

Sześćdziesiąt lat profilaktyki nawrotów chorób afektywnych

Sixty years of recurrence prevention in mood disorders

Janusz Rybakowski

Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
Członek korespondent PAN

Summary

In 2023, we observed the sixtieth anniversary of the article by a British psychiatrist, Geoffrey Hartigan, demonstrating, for the first time, the possibility of preventing the recurrence of mood disorders by using lithium salts. Herein, a history of prevention of recurrences of mood disorders both worldwide and in Poland will be presented concerning both lithium and other mood-stabilizing drugs. The merit for verifying the prophylactic lithium effect in the 1960–1970s should be given to Danish researchers, Mogens Schou and Poul Baastrup. In Poland, the first paper on prophylactic lithium appeared already in 1971. In the 1970s, French researchers showed prophylactic activity of valproic acid amide, and Japanese researchers – of carbamazepine. In the 1980s, studies on valproic acid amide were performed in the 2nd Psychiatric Clinic of the Institute of Psychiatry and Neurology led by Prof. Pużyński. Since the mid-1990s, 2nd generation mood-stabilizing drugs have been introduced, including some atypical antipsychotics (clozapine, olanzapine, quetiapine, aripiprazole, risperidone) and an anticonvulsant drug, lamotrigine, showing prophylactic activity in bipolar mood disorder. The studies on lithium resulted in the identification of factors connected with its prophylactic efficacy as well as the antisuicidal, antiviral, and neuroprotective effects of this drug. From a sixty-year perspective following Hartigan's article, it seems that his pioneering concept on the possibility of pharmacological influence on the course of mood disorders was fully confirmed. Current Polish recommendations on pharmacological prophylaxis of mood disorders were presented in the books *Standardy leczenia niektórych zaburzeń psychicznych* and *Psychofarmakologia kliniczna*, both published in 2022.

Słowa kluczowe: choroba afektywna dwubiegunowa, profilaktyka nawrotów, leki normotymiczne

Key words: bipolar mood disorder, prevention of recurrences, mood-stabilizing drugs

Wstęp

W 2023 roku obchodzono sześćdziesiątą rocznicę ukazania się pracy, w której po raz pierwszy udokumentowano możliwość profilaktyki nawrotów chorób afektywnych za pomocą stosowania soli litu. Autorem artykułu był brytyjski psychiatra Geoffrey Philip Hartigan (1917–1968), znany jako „Toby”, pracujący w St. Augustine’s Hospital w Chartham Down [1]. Przedstawił on swoje obserwacje dotyczące długotrwałego stosowania litu (przez 3 lata) u 7 pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową (ChAD) i u 8 z depresją nawracającą, spośród 45 chorych, którym podawano węglan litu w ciągu ostatnich 6 lat w tym szpitalu. Wynikało z nich, że u 6 osób z pierwszej grupy i u 6 z grupy drugiej nie stwierdzono w tym czasie nawrotów choroby. Publikacja ta pojawiła się 14 lat po artykule Johna Cade’a wskazującym na terapeutyczne działanie litu w stanach maniakalnych [2]. Rok po publikacji Hartigana duński psychiatra Poul Christian Baastrup również ogłosił swoje wnioski dotyczące „profilaktycznego” działania leku u 11 pacjentów z ChAD, którym podawano węglan litu przez 3 lata [3].

Pionierską ideą Hartigana było zwrócenie uwagi na możliwość korzystnego wpływu podawania litu na długotrwały przebieg choroby afektywnej, w tym także okresowej depresji. Nawiązał przy tym do terminów *normothymotics* i *mood-normalizers*, które zaproponował duński psychiatra Mogens Schou w artykule opublikowanym w tym samym numerze pisma „British Journal of Psychiatry” w odniesieniu do litu i imipraminy jako leków działających normalizująco na nastrój w chorobie afektywnej dwu – i jednobiegunowej [4]. Wykazanie przez Hartigana działania zapobiegającego nawrotom manii i depresji w chorobach afektywnych uzasadniało nazwanie litu lekiem normalizującym (stabilizującym) nastroj. Na określenie tego typu środków stosowana jest obecnie nazwa *mood-stabilizer*, aczkolwiek w psychiatrycznym piśmiennictwie polskim i rosyjskim przyjął się termin „leki normotymiczne”.

W niniejszym artykule przedstawiona zostanie historia profilaktyki nawrotów chorób afektywnych na świecie i w Polsce (głównie ChAD, ale też choroby afektywnej jednobiegunowej – depresji okresowej), dotycząca zarówno soli litu, jak i innych leków normotymicznych, w 60-lecie publikacji doniesienia Geoffreya Hartigana.

Badania nad profilaktyką litem na świecie 1960–1990

W 1967 roku pojawiła się praca psychiatrów duńskich Poula Baastrupa i Mogensa Schou podsumowująca doświadczenia ze stosowaniem litu przez średnio 6 lat u 88 pacjentów z chorobą afektywną jedno – i dwubiegunową, leczonych w szpitalu psychiatrycznym w Glostrup. Porównywano okres zaburzonego nastroju (manii lub depresji) w ciągu roku. Z rezultatów przedstawionych w pracy wynikało, że średnia długość zaburzeń nastroju w ciągu roku w trakcie podawania litu była ponad 6-krotnie mniejsza niż przed jego wdrożeniem. Potwierdzało to z dużym prawdopodobieństwem korzystne działanie profilaktyczne litu na przebieg chorób afektywnych [5].

W następnym roku ukazał się jednak bardzo krytyczny artykuł wobec badań duńskich. Opublikowano go w prestiżowym czasopiśmie medycznym „Lancet” pod znamienym tytułem: *Prophylactic lithium: Another therapeutic myth?* (Właściwości

profilaktyczne litu: jeszcze jeden mit terapeutyczny?), a jego autorami byli psychiatrzy brytyjscy Barry Blackwell i Michael Shepherd. Wyrażali oni wątpliwość co do podanych wyników i zgłosili postulat przeprowadzenia badań w tym zakresie za pomocą metody podwójnie ślepej próby [6].

Niejako w odpowiedzi na zalecenie autorów brytyjskich w latach 1970–1973 opublikowano wyniki 8 kontrolowanych badań z użyciem placebo – wykonanych w Europie (w Danii i Wielkiej Brytanii) oraz w Stanach Zjednoczonych – oceniających skuteczność profilaktyczną litu. U pacjentów uczestniczących w badaniu w ciągu ostatnich 2 lat występowały przynajmniej 2 nawroty choroby. W większości tych badań zastosowano metodę porównania przebiegu choroby w grupie osób, u których lit zastąpiono placebo, z grupą, gdzie kontynuowano podawanie litu (*discontinuation design*). Jako nawrót choroby definiowano stan wymagający hospitalizacji psychiatrycznej lub wszczęcia leczenia przeciwdepresyjnego lub przeciwmaniakalnego. Analiza wszystkich prac wykazała, że odsetek chorych, u których wystąpiły nawroty depresji lub manii, był istotnie niższy w trakcie podawania litu (średnio 30%) niż po placebo (średnio 70%) [7].

Na lata osiemdziesiąte i dziewięćdziesiąte przypada apogeum badań nad stosowaniem litu, głównie w celach profilaktycznych, w chorobach afektywnych. W niektórych krajach znaczna część pacjentów z chorobami afektywnymi otrzymywała ten środek. W latach 1990–1994 wydawano czasopismo naukowe „Lithium”. W 1989 roku powstało towarzystwo naukowe IGSLI (International Group for Study of Lithium-treated Patients). Za tym przedsięwzięciem stali duński badacz Mogens Schou, psychiatra kanadyjski pochodzenia czechosłowackiego Paul Grof i badacz niemiecki Bruno Müller-Oerlinghausen. Pod przewodnictwem tego ostatniego wykonano na początku lat dziewięćdziesiątych badania kliniczne w krajach członków IGSLI, wskazujące, że długotrwałe stosowanie litu zapobiega samobójstwom [8].

Lata dziewięćdziesiąte to również początek antyfarmakologicznej aktywności angielskiej psychiatry Joanny Moncrieff, która w dwóch pracach podważyła profilaktyczne właściwości litu, twierdząc, że badania w tym zakresie mają istotne braki metodologiczne [9, 10]. Jej artykuły zostały odnotowane, aczkolwiek nie miały dużego znaczenia, jeżeli chodzi o stosowanie litu w celach profilaktycznych. Tego typu kontestacyjną działalność autorka kontynuuje do chwili obecnej, czego dowodem jest jej niedawny artykuł opublikowany w „Molecular Psychiatry”, który podważa znaczenie serotoniny w patogenezie depresji oraz skuteczność leków przeciwdepresyjnych działających na układ serotonergiczny [11].

Badania nad profilaktyką litem w Polsce 1970–1990

Pierwsze polskie doniesienie na temat profilaktycznego działania soli litu opublikowano w „Psychiatrii Polskiej” już w 1971 roku. Dotyczyło ono stosowania węglanu litu u pacjentów Szpitala Nowowiejskiego oraz Przyklinicznej Przychodni Zdrowia Psychicznego w Warszawie. Badaniem objęto 18 pacjentów, którym podawano węglan litu w dawce od 500 mg/dobę do 1250 mg/dobę, tak by uzyskać stężenie w surowicy wynoszące około 0,6 mmol/l. U wszystkich badanych przebieg choroby przed

podaniem litu charakteryzował się częstymi nawrotami i hospitalizacjami. Okres podawania węglanu litu wynosił od 2 miesięcy do 6,5 roku. Cztery osoby z tej grupy zrezygnowały z leczenia. Analiza przebiegu choroby po wprowadzeniu węglanu litu potwierdziła doniesienia badaczy zagranicznych sugerujących, że lek ten przyczynia się do zmniejszenia częstości nawrotów choroby, a także je skraca [12].

Pięć lat później ukazała się praca z ośrodka krakowskiego której pierwszą autorką była Ewa Broszkiewicz [13]. Wśród ocenianych pacjentów było 11, u których stosowano lit ponad 3 lata, i 26 chorych otrzymujących lit przez okres 2–3 lat. Wielu chorych zażywało lit z przerwami. W pierwszej grupie u 5 osób, które stosowały go systematycznie, hospitalizacje spadły z 7 sprzed podawania litu do 0, natomiast u 19 pacjentów z drugiej grupy zażywających lit nieprzerwanie nastąpiło zmniejszenie liczby hospitalizacji z 31 do 5.

W 1980 roku opublikowano w „Psychiatrii Polskiej” pracę pochodzącą z ośrodka poznańskiego, w której analizą objęto 61 chorych otrzymujących węglan litu przez średnio 5 lat. W ciągu 2 lat przed rozpoczęciem podawania litu u wszystkich występowały przynajmniej 2 epizody choroby. Zastosowano metodykę tzw. zwierciadlanego odbicia (*mirror image*), porównując przebieg choroby w okresie przyjmowania litu z analogicznym okresem sprzed jego wdrożenia. Analiza porównawcza tych okresów u wszystkich pacjentów wykazała, że w okresie stosowania litu liczba nawrotów zmniejszyła się o 71%, a liczba hospitalizacji o 72%. Bez nawrotów choroby w trakcie zażywania litu było 44% chorych [14]. W tym samym roku ośrodek poznański przedstawił wyniki badania na tej grupie pacjentów wskazujące na istotne działanie profilaktyczne litu na epizody depresji, jak również na różnice w skuteczności profilaktycznej litu w zależności od płci [15].

W 1996 roku analizę długotrwałej kuracji węglanem litu (trwającej powyżej 10 lat) przeprowadzono w grupie 30 chorych leczonych w Poradni Przyklinicznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie. W tym okresie u 18 pacjentów (60%) z CHAD stwierdzono niemal całkowite ustąpienie nawrotów choroby. U większości pozostałych obserwowano korzystne profilaktyczne działanie litu w pierwszych latach jego stosowania, natomiast nawroty pojawiły się w kolejnych latach i miały w większości charakter epizodów depresyjnych [16].

Badania nad profilaktycznym działaniem walproinianów i karbamazepiny

Na początku lat siedemdziesiątych pojawiły się obserwacje kliniczne wskazujące, że właściwości zapobiegające nawrotom epizodów zmian nastroju w ChAD mają leki przeciwpadaczkowe, takie jak walproiniany i karbamazepina. Badacze francuscy pod przewodnictwem Pierre’a Lamberta stwierdzili takie działanie w odniesieniu do amidu kwasu walproinowego. Na określenie tego efektu utworzyli termin *thymorégulatrice*, który nawiązuje do takich nazw, jak „normalizujący nastrój” czy „normotymiczny” [17]. Wykazanie profilaktycznego działania karbamazepiny jest natomiast zasługą badaczy japońskich, którym przewodził znakomity psychofarmakolog Teruo Ōkuma (1926–2010) [18].

Badania nad profilaktycznym działaniem amidu kwasu walproinowego prowadzono w II Klinice Psychiatrycznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie pod

przewodnictwem prof. Stanisława Pużyńskiego, a pierwsza publikacja na ten temat pojawiła się w 1984 roku. Wykazano w niej, że stosowanie tego leku przez okres 26–51 miesięcy u 15 pacjentów z ChAD lub chorobą schizoafektywną powoduje redukcję liczby, długości i ciężkości epizodów afektywnych, zwłaszcza manii, jak również istotne zmniejszenie liczby i długości hospitalizacji [19]. W kolejnym roku w artykule zamieszczonym w „Psychiatrii Polskiej” przedstawiono doświadczenia na większej liczbie chorych (22 z ChAD i 15 z chorobą schizoafektywną o przebiegu dwubiegunowym) potwierdzające profilaktyczne działanie leku stosowanego u większości pacjentów w dawkach 600–900 mg/dobę [20].

Badania nad walproinianami podejmowane w latach dziewięćdziesiątych w USA prowadzone były pod przewodnictwem wybitnego specjalisty w zakresie ChAD Charlesa Bowdena. Nie stosowano już wtedy amidu kwasu walproinowego, ale równomolowe połączenie walproinianu sodu i kwasu walproinowego określane jako *divalproex*. Oprócz silnego działania przeciwmaniakalnego tego środka wykazano jego efekt profilaktyczny zapobiegający nawrotom ChAD, podobny jak przy stosowaniu litu [21]. Dzięki intensywnej promocji tego leku przez firmy farmaceutyczne używanie walproinianów na początku XXI wieku znacznie wzrosło, co przyczyniło się do zmniejszenia stosowania litu. Sytuacja ta doprowadziła do prób weryfikacji realnej skuteczności obu tych leków, czego największym świadectwem stało się badanie o akronimie BALANCE (*Bipolar Affective disorder Lithium/ANtiConvulsant Evaluation*). W badaniu tym oceniano skuteczność profilaktyczną monoterapii walproinianem stosowanym jako *divalproex*, monoterapii litem i kombinacji obu leków przez okres 2 lat u 330 pacjentów z ChAD (po 110 w każdej grupie). Stwierdzono lepszy profilaktyczny efekt monoterapii litu w porównaniu z monoterapią walproinianem, natomiast najlepszą efektywność miało leczenie skojarzone tymi lekami [22].

Badania nad weryfikacją działania karbamazepiny w chorobach afektywnych, w tym jej efektu zapobiegającego nawrotom, prowadzone w latach osiemdziesiątych i dziewięćdziesiątych są w dużym stopniu zasługą psychiatrów amerykańskich, wybitnych specjalistów w zakresie ChAD, takich jak Robert Post i Terrence Ketter [23]. W latach dziewięćdziesiątych karbamazepina w Europie stała się drugim po litie lekiem stosowanym w celu profilaktyki chorób afektywnych. Pod koniec lat dziewięćdziesiątych psychiatrzy niemieccy podjęli próbę porównania skuteczności profilaktycznej karbamazepiny i litu w ramach badania o akronimie MAP (*Multicenter study of long-term treatment of Affective or schizoaffective Psychoses*), w którym oceniano skuteczność profilaktyczną litu i karbamazepiny przez okres 2,5 lat. Wykazano, że lit był skuteczniejszy w klasycznych postaciach ChAD, podczas gdy karbamazepina w postaciach atypowych, m.in. ze współchorobowością psychiatryczną oraz urojeniami niezwiązanymi z nastrojem [24]. Należy również wspomnieć o wprowadzeniu w latach dziewięćdziesiątych do lecznictwa psychiatrycznego pochodnej karbamazepiny, okskarbazepiny, której skuteczność profilaktyczną w ChAD wykazano w wielu pracach, zwracając przy tym uwagę, że lek ten ma szereg właściwości farmakokinetycznych i klinicznych korzystniejszych niż karbamazepina [25].

Wprowadzenie drugiej generacji leków normotymicznych

Lit, walproinian i karbamazepina zapoczątkowały nową kategorię leków psychotropowych zwaną lekami normotymicznymi (*mood stabilizer*). Leki takie można zdefiniować jako skuteczne w ostrym epizodzie manii i/lub depresji oraz mające działanie profilaktyczne (zapobiegające nawrotom) udowodnione przez obserwację trwającą co najmniej rok. Nie powinny też powodować pogorszenia w żadnym z istotnych elementów ChAD. Nie spełniają więc takiego kryterium typowe leki przeciwpsychotyczne mające działanie depresjogenne oraz leki przeciwdepresyjne, które mogą sprzyjać wystąpieniu stanów maniakalnych. Autor niniejszej pracy przedstawił w 2007 roku propozycję podziału leków normotymicznych opartą na chronologii ich wprowadzenia. Lit, którego właściwości profilaktyczne obserwowano w latach sześćdziesiątych, oraz walproinian i karbamazepina wprowadzone w latach siedemdziesiątych określone zostały jako leki normotymiczne I generacji [26].

Od publikacji artykułu Hartigana minęły ponad trzy dekady, gdy psychiatrzy amerykańscy badający działanie wprowadzonej pod koniec lat osiemdziesiątych w USA klozapiny zasugerowali, że lek ten może mieć właściwości normotymiczne. W 1995 roku ukazała się praca Zaratego i wsp. [27], gdzie poddano katamniezie przez okres 16 ± 6 miesięcy 17 pacjentów z CHAD, u których stosowano z powodzeniem klozapinę w leczeniu stanów maniakalnych. U 11 z nich (65%) w trakcie przyjmowania klozapiny nie stwierdzono nawrotów epizodów afektywnych i hospitalizacji. Dwadzieścia lat po tej publikacji ukazała się metaanaliza autorów chińskich dotycząca długotrwałego zażywania klozapiny, do której włączono 15 prac obejmujących ponad 1000 pacjentów. Potwierdziła ona skuteczność długoterminową zarówno terapeutyczną, jak i profilaktyczną tego leku [28]. Czynnikiem predykcyjnym dobrego efektu przeciwmaniakalnego i profilaktycznego klozapiny w ChAD były ciężkie stany maniakalne, z objawami psychotycznymi i znacznym pobudzeniem. Klozapina zapoczątkowała drugą generację leków normotymicznych [26].

Następnym atypowym lekiem przeciwpsychotycznym, dla którego wykazano skuteczność profilaktyczną w CHAD, była olanzapina. Najlepszy efekt profilaktyczny olanzapiny odnotowano u pacjentów, u których lek miał dobre działanie terapeutyczne w ostrym epizodzie maniakalnym [29]. W zakresie zapobiegania epizodom maniakalnym olanzapina okazała się skuteczniejsza od litu [30]. Natomiast skojarzenie olanzapiny z litem i walproinianem było pod względem efektywności profilaktycznej lepsze niż stosowanie każdego z tych leków z osobna [31].

Jeśli chodzi o kolejny atypowy lek przeciwpsychotyczny, kwetiapinę, stwierdzono, że ma ona właściwości terapeutyczne i profilaktyczne w odniesieniu do obu biegunów psychopatologicznych – zarówno manii, jak i depresji. W zapobieganiu epizodom depresyjnym kwetiapina była równie skuteczna jak lit [32]. Podobnie jak w wypadku olanzapiny lepsze działanie profilaktyczne kwetiapiny występowało, gdy lek ten był stosowany łącznie z litem lub walproinianem [33]. Czteroletnia obserwacja profilaktycznej skuteczności kwetiapiny wykorzystywanej jako monoterapia lub w skojarzeniu wykazała, że odsetek pacjentów bez nawrotów dla samej kwetiapiny wynosił 29,3%, podczas gdy w skojarzeniu z litem lub walproinianem osiągał odpowiednio 80% i 78,3% [34].

Profilaktyczne działanie aripiprazolu, głównie zapobiegające epizodom maniakalnym, wykazano w badaniu trwającym 2 lata, a opublikowanym w 2007 roku [35]. Uzyskano też dowody na lepszą skuteczność profilaktyczną tego leku, gdy stosowany jest w kombinacji z litem lub walproinianem [36]. Natomiast w 2010 roku we wnioskach z dwuletniego badania stwierdzono profilaktyczne działanie rysperydonu stosowanego w postaci preparatu iniekcji o przedłużonym działaniu (*Long-acting Injectable* – LAI), zapobiegającego głównie epizodom maniakalnym [37]. Wcześniej zaś wykazano potencjalizację przez rysperydon efektu profilaktycznego leków normotymicznych I generacji [38].

Leki przeciwpsychotyczne takie jak klozapina, olanzapina, kwetiapina, aripiprazol i rysperydon spełniają kryteria leków normotymicznych II generacji [26, 39]. Należy przy tym wspomnieć o dobrych doświadczeniach w zakresie profilaktyki nawrotów, gdy aripiprazol i rysperydon stosowane są w postaci LAI [40]. Opisano też zachęcające próby profilaktyki nawrotów ChAD za pomocą innych leków przeciwpsychotycznych nowej generacji, takich jak zyprazydon [41], asenapina [42] czy paliperydon [43]. Te ostatnie leki nie spełniają jednak podanych powyżej kryteriów leku normotymicznego dotyczących stosowania jako monoterapii, długości podawania czy skuteczności w ostrym epizodzie. Natomiast kandydatem na lek normotymiczny II generacji może być lurazydon, zaliczany podobnie jak aripiprazol do leków przeciwpsychotycznych III generacji. Wykazano bowiem działanie terapeutyczne lurazydonu w depresji w przebiegu ChAD oraz efekt profilaktyczny przy jego długotrwałym stosowaniu zarówno w postaci monoterapii, jak i w skojarzeniu z litem i walproinianem [44, 45].

Oprócz atypowych leków przeciwpsychotycznych do II generacji środków normotymicznych dołączył nowy lek przeciwpadaczkowy, lamotrygina. Ze wszystkich leków normotymicznych ma ona najsilniejsze działanie przeciwdepresyjne, stąd uważana jest za środek normalizujący nastrój „ku górze” (*mood-stabilizer from below*). Lamotrygina jest efektywna w leczeniu depresji w przebiegu ChAD i profilaktyce tej choroby, gdzie głównie zapobiega występowaniu epizodów depresji [46]. W półtorarocznym badaniu porównującym lit i lamotryginę wykazano, że lit był istotnie lepszy od lamotryginy w zapobieganiu nawrotom manii, podczas gdy lamotrygina przewyższała lit w prewencji nawrotów depresji [47]. Czynniki predykcyjne skuteczności profilaktycznej lamotryginy są odmienne od tych dla litu czy klozapiny, gdyż dobry efekt profilaktyczny lamotryginy można uzyskać u pacjentów z przewlekłymi epizodami depresyjnymi, częstą zmianą faz oraz ze współistniejącymi zaburzeniami lękowymi, m.in. napadami paniki [48].

Badania nad litem na przełomie wieków

W 1999 roku, czyli pół wieku od wprowadzenia litu do współczesnej psychiatrii [2], a 36 lat po ogłoszeniu artykułu Hartigana [1], psychiatra kanadyjski czechosłowackiego pochodzenia Paul Grof przedstawił koncepcję *Excellent Lithium Responders* (ELR), zakładającą istnienie grupy osób z ChAD, u których monoterapia litem prowadzi do całkowitego ustąpienia nawrotów choroby [49]. W ośrodku poznańskim dokonano oceny odsetka ELR, wykazując, że u około 1/3 pacjentów z ChAD, którzy mają za

sobą 10-letnie stosowanie litu, w jego trakcie nie występowały nawroty choroby [50]. Wskazano na szereg czynników klinicznych związanych z dobrą skutecznością profilaktyczną litu, takich jak m.in.: umiarkowana liczba epizodów afektywnych z wyraźnymi okresami remisji między nimi, sekwencja epizodów mania-depresja-remisja, niewystępowanie szybkiej zmiany faz (*rapid cycling*) oraz współchorobowości psychiatrycznej [51]. W ostatniej metaanalizie Kessing i wsp. [52] wykazali, że w populacji pacjentów z ChAD monoterapia litem jest skuteczniejsza profilaktycznie od monoterapii za pomocą każdego innego leku normotymicznego. Natomiast ośrodek poznański przedstawił przypadek pacjentki, u której stosowano lit przez 50 lat ze znakomitym efektem w wielu obszarach funkcjonowania zdrowotnego i społecznego [53].

Długotrwałe stosowanie litu łączy się z wieloma korzystnymi efektami, z których prawdopodobnie najważniejszym jest zapobieganie samobójstwom. Pod tym względem lit wykazuje najsilniejsze działanie spośród wszystkich leków normotymicznych [8, 54]. W badaniu polsko-amerykańskim, w którym uczestniczyły Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu oraz Depression Research Unit, University of Pennsylvania w Filadelfii, wykazano działanie przeciwwirusowe litu w odniesieniu do wirusów opryszczki: u osób stosujących lit wystąpiły całkowita eliminacja lub istotne zmniejszenie nawrotów opryszczki wargowej [55]. Długotrwałe zażywanie litu ma działanie neuroprotektoryjne, co przekłada się na zmniejszenie ryzyka wystąpienia otępienia [56]. W ostatniej metaanalizie stwierdzono również istotne profilaktyczne działanie litu w chorobie afektywnej jednobiegunowej, co może stanowić potwierdzenie wyników oryginalnej pracy Hartigana sprzed 60 lat [57].

Profilaktyka nawrotów chorób afektywnych po 60 latach od ogłoszenia artykułu Hartigana

Sześćdziesiąt lat doświadczeń klinicznych wykazało niewątpliwą skuteczność leków normotymicznych w zapobieganiu nawrotom ChAD. Jak wspomniano, pacjenci z ChAD, u których monoterapia litem powoduje całkowitą eliminację nawrotów choroby, stanowią około 30% takich chorych [50]. Możliwe, że u podobnego odsetka chorych potwierdzi się znakomitą skuteczność profilaktyczną monoterapii prowadzonej za pomocą innych leków normotymicznych, aczkolwiek cechy kliniczne takiej populacji pacjentów mogą być specyficzne dla każdego z takich leków, czego przykładem są pacjenci z dobrą reakcją na stosowanie lamotryginy [48]. Wynika jednak z tego, że w wypadku większości osób z ChAD dla optymalnego efektu profilaktycznego wskazane jest leczenie skojarzone z użyciem leków normotymicznych. Wyniki badań nad kombinacją atypowych leków przeciwpsychotycznych z litem lub walproinianem wykazują większą skuteczność profilaktyczną takiego skojarzenia niż przy stosowaniu każdego z tych leków z osobna [31, 33, 36]. Istnieją też próby analiz porównawczych obejmujących różnorodne konfiguracje leków [58].

Wyniki badań klinicznych przekładają się na polskie zalecenia dotyczące profilaktyki nawrotów w ChAD, które zawarte są w ostatnim wydaniu standardów leczenia farmakologicznego zaburzeń psychicznych z 2022 roku [59]. Przedstawiono w nich rekomendacje dotyczące stosowania leków w postaci monoterapii, jak i w skojarzeniu,

w ChAD typu I i II. W klasycznej postaci CHAD typu I (średnia częstość epizodów manii i depresji, wyraźne okresy bezobjawowej remisji między epizodami, brak objawów wskazujących na istotne zmiany patologiczne ośrodkowego układu nerwowego) lekiem z wyboru pozostają sole litu. W razie braku optymalnego efektu po roku stosowania można wdrożyć leczenie kombinowane za pomocą litu i drugiego leku normotymicznego I lub II generacji. W postaci choroby z dominującymi epizodami maniakalnymi zaleca się po przebytych epizodzie maniakalnym podawanie olanzapiny, zwłaszcza gdy lek miał korzystne działanie w takim epizodzie. W wypadku nieoptymalnego efektu po roku wskazane jest skojarzenie olanzapiny z jednym z leków normotymicznych I generacji. Po pojawieniu się objawów ubocznych olanzapiny (np. przyrost masy ciała) można zamienić olanzapinę na kwetiapinę lub arypiprazol. W ChAD typu I z dominującymi epizodami depresyjnymi zaleca się po przebytych epizodzie depresyjnym podawanie lamotryginy lub kwetiapiny. Przy nieoptymalnym efekcie wskazane jest skojarzenie lamotryginy lub kwetiapiny z którymś z leków normotymicznych I generacji, najlepiej z litem, lub stosowanie kombinacji lamotryginy i kwetiapiny. W postaci choroby z cechami atypowości (stany mieszane, występowanie urojeń niezgodnych z nastrojem, współchorobowość zaburzeń lękowych) jako leki pierwszego rzutu wymienia się leki przeciwdrgawkowe (walproiniany, karbamazepina, ewentualnie lamotrygina). W razie niepełnego efektu można dodać lit lub atypowe leki przeciwpsychotyczne o właściwościach normotymicznych. W ChAD typu I lekoopornej lekiem z wyboru pozostaje kłozapina jako monoterapia, do której można dodać w wypadku niepełnego efektu któryś z leków normotymicznych I generacji, najlepiej lit, który może zapobiegać wystąpieniu leukopenii. W postaci z szybką zmianą faz leczenie skojarzone należy stosować od początku, rozpoczynając od kombinacji dwóch leków normotymicznych I generacji, a następnie dodając jako trzeci lek normotymiczny II generacji.

W klasycznej postaci ChAD typu II lekiem z wyboru pozostają sole litu, które można skojarzyć z innym lekiem normotymicznym I generacji. U większości pacjentów istnieje możliwość dodatkowego długotrwałego stosowania leków przeciwdepresyjnych. Podobnie jak w ChAD typu I w atypowej postaci ChAD typu II (np. patologiczny EEG) w pierwszym rzucie wskazane są karbamazepina lub walproiniany, do których można dodać lit w razie nieoptymalnego efektu. U większości takich pacjentów można również podawać leki przeciwdepresyjne. Istnieją zachęcające doświadczenia co do stosowania lamotryginy jako monoterapii w ChAD typu II z szybką zmianą faz [60]. Przy niepełnym efekcie wskazane jest dodanie leku normotymicznego I generacji, w pierwszej kolejności soli litu. W dalszej kolejności można dodać jako trzeci atypowy lek przeciwpsychotyczny. W tej postaci choroby raczej nie należy stosować leków przeciwdepresyjnych.

Polskie standardy profilaktyki ChAD uwzględniają również wybór leku w zależności od charakterystyki klinicznej pacjenta. Należy rozważyć podawanie litu u każdego chorego, u którego istnieje znaczne ryzyko samobójstwa. Ocena czynników takiego ryzyka powinna obejmować m.in.: obciążenie rodzinne zachowaniami samobójczymi, występowanie takich zachowań w trakcie dotychczasowego przebiegu choroby oraz aktualną sytuację życiową i stan kliniczny pacjenta. U pacjenta, u którego przebieg

kliniczny choroby nawiązuje do profilu ELR, wystarczająca jest monoterapia za pomocą litu. U pozostałych chorych wykazujących wysoki stopień ryzyka samobójstwa lit powinien być wdrażany jako niezbędny składnik kombinowanej kuracji normotymicznej. Przy stwierdzeniu zmian strukturalnych mózgu w badaniu tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego oraz nieprawidłowego zapisu EEG wskazane są leki przeciwdrgawkowe będące środkami normotymicznymi I generacji (walproiniany, karbamazepina, ewentualnie okskarbazepina) lub II generacji (lamotrygina). Przy występowaniu stanów mieszanych maniakalnych najlepsze działanie wykazują leki przeciwdrgawkowe (walproiniany, karbamazepina) oraz niektóre atypowe leki przeciwpsychotyczne o właściwościach normotymicznych (olanzapina, kłozapina, kwetiapina). Przy występowaniu stanów mieszanych depresyjnych wskazane są lit, lamotrygina i kwetiapina stosowane jako monoterapia lub w skojarzeniu. U chorych ze współistniejącymi zaburzeniami lękowymi należy rozważyć podawanie lamotryginy. U pacjentów nadużywających alkoholu i substancji psychoaktywnych korzystne działanie wykazują leki przeciwdrgawkowe (I i II generacji) oraz niektóre atypowe leki przeciwpsychotyczne (kłozapina, kwetiapina). Dla przyrostu masy ciała spośród leków normotymicznych I generacji najbardziej obojętna jest karbamazepina, a wśród leków II generacji arypiprazol i lamotrygina.

Profilaktykę nawrotów depresji okresowej omówiono w wydanym w 2022 roku podręczniku *Psychofarmakologia kliniczna* [61]. U osób, u których istnieją wskazania do profilaktyki farmakologicznej, stosuje się długotrwale leki przeciwdepresyjne. Jest również celowe rozważenie podawania litu, zwłaszcza u osób ze słabą skutecznością profilaktyczną leków przeciwdepresyjnych, znacznymi tendencjami samobójczymi oraz u pacjentów, u których wykazano korzystne działanie litu w zakresie potencjalizacji leków przeciwdepresyjnych [62].

Tak więc, analizując wydarzenia z perspektywy 60 lat po publikacji artykułu Geoffreya Hartigana, wydaje się, że jego pionierska koncepcja co do możliwości wpływania za pomocą środków farmakologicznych na przebieg chorób afektywnych została w pełni potwierdzona.

Piśmiennictwo

1. Hartigan GP. *The use of lithium salts in affective disorders*. Br. J. Psychiatry 1963; 109: 810–814.
2. Cade JFK. *Lithium salts in the treatment of psychotic excitement*. Med. J. Aust. 1949; 36(10): 349–352.
3. Baastrup PC. *The use of lithium in manic-depressive psychosis*. Compr. Psychiatry 1964; 5(6): 396–408.
4. Schou M. *Normothymotics, “mood-normalizers”*: Are lithium and the imipramine drugs specific for affective disorders? Br. J. Psychiatry 1963; 109: 803–809.
5. Baastrup PC, Schou M. *Lithium as a prophylactic agent. Its effect against recurrent depression and manic-depressive psychosis*. Arch. Gen. Psychiatry 1967; 16(2): 162–172.

6. Blackwell B, Shepherd M. *Prophylactic lithium: Another therapeutic myth? An examination of the evidence to date*. *Lancet* 1968; 291(7549): 968–971.
7. Schou M, Thomsen K. *Lithium prophylaxis of recurrent endogenous affective disorders*. W: Johnson FN. red. *Lithium research and therapy*. London: Academic Press; 1975. S. 63–84.
8. Rybakowski J. *Lit – niezwykły lek w psychiatrii*. Poznań: Wydawnictwo Termedia; 2019. <https://www.termedia.pl/Ksiazka/-279>.
9. Moncrieff J. *Lithium revisited. A reexamination of the placebo-controlled trial of lithium prophylaxis in manic-depressive disorder*. *Br. J. Psychiatry* 1995; 167(5): 569–574.
10. Moncrieff J. *Lithium: Evidence reconsidered*. *Br. J. Psychiatry* 1997; 171: 113–119.
11. Moncrieff J, Cooper RE, Stockmann T, Amendola S, Hengartner MP, Horowitz MA. *The serotonin theory of depression: A systematic umbrella review of the evidence*. *Mol. Psychiatry* 2023; 28: 3243–3256. Doi: 10.1038/s41380-022-01661-0.
12. Krzyżowski J, Skaryszewska-Sawicka J, Marcjan K. *Profilaktyczne działanie soli litu w psychozach afektywnych*. *Psychiatr. Pol.* 1971; 5: 283–288.
13. Broszkiewicz E, Gałarski J, Polewka A, Zelewska M. *Problem wskazań do profilaktycznego stosowania litu*. *Psychiatr. Pol.* 1976; 10: 647–653.
14. 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: 357–361.
15. Rybakowski J, Chłopocka-Woźniak M, Kapelski Z, Strzyzewski W. *The relative prophylactic efficacy of lithium against manic and depressive recurrences in bipolar patients*. *Int. Pharmacopsychiatry* 1980; 15(2): 86–90.
16. Beręsewicz M. *Wyniki długotrwałej (powyżej 10 lat) kuracji węglanem litu*. *Psychiatr. Pol.* 1996; 30: 583–592.
17. Lambert PA, Borselli S, Marcou G, Bouchardey M, Cabrol G. *Action thymorégulatrice a long terme de Depamide dans la psychose maniaco-dépressive*. *Ann. Med. Psychol.* 1971; 2: 442–447.
18. Okuma T, Kishimoto A, Inue K. *Anti-manic and prophylactic effect of carbamazepine (Tegretol) on manic depressive psychosis*. *Folia Psychiatr. Neurol. Jpn.* 1973; 27(4): 283–297.
19. Pużyński S, Kłosiewicz L. *Valproic acid amide in the treatment of affective and schizoaffective disorders*. *J. Affect. Disord.* 1984; 6(1): 115–121.
20. Kłosiewicz L. *Zapobiegawcze działanie amidu kwasu walproinowego w chorobach afektywnych*. *Psychiatr. Pol.* 1985; 19: 23–29.
21. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Gyulai L, Wassef A, Petty F i wsp. *A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder: Divalproex Maintenance Study Group*. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2000; 57(5): 481–489.
22. BALANCE investigators and collaborators; Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J, Azorin J-M, Cipriani A, Ostacher MJ 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(9712): 385–395.
23. Post RM, Ketter TA, Denicoff K, Pazzaglia PJ, Leverich GS, Marangell LB i wsp. *The place of anticonvulsant therapy in bipolar illness*. *Psychopharmacology (Berl.)* 1996; 128(2): 115–129.
24. Kleindienst N, Greil W. *Differential efficacy of lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder: Results of the MAP study*. *Neuropsychobiology* 2000; 42(Suppl 1): 2–10.

25. Rybakowski J. *Okskarbazepina w chorobie afektywnej dwubiegunowej*. Farmakoter. Psychiatr. Neurol. 2018; 34(2): 131–138.
26. Rybakowski JK. *Two generations of mood stabilizers*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2007; 10(5): 709–711.
27. Zarate CA, Tohen M, Banov MD, Weiss MK, Cole JO. *Is clozapine a mood stabilizer?* J. Clin. Psychiatry 1995; 56(3): 108–112.
28. Li XB, Tang YL, Wang CY, Leon de J. *Clozapine for treatment-resistant bipolar disorder: A systematic review*. Bipolar Disord. 2015; 17(3): 235–237.
29. Tohen MF, Calabrese JR, Sachs GS, Banov MD, Detke H, Risser R i wsp. *Randomized, placebo-controlled trial of olanzapine as maintenance therapy in patients with bipolar I disorder responding to acute treatment with olanzapine*. Am. J. Psychiatry 2006; 163(2): 247–256.
30. Tohen M, Greil W, Calabrese JR, Sachs GS, Yatham LN, Oerlinghausen BM i wsp. *Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: A 12-month randomized double-blind controlled clinical trial*. Am. J. Psychiatry 2005; 162(7): 1281–1290.
31. Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Baker RW, Zarate CA, Bowden CL i wsp. *Relapse prevention in bipolar disorder: 18-month comparison of olanzapine plus mood stabilizer v. mood stabilizer alone*. Br. J. Psychiatry 2004; 184(4): 337–345.
32. Ketter TA, Miller S, Dell’Osso B, Wang PW. *Treatment of bipolar disorder: Review of evidence regarding quetiapine and lithium*. J. Affect. Disord. 2016; 191: 256–273.
33. Suppes T, Vieta E, Gustafsson U, Ekholm B. *Maintenance treatment with quetiapine when combined with either lithium or divalproex in bipolar I disorder: Analysis of two large randomized, placebo-controlled trials*. Depress. Anxiety 2013; 30(11): 1089–1098.
34. Altamura AC, Mundo E, Dell’Osso B, Tacchini G, Buoli M, Calabrese JR. *Quetiapine and classical mood stabilizers in the long-term treatment of bipolar disorder: A 4-year follow-up naturalistic study*. J. Affect. Disord. 2008; 110(1–2): 135–141.
35. Keck PE, Calabrese JR, McIntyre RS, McQuade RD, Carson WH, Eudicone JM i wsp.; Aripiprazole Study Group. *Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: A 100-week, double-blind study versus placebo*. J. Clin. Psychiatry 2007; 68(10): 1480–1491.
36. Marcus R, Khan A, Rollin L, Morris B, Timko K, Carson W. *Efficacy of aripiprazole adjunctive to lithium or valproate in the long-term treatment of patients with bipolar I disorder with an inadequate response to lithium or valproate monotherapy: A multicenter, double-blind, randomized study*. Bipolar Disord. 2011; 13(2): 133–144.
37. Quiroz JA, Yatham LN, Palumbo JM, Karcher K, Kushner S, Kusumakar V. *Risperidone long-acting injectable monotherapy in the maintenance treatment of bipolar I disorder*. Biol. Psychiatry 2010; 68(2): 156–162.
38. Vieta E, Goikolea J, Corballe B, Benabarre A, Reinares M, Martínez G i wsp.; Group for the Study of Risperidone in Affective Disorders (GSRAD). *Risperidone safety and efficacy in the treatment of bipolar and schizoaffective disorders: Results from a 6-month, multicenter open study*. J. Clin. Psychiatry 2001; 62(10): 818–825.
39. Rybakowski JK. *Meaningful aspects of the term ‘mood stabilizer’*. Bipolar Disord. 2018; 20(4): 391–392.
40. Keramatian K, Chakrabarty T, Yatham LN. *Long-acting injectable second-generation/atypical antipsychotics for the management of bipolar disorder: A systematic review*. CNS Drugs 2019; 33(5): 431–456.
41. Bowden CL. *The role of ziprasidone in adjunctive use with lithium or valproate in maintenance treatment of bipolar disorder*. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2011; 7: 87–92.

42. Szegedi A, Durgam S, Mackle M, Yu SY, Wu X, Mathews M i wsp. *Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of asenapine maintenance therapy in adults with an acute manic or mixed episode associated with bipolar I disorder*. Am. J. Psychiatry 2018; 175(1): 71–79.
43. Berwaerts J, Melkote R, Nuamah I, Lim P. *A randomized, placebo – and active-controlled study of paliperidone extended-release as maintenance treatment in patients with bipolar I disorder after an acute manic or mixed episode*. J. Affect. Disord. 2012; 138(3): 247–258.
44. Pikalov A, Tsai J, Mao Y, Silva R, Cucchiaro J, Loebel A. *Long-term use of lurasidone in patients with bipolar disorder: Safety and effectiveness over 2 years of treatment*. Int. J. Bipolar Disord. 2017; 5(1): 9.
45. Calabrese JR, Pikalov A, Streicher C, Cucchiaro J, Mao Y, Loebel A. *Lurasidone in combination with lithium or valproate for the maintenance treatment of bipolar I disorder*. Eur. Neuropsychopharmacol. 2017; 27(9): 865–876.
46. Besag FMC, Vasey MJ, Sharma AN, Lam ICH. *Efficacy and safety of lamotrigine in the treatment of bipolar disorder across the lifespan: A systematic review*. Ther. Adv. Psychopharmacol. 2021; 11: 20451253211045870.
47. Goodwin GM, Bowden CL, Calabrese JR, Grunze H, Kasper S, White R. *A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder*. J. Clin. Psychiatry 2004; 65(3): 432–441.
48. Passmore MJ, Garnham J, Duffy A, MacDougall M, Munro A, Slaney C i wsp. *Phenotypic spectra of bipolar disorder in responders to lithium versus lamotrigine*. Bipolar Disord. 2003; 5(2): 110–114.
49. Grof P. *Excellent lithium responders: People whose lives have been changed by lithium prophylaxis*. W: Birch NJ, Gallicchio VS, Becker RW. red. *Lithium: 50 years of psychopharmacology, new perspectives in biomedical and clinical research*. Cheshire, Connecticut: Weidner Publishing Group; 1999. S. 36–51.
50. Rybakowski JK, Chłopocka-Woźniak M, Suwalska A. *The prophylactic effect of long-term lithium administration in bipolar patients entering treatment in the 1970s and 1980s*. Bipolar Disord. 2001; 3(2): 63–67.
51. Rybakowski JK, Ferensztajn-Rochowiak E. *Updated perspectives on how and when lithium should be used in the treatment of mood disorders*. Expert Rev. Neurother. 2023; 23(2): 157–167. Doi: 10.1080/14737175.2023.2181076.
52. Kessing LV, Bauer M, Nolen WA, Severus E, Goodwin GM, Geddes J. *Effectiveness of maintenance therapy of lithium vs other mood stabilizers in monotherapy and in combinations: A systematic review of evidence from observational studies*. Bipolar Disord. 2018; 20(5): 419–431.
53. Ferensztajn-Rochowiak E, Chłopocka-Woźniak M, Rybakowski JK. *Ultra-long-term lithium therapy: All-important matters and a case of successful 50-year lithium treatment*. Braz. J. Psychiatry 2021; 43(4): 407–413.
54. Lewitzka U, Severus E, Bauer R, Ritter P, Müller-Oerlinghausen B, Bauer M. *The suicide prevention effect of lithium: More than 20 years of evidence—a narrative review*. Int. J. Bipolar Disord. 2015; 3: 32.
55. Rybakowski JK, Amsterdam JD. *Lithium prophylaxis and recurrent labial herpes infections*. Lithium 1991; 2: 43–47.
56. Rybakowski JK, Suwalska A, Hajek T. *Clinical perspectives of lithium's neuroprotective effect*. Pharmacopsychiatry 2018; 51(5): 194–199.
57. Undurraga J, Sim K, Tondo L, Gorodischer A, Azua E, Tay KH i wsp. *Lithium treatment for unipolar major depressive disorder: Systematic review*. J. Psychopharmacol. 2019; 33(2): 167–176.

58. Kishi T, Ikuta T, Matsuda Y, Sakuma K, Okuya M, Nomura I i wsp. *Pharmacological treatment for bipolar mania: A systematic review and network meta-analysis of double-blind randomized controlled trials*. Mol. Psychiatry 2022; 27(2): 1136–1144.
59. Rybakowski J. *Farmakoterapia choroby afektywnej dwubiegunowej*. W: Jarema M. red. *Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych*. Gdańsk: Via Medica; 2022. S. 93–127.
60. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Rhodes LJ, Keck PE Jr, Cookson J i wsp. *The efficacy of lamotrigine in rapid cycling and non-rapid cycling patients with bipolar disorder*. Biol. Psychiatry 1999; 45(8): 953–958.
61. Jaracz J. *Farmakologiczna profilaktyka nawrotów depresji*. W: Rybakowski J. red. *Psychofarmakologia kliniczna*. Warszawa: Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich; 2022. S. 448–461.
62. Bauer M, Adli M, Ricken R, Severus E, Pilhatsch M. *Role of lithium augmentation in the management of major depressive disorder*. CNS Drugs 2014; 28(4): 331–342.

Adres: Janusz Rybakowski
Klinika Psychiatrii Dorosłych
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
Członek korespondent Polskiej Akademii Nauk
e-mail: janusz.rybakowski@gmail.com

Otrzymano: 17.03.2023
Zrecenzowano: 6.07.2023
Przyjęto do druku: 8.07.2023