek wystąpienia fazy podwyższonego nastroju jako pierwszego epizodu CHAD wyniósł 34 lata, natomiast w grupie pacjentów z bardzo dobrą reakcją na lit średnia ta wyniosła 37 lat. Osoby ze słabą reakcją na leczenie węglanem litu epizod podwyższonego nastroju miały średnio w wieku 28 lat, a zależność ta była istotna statystycznie. Zaobserwowano również widocznie lepszy wynik w skali Alda jako reakcję na profilaktyczne leczenie litem w grupie kobiet, u których epizod manii wystąpił po 34 roku życia.

Wiek wystąpienia fazy obniżonego nastroju

Średni wiek wystąpienia epizodu depresyjnego jako początku choroby afektywnej dwubiegunowej wynosił 34 lata. W badanej grupie zaobserwowano słabą reakcję na profilaktyczne stosowanie litu u pacjentów, u których znacznie wcześniej występowały fazy depresyjne, średni wiek w grupie NR wynosił 26 lat. Wśród tych pacjentów istotnie niższy wiek wystąpienia fazy obniżonego nastroju odnotowano wśród kobiet.

W skali Alda widocznie lepsze wyniki zanotowano w grupie kobiet, u których epizod depresyjny wystąpił po 35 roku życia, w porównaniu z grupą kobiet, które zachorowały przed 35 rokiem życia, a zależność ta była istotna statystycznie.

Długość choroby przed włączeniem litu

W badanej grupie najkrótszy okres od wystąpienia pierwszego epizodu do włączenia profilaktyki węglanem litu odnotowano u osób ze słabą reakcją na to leczenie i wyniósł on 5 lat. Najdłuższy średni czas od rozpoczęcia choroby do włączenia profilaktyki obserwowano w grupie z częściową reakcją na lit. Wyniki te nie potwierdzają prezentowanych w literaturze wniosków z badań Franchiniego i wsp. (1999) oraz Kettera i wsp. (2006), którzy to postulowali lepszy efekt profilaktyczny litu, kiedy leczenie rozpoczęto w krótkim czasie od rozpoczęcia choroby. Zaobserwowano również istotną statystycznie zależność pomiędzy lepszą reakcją na lit w skali Alda w grupie kobiet, u których profilaktykę włączono powyżej 8 lat od rozpoczęcia choroby.

Typ choroby CHAD I, CHAD II

Chorobę afektywną dwubiegunową typu I rozpoznano u 79 osób w badanej grupie, natomiast u 32 stwierdzono typ II choroby. W naszym badaniu wykazano istotną statystycznie zależność pomiędzy lepszą reakcją na leczenie litem wyrażoną w skali Alda a typem II choroby afektywnej dwubiegunowej. Zależność tę odnotowano w stosunku do całej podgrupy, jak i do grupy kobiet z II typem CHAD. Zależność pomiędzy typem II choroby afektywnej dwubiegunowej badań Kleindienst i wsp. (2005) na podstawie 8 badań obejmujących 1023 pacjentów. Jego analiza nie wykazała jednoznacznej zależności pomiędzy typem II CHAD a reakcją na profilaktyczne leczenie litem.

Obciążenie dziedziczne chorobą afektywną

42 osoby w badanej grupie miały w swojej rodzinie osoby z chorobą afektywną. Osoby obciążone dziedzicznie chorobą afektywną charakteryzowały się gorszą reakcją na leczenie litem. Odnotowano istotny statystycznie lepszy wynik w skali Alda u pacjentów nieobciążonych chorobą afektywną dwubiegunową.

Wyniki te są sprzeczne z badaniami Mendlewicza i wsp. (1973) oraz Maja i wsp. (1984), którzy to obserwowali odwrotną korelację. Wnioskowali oni, iż lepszy efekt terapeutyczny występuje u osób z obciążeniem rodzinnym CHAD.

Przyjmowanie litu w rodzinie

U 17 osób w badanej grupie, przynajmniej jeden z członków rodziny przyjmował węglan litu celem profilaktyki choroby afektywnej dwubiegunowej. W grupie osób z bardzo dobrą reakcją na leczenie litem u 20% osób lek ten przyjmowali członkowie ich rodzin. Dobra reakcja na lit jako endofenotyp choroby afektywnej dwubiegunowej została potwierdzona szczególnie w grupie mężczyzn i wyrażona była w punktacji skali Alda, a zależność ta była istotna statystycznie. W całej badanej grupie, chorzy posiadający w rodzinie pacjentów zażywających węglan litu wykazywali lepszy efekt profilaktyczny.

Współwystępowanie zaburzeń lękowych

Niemal połowa pacjentów w badanej grupie miała współwystępujące objawy lękowe. Kobiety u których współwystępowały zaburzenia lękowe lepiej reagowały na profilaktykę litem. Obserwowano to szczególnie w wyższej punktacji skali Alda, a zależność ta była na poziomie trendu statystycznego. W grupie mężczyzn z objawami lękowymi zaobserwowano istotnie statystyczny gorszy efekt profilaktyki węglanem litu mierzony za pomocą skali Alda. Young i wsp (1993) badając współwystępowanie zaburzeń lękowych w CHAD nie wykazali zależności pomiędzy występowaniem powyższych objawów a reakcją na profilaktykę litem. Dalsze badania również wykazały brak wpływu zaburzeń lękowych na leczenie litem. Passmore i wsp.(2003) wykazali natomiast, na podstawie obserwacji 164 pacjentów z 21 rodzin, lepszy efekt profilaktyczny lamotriginy w porównaniu z litem u pacjentów z współistniejącymi zaburzeniami lękowymi.

Współwystępowanie zaburzeń obsesyjno- kompulsyjnych

Współistniejące zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne (OCD) występowały u 15% pacjentów badanej grupy. Jednak odwrotnie niż w przypadku innych zaburzeń lękowych zaobserwowano, iż współwystępowanie OCD wiązało się z gorszym efektem profilaktycznym litu wyrażonym w skali Alda u kobiet, a lepszym u mężczyzn. Choć zależności te nie osiągały poziomu istotności statystycznej może to wskazywać na odrębność OCD od innych zaburzeń lękowych, co zostało uwzględnione w ostatnim wydaniu DSM-5.

Dotychczas w piśmiennictwie nie wykonywano badań dotyczących zależności reakcji na lit i występowania zaburzeń obsesyjno – kompulsyjnych.

Współwystępowanie zaburzeń o charakterze zespołu stresu pourazowego (PTSD)

U 24 osób w badanej grupie wykazano cechy zespołu stresu pourazowego. Chorzy z takim rozpoznaniem wykazali się lepszą reakcją na lit mierzoną w skali Alda, w porównaniu z grupą bez objawów zespołu stresu pourazowego, a zależność ta była na poziomie trendu statystycznego. Podobna zależność występowała zarówno wśród mężczyzn jak i kobiet. Dotychczas w piśmiennictwie nie przedstawiono badań dotyczących zależności pomiędzy współwystępowaniem objawów PTSD a reakcją na leczenie litem.

Uzależnienie od alkoholu i leków

O'Connell i wsp. (1991) wykazali, że uzależnienie od alkoholu oraz/lub innych substancji uzależniających nie sprzyja profilaktyce litem.

W naszym badaniu blisko 30 % pacjentów było uzależnionych od leków. Spośród pacjentów uzależnionych od leków około 1/3 miało bardzo dobrą lub częściową reakcję na leczenie litem. Ponad połowa grupy pacjentów ze słabą reakcją na leczenie litem była uzależniona od leków. 25 osób ze 111 w badanej grupie było uzależnionych od alkoholu. Uzależnienie to

częściej dotyczyło mężczyzn, którzy to również cechowali się istotnie statystycznie gorszym efektem profilaktycznym mierzonym skalą Alda, a zależność ta była na poziomie trendu statystycznego. Kleindienst i wsp. (2005) badali wpływ czynników dodatkowych, w tym również uzależnienia od alkoholu i leków na leczenie litem na podstawie obserwacji 101 pacjentów. Badanie to nie wykazało zależności pomiędzy współwystępowaniem uzależnienia od alkoholu i leków a efektem profilaktycznym stosowania litu.

Występowanie prób samobójczych

W przeprowadzonym badaniu stwierdzono występowanie prób samobójczych przed leczeniem litem u 27 osób, a liczba incydentów suicydalnych u tych osób wahała się od 1 do 9. U osób z próbami samobójczymi nie było pacjentów z negatywną reakcją na lit. Ogólnie jednak zaobserwowano lepszy efekt profilaktyczny mierzony w skali ALDA w grupie osób, u których nie występowały próby samobójcze przed leczeniem litem w porównaniu z osobami, które miały takie próby. W szczególności ta zależność była widoczna w grupie kobiet i wartość jej mieściła się w granicach trendu statystycznego.

Po wprowadzeniu węgla litu, u żadnego z chorych nie obserwowano zachowań suicydalnych, co wiąże się z przeciwsamobójczym mechanizmem działania litu, który został wcześniej potwierdzony w literaturze. Cipriani i wsp. (2013) wykazali, na podstawie metaanalizy obejmującej 48 randomizowanych badań, przeciwsamobójcze działanie litu. Wyrażone to zostało przy pomocy współczynnika ryzyka, który był korzystniejszy w porównaniu z placebo i wyniósł 0,13 co odznacza 8x mniejsze prawdopodobieństwo samobójstwa.

Długość leczenia węglanem litu

W badaniu ośrodka poznańskiego z roku 2001 wykazano, że procent „excellent lithium responders” był podobny u osób rozpoczynających kurację w latach 70-tych do

rozpoczynających kurację w latach 80-tych (odpowiednio 35% i 27%). Ostatnie badanie Berghofera i wsp. wskazuje, że reakcja na leczenie litem pozostaje stabilna w ciągu wielu lat podawania tego leku.

W niniejszym badaniu nie wykazano zależności w całej grupie z długością stosowania litu. Po podziale na kobiety i mężczyzn okazało się, że grupa kobiet o długości stosowania litu <10 lat miała wyższą punktację w skali Alda w porównaniu z dłuższymi okresami profilaktyki, podczas gdy u mężczyzn występowało zjawisko odwrotne. Interpretacja tego jest trudna i być może wynika ono z rekrutacji pacjentów do profilaktyki litem w ostatnich latach.

6. PODSUMOWANIE

Badania nad skutecznością leków zapobiegających nawrotom epizodów w chorobie afektywnej dwubiegunowej trwają od wielu dziesiątków lat. Pierwszym i jak dotąd najlepiej poznanym lekiem normotymicznym jest węglan litu. Na przestrzeni dziesięcioleci wskazania do jego stosowania zmieniały się skrajnie od masowego zażywania do „zapomnienia” o nim. Współczesna psychofarmakologia, dowiodła wysokiej skuteczności litu w obu biegunach psychopatologicznych choroby afektywnej dwubiegunowej. Od wielu lat leczenie CHAD w wielu ośrodkach na świecie rozpoczyna się podaniem węglanu litu, jako leku pierwszego rzutu.

Za skuteczność normotymiczną litu odpowiada wiele czynników. Do głównych zaliczyć możemy systematyczność zażywania leku, klasyczny przebieg choroby, oraz szereg czynników psychospołecznych, biologicznych oraz genetycznych.

W badaniu uczestniczyła bardzo dobrze scharakteryzowana grupa pacjentów zażywająca średnio węglan litu przez 18-lat. Wyniki naszych badań wykazały, że do głównych czynników skuteczności litu należy późny wiek wystąpienia pierwszego epizodu afektywnego. Znaczenie w tym zakresie ma również obciążenie rodzinne chorobami psychicznymi, zażywanie przez członków rodziny węglanu litu, jak również współwystępowanie zespołów lękowych i uzależnień.

Czynniki te są ważne dla psychiatrów praktyków, z uwagi na możliwość szybkiego włączenia właściwego leczenia normotymicznego w chorobie afektywnej dwubiegunowej. W przyszłości, wydaje się, że informacje ogólne o początku i przebiegu choroby zostaną zastąpione przez panel badań genetycznych oraz biochemicznych określający dokładnie endofenotyp choroby afektywnej dwubiegunowej i możliwe będzie szczegółowe dobranie leku do profilu biochemiczno – genetycznego pacjenta.

7. WNIOSKI

1. Po 20 latach zażywania w profilaktyce choroby afektywnej dwubiegunowej węglanu litu blisko 30% osób pozostaje w remisji.
2. Późniejszy wiek wystąpienia choroby afektywnej dwubiegunowej wiąże się z lepszą reakcją na lit.
3. Efekt profilaktyczny litu nie zależy od biegunowości pierwszego epizodu.
4. U osób obciążonych genetycznie chorobą afektywną występuje gorszy efekt profilaktyczny litu.
5. Pacjenci posiadający w rodzinie osoby zażywające lit, wykazują lepszy efekt profilaktyczny leczenia tym lekiem.
6. Kobiety ze współwystępowaniem zaburzeń lękowych wykazują lepszy efekt profilaktyczny litu. Odwrotna zależność występuje u mężczyzn.
7. Gorszy efekt profilaktyki litem występuje u mężczyzn nadużywających alkoholu.
8. W grupie kobiet lepszy efekt działania litu stwierdzono u osób, u których długość leczenia nie przekraczała 10 lat. Natomiast w grupie mężczyzn lepszy efekt stwierdzono u osób otrzymujących lit powyżej 10 lat.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Alda M, Cavazzoni P, Grof P. Treatment response to prophylactic lithium and family history of psychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 1999;15:1078-85.
2. Arfwedson A. Untersuchung einiger bei der Eisen-Grube von Utö vorkommenden Fossilien und von einem daringe fundenen neuen feuer festen Alkali. *Schweiggers JF Chemie u Physik* 1818;22:93-120.
3. Baastrup P. The use of lithium In manic depressive psychosis. *Copr Psych.*1964;5:398-408.
4. Baastrup PC, Schou M. Lithium as a prophylactic agents. Its effect against recurrent depressions and manic-depressive psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 1967;16:162-72.
5. Bearden CE, Thompson PM, Dutton RA, Frey BN, Peluso MA, Nicoletti M i wsp. Three-dimensional mapping of hippocampal anatomy in unmedicated and lithium-treated patients with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:1229-1238.
6. BALANCE investigators and collaborators, Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J, Azorin JM, Cipriani A, i wsp. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomized open – label trial. *Lancet* 2010;375:385 – 395.
7. Baldessarini RJ, Tondo L. Does lithium treatment still work? Evidence of stable responses over three decades. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:187-90.
8. Benedetti F, Serretti A, Pontiggia A, Bernasconi A, Lorenzi C, Colombo C i wsp. Long-term response to lithium salts in bipolar illness is influenced by the glycogen synthase kinase 3-beta -50 T/C SNP. *Neurosci Lett* 2005;376:51-5.
9. Beręsewicz M. Wyniki długotrwałej (powyżej 10 lat) kuracji węglanem litu. *Psychiatr Pol* 1996;30:583-592.

10. Berghöfer A, Alda M, Adli M, Baethge C, Bauer M, Bschor T i wsp. Stability of lithium treatment in bipolar disorder - long-term follow-up of 346 patients. *International Journal of Bipolar Disorders* 2013;1:11.
11. Borkowska A, Rybakowski JK, Drozd W, Bielinski M, Kosmowska M, Rajewska-Rager A i wsp. Polish validation of the TEMPS-A: the profile of affective temperaments in a college student population. *J Affect Disord* 2010;123:36-41.
12. Bowden CL, Mosolov S, Hranov L, Chen E, HABIL H, Kongsakon R i wsp. Efficacy of valproate versus lithium in mania or mixed mania: a randomized, open 12-week trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2010;25:60-7.
13. Cade J. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J* 1949Aust;2:349-352.
14. Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;346:1-13
15. Coryell W, Solomon D, Leon AC, Akiskal HS, Keller MB, Scheftner WA i wsp. Lithium discontinuation and subsequent effectiveness. *Am J Psychiatry* 1998;155:895–898.
16. Dembińska-Krajewska D, Kliwicki S, Chłopocka-Woźniak M, Rybakowski J. Skuteczność profilaktycznego stosowania litu w chorobie afektywnej dwubiegunowej a cechy schizotypii. *Farmakoter Psychiatr Neurol* 2012;3-4:153-158.
17. DSM-5. Fifth Edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Association. Washington; May 2013
18. Dunner DL, Fieve RR. Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure. *Arch Gen Psychiatry* 1974;30:229–233.
19. Franchini L, Zanardi B, Smeraldi E, Gasperani M. Early onset of lithium prophylaxis as a predictor of good longterm outcome. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1999; 249:227-230

20. Garfinkel PE, Stancer HC, Persad E. A comparison of haloperidol, lithium carbonate and their combination in the treatment of mania. *J Affect Disord* 1980; 2:279–288.
21. Geddes JR, Burgess S, Hawton K, Jamison K, Goodwin GM. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004;161:217-22.
22. Gelenberg AJ, Kane JM, Keller MB. Comparison of standard and low serum levels of lithium for maintenance treatment of bipolar disorders. *N Engl J Med* 1989;321:1489–1493.
23. Germana C, Kempton MJ, Sarnicola A, Christodoulou T, Haldane M, Hadjulis M i wsp. The effects of lithium and anticonvulsants on brain structure in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2010;122:481-487
24. Gershon S, Chengappa KN, Malhi GS. Lithium specificity in bipolar illness: a classic agent for the classic disorder. *Bipolar Disord* 2009;11:34-44.
25. 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* 1999:36–51. Cheshire, Connecticut: Weidner Publishing Group.
26. Grof P. Sixty years of lithium responders. *Neuropsychobiology* 2010;62:8-16.
27. Hajek T., Bauer M, Simhandl C, Rybakowski J, O'Donovan C, Pfenning A, i wsp. Neuroprotective effect of lithium on hippocampal volumes in bipolar disorder independent of long-term treatment response. *Psychol.Med* 2013;31:1-11
28. Hartigan G. The use of lithium salts in affective disorders. *Br J Psychiatry* 1963;109:810-814.

29. Hauser J, Leszczyńska A, Samochowiec J, Czerski PM, Ostapowicz A, Chłopočka M i wsp.. Association analysis of the insertion/deletion polymorphism in serotonin transporter gene in patients with affective disorder. *Eur Psychiatry* 2003;18:129-32.
30. Keller MB, Lavori PW, Coryell W, Endicott J, Mueller TI. Bipolar I A five-year prospective follow-up. *J Nerv Ment Dis* 1993;181:238–245.
31. Ketter TA, Houston JP, Adams DH, Risser RC, Meyers AL, Williamson DJ i wsp. Differential efficacy of olanzapine and lithium in preventing manic or mixed recurrence in patients with bipolar I disorder based on number of previous manic or mixed episodes. *J Clin Psychiatry* 2006;67:95-101.
32. Kirov G, Murphy K, Arranz MJ, Jones I, McCandles F, Kunugi H i wsp.. Low activity allele of catechol-O-methyltransferase gene associated with rapid cycling bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 1998;3:342-5.
33. Kleindienst N, Engel R, Greil W. Psychosocial and demographic factors associated with response to prophylactic lithium: a systematic review for bipolar disorders. *Psychol Med* 2005;35:1685-94.
34. Kleindienst N, Engel R, Greil W. Which clinical factors predict response to prophylactic lithium? A systematic review for bipolar disorders. *Bipolar Disord* 2005;7:404-17.
35. Krzyżowski J, Skaryszewska-Sawicka J, Marcjan K. Profilaktyczne działanie soli litu w psychozach afektywnych. *Psychiatr Pol* 1971;5:283-8.
36. Lange C. *Periodische Depressions zustände und ihre Pathogenesis auf dem Boden der harnsauren Diathese*. Verlag von Leopold Voss, Hamburg und Leipzig 1896.
37. Løvlie R, Berle JO, Stordal E, Steen VM. The phospholipase C-gamma1 gene (PLCG1) and lithium-responsive bipolar disorder: re-examination of an intronic dinucleotide repeat polymorphism. *Psychiatr Genet* 2001;11:41-3.

38. Lyoo K, Dager SR, Kim JE, Yoon SJ, Friedman SD, Dunner DL, i wsp.. Lithium-induced grey matter volume increase as a neural correlate of treatment response in bipolar disorder: A longitudinal brain imaging study. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:1743-1750
39. Maj M. Clinical prediction of response to lithium prophylaxis in bipolar patients: the importance of the previous pattern of course of the illness. *Clin Neuropharmacol* 1990;13:66–70.
40. Maj M, Del Vecchio M, Starace F, Pirozzi R, Kemali D. Prediction of affective psychoses response to lithium prophylaxis. The role of socio-demographic, clinical, psychological and biological variables. *Acta Psychiatr Scand* 1984;69:37–44.
41. Maj M, Pirozzi R, Magliano L. Late non-response to lithium prophylaxis in bipolar patients: Prevalence and predictors. *J Affect Disord* 1996;39:39–42.
42. Maj M, Pirozzi R, Starace F. Previous pattern of course of the illness as a predictor of response to lithium prophylaxis in bipolar patients. *J Affect Disord* 1989;17:237–241.
43. Malhi GS, Adams D, Berk M. Is lithium in a class of its own? A brief profile of its clinical use. *Aust NZ J Psychiatry* 2009a;43:1096 – 1104.
44. Malhi GS, Adams D, Berk M. Medicating mood with maintenance in mind: bipolar depression pharmacotherapy. *Bipolar Disord* 2009b;11:55-76.
45. Masui T, Hashimoto R, Kusumi I, Suzuki K, Tanaka T, Nakagawa S i wsp. A possible association between missense polymorphism of the breakpoint cluster region gene and lithium prophylaxis in bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:204–208.
46. Masui T, Hashimoto R, Kusumi Suzuki K, Tanaka T, Nakagawa S i wsp. A possible association between the –116C/G single nucleotide polymorphism of the XBP1 gene and lithium prophylaxis in bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006;19:83–88.

47. Mendlewicz J, Fieve RR, Stallone F. Relationship between the effectiveness of lithium therapy and family history. *Am J Psychiatry* 1973;130:1011–1013.
48. Monkul ES, Matsuo K, Nicoletti MA, Dierschke N, Hatch JP, Dalwani M i wsp. Prefrontal gray matter increases in healthy individuals after lithium treatment: a voxel-based morphometry study. *Neurosci Lett* 2007;429:7-11
49. Moore GJ, Bebchuk JM, Wilds IB, Chen G, Manji HK. Lithium-induced increase in human brain grey matter. *Lancet* 2000Oct7;356:9237:1241-2.
50. Moore GJ, Cortese BM, Glitz DA, Zajac-Benitez C, Quiroz JA, Uhde TW i wsp.. A longitudinal study of the effects of lithium treatment on prefrontal and subgenual prefrontal gray matter volume in treatment-responsive bipolar disorder patients. *J Clin Psychiatry* 2009;70:699-705
51. Müller-Oerlinghausen B, Ahrens B, Grof E, Grof P, Lenz G, Schou M i wsp.. The effect of long-term lithium treatment on the mortality of patients with manic-depressive and schizoaffective illness. *Acta Psychiatr Scand* 1992;86:218-222.
52. NICE Bipolar disorder. The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care (NICE guideline). National Institute for Health and Clinical Excellence 2006
53. Nivoli AM, Murru A, Vieta E. Lithium: still a cornerstone in the long-term treatment in bipolar disorder? *Neuropsychobiology* 2010;62:27-35.
54. O’Connell RA, Mayo JA, Flatow L. Outcome of bipolar disorder on long-term treatment with lithium. *Br J Psychiatry* 1991;159:123–129.
55. Passmore MJ, Garnham J, Duffy A, MacDougall M, Murno A, Slaney C. Phenotypic spectra of bipolar disorder in responders to lithium versus lamotrigine. *Bipolar Disord* 2003-Apr;5:110-4.

56. Perlis RH, Smoller JW, Ferreira MA, McQuillin A, Bass N, Lawrence J i wsp. A genome wide association study of response to lithium for prevention of recurrence in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2009;166:718–725.
57. Permoda-Osip A, Rybakowski JK. Badania kliniczne i genetyczne potomstwa pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową otrzymujących profilaktycznie węglan litu. Rozprawa doktorska 2006.
58. Permoda-Osip A, Rybakowski J, Suwalska A, Dmitrzak-Węglarz M, Skibińska M, Czerny P i wsp.. Polimorfizm genu katechol-O-metylotransferazy (COMT) a działanie profilaktyczne litu w chorobie afektywnej dwubiegunowej. *Farmakoter Psychiat Neurol* 2008;24:19-24.
59. Post RM, Rubinow DR, Ballenger JC. Conditioning and sensitization in the longitudinal course of affective illness. *Br J Psychiatry* 1986;149:191–201.
60. Prien RF, Caffey EM Jr, Klett CJ. Factors associated with treatment success in lithium carbonate prophylaxis. Report of the Veterans Administration and National Institute of Mental Health collaborative Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 1974;31:189–192.
61. Rybakowski J, Chłopocka-Woźniak M, Kapelski Z. Ocena kliniczna skuteczności profilaktycznej długotrwałego stosowania węglanu litu u chorych z endogennymi zespołami depresyjnymi. *Psychiatr Pol* 1980;14:357-61.
62. 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.
63. Rybakowski JK, Dembinska D, Kliwicki S, Akiskal KK, Akiskal HH. TEMPS-A and long-term lithium response: Positive correlation with hyperthymic temperament. *J Affect Disord* 2013;20:145,187-9.

64. Rybakowski JK, Czerski P, Dmitrzak-Weglarz M, Kliwicki S, Leszczynska-Rodziewicz A, Permoda-Osip A i wsp. Clinical and pathogenic aspects of candidate genes for lithium prophylactic efficacy. *J Psychopharmacol* 2012;26:368-73.
65. 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.
66. Rybakowski J, Suwalska A, Czerski P, Dmitrzak-Weglarz M, Leszczyńska-Rodziewicz A, Hauser J i wsp. Prophylactic effect of lithium in bipolar affective illness may be related to serotonin transporter genotype. *Pharmacol Rep* 2005;57:124-7.
67. Rybakowski JK, Suwalska A, Skibińska M, Szczepankiewicz A, Leszczyńska-Rodziewicz A, Permoda A i wsp. Prophylactic lithium response and polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene. *Pharmacopsych* 2005;38:166-70.
68. Rybakowski JK, Dmitrzak-Weglarz M, Kliwicki S, Hauser J. Polymorphism of circadian clock genes and prophylactic lithium response. *Bipolar Disord.* 2013 (w druku)
69. Schou M. Biology and pharmacology of the lithium ion. *Pharmacol Rev* 1957;9:17-58.
70. Schou M, Juel-Nielsen N, Stromgren E, Voldby H. The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1954;17:250-60.
71. Schou M, Thompsen K. Lithium prophylaxis of recurrent endogenous affective disorders. W: Johnson F.N. (red.). *Lithium Research and Therapy*. Academic Press, London 1976; :63-84.
72. Schulze T. The Consortium on Lithium Genetics (ConLiGen) genome-wide association studies of lithium response phenotypes in bipolar disorder [abstract book]. *CINP Congress*; 3–7 June; Stockholm 2012; 36.
73. Schulze TG, Alda M, Adli M, Akula N, Arda 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.

74. Segal J, Berk M, Brook S. Risperidone compared with both lithium and haloperidol in mania: a double-blind randomized controlled trial. *Clin Neuropharmacol* 1998;21:176-80.
75. Serretti A, Lilli R, Lorenzi C, Gasperini M, Smeraldi E. Tryptophan hydroxylase gene and response to lithium prophylaxis in mood disorders. *J Psychiatr Res* 1999;33:371-7.
76. Serretti A, Lilli R, Mandelli L, Lorenzi C, Smeraldi E. Serotonin transporter gene associated with lithium prophylaxis in mood disorders. *Pharmacogenomics J* 2001;1:71-7.
77. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janays J, Weiller E, i wsp. The MINI-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J.Clin.Psychiatry* 1998;59:Suppl 20:22-33,34-57.
78. Silberberg G, Levit A, Collier D, St Clair D, Munro J, Kerwin RW i wsp. Stargazin involvement with bipolar disorder and response to lithium treatment. *Pharmacogenet Genomics* 2008;18:403–412.
79. Smeraldi E, Petroccione A, Gasperini M, Macciardi F, Orsini A. The search for genetic homogeneity in affective disorders. *J Affect Disord* 1984;7:99-107.
80. Squassina A, Manchia M, Borg J, Congiu D, Costa M, Georgitsi M i wsp. Evidence for association of an ACCN1 gene variant with response to lithium treatment in Sardinian patients with bipolar disorder. *Pharmacogenomics* 2011;12:1559–1569.
81. Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR, Dilsaver SC, Morris DD. Differential effect of number of previous episodes of affective disorder on response to lithium Or divalproex in acute mania. *Am J Psychiatry* 1999;156:1264–1266.
82. Swann AC, Bowden CL, Morris D. Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:37–42.

83. Szczepankiewicz A, Rybakowski JK, Skibinska M, Dmitrzak-Węglarz M, Leszczynska-Rodziewicz A, Wilkosc M i wsp. FYN kinase gene: another glutamatergic gene associated with bipolar disorder? *Neuropsychobiology* 2009a;59:178-83.
84. Szczepankiewicz A, Rybakowski JK, Suwalska A, Skibińska M, Leszczyńska-Rodziewicz A, Dmitrzak-Węglarz M i wsp. Association study of the glycogen synthase kinase-3beta gene polymorphism with prophylactic lithium response in bipolar patients. *World J Biol Psychiatry* 2006;7:158-61.
85. Szczepankiewicz A, Skibinska M, Suwalska A, Hauser J, Rybakowski JK. The association study of three FYN polymorphisms with prophylactic lithium response in bipolar patients. *Hum Psychopharmacol* 2009b;24:287-91.
86. Taylor MA, Abrams R. Acute mania. Clinical and genetic study of responders and nonresponders to treatments. *Arch Gen Psychiatry* 1975;32:863–865.
87. Tondo L, Baldessarini RJ, Floris G, Rudas N. Effectiveness of restarting lithium treatment after its discontinuation in bipolar I and bipolar II disorders. *Am J Psychiatry* 1997; 154:548–550.
88. Turecki G, Grof P, Cavazzoni P, Duffy A, Grof E, Ahrens B i wsp. Evidence for a role of phospholipase C-gamma1 in the pathogenesis of bipolar disorder. *Mol Psychiatr* 1998; 3:534-8.
89. Yildiz A, Vieta E, Leucht S, Baldessarini RJ. Efficacy of antimanic treatments: meta-analysis of randomized, controlled trials. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:375-89.
90. Young LT, Cooke RG, Robb JC, Levitt AJ, Joffe RT. Anxious and non-anxious bipolar disorder. *J Affect Disord* 1993; 29:49-52.
91. Yucel K, Taylor VH, McKinnon MC, Macdonald K, Alda M, Young LT. Bilateral hippocampal volume increase in patients with bipolar disorder and short-term lithium treatment. *Neuropsychopharmacology* 2008;13:361-367.