
Vedľajšie účinky liečby lítium, ich mechanizmy a zvládnutie

Virčík L., Rusínová E.

Psychiatrická nemocnica, Michalovce

Súhrn

Lítium bolo štandardnou liečbou bipolárnej poruchy za posledných 25 rokov. Je to alkalický kov s podobnými vlastnosťami ako má sodík a draslík. Vedľajšie účinky sú bežné a postihujú mnohopočetné orgánové systémy, a preto je nutné pacienta počas liečby starostlivo sledovať. Mierne gastrointestinálne ťažkosti, jemný tremor rúk a svalová slabosť sa zvyknú objaviť na začiatku liečby, ale zvyčajne vymiznú a sú dobre tolerované. Narušenie kognitívnych funkcií a váhový prírastok môžu byť problematickejšie. Iné vedľajšie účinky, ktoré môžu byť spojené s chronickou liečbou lítium (napr. dysfunkcia obličiek a štítnej žľazy, toxické plazmatické hladiny), môžu byť závažnejšie, ale dá sa im predísť starostlivým monitorovaním, alebo zvládnuť vhodnou intervenciou.

Kľúčové slová: lítium, bipolárna porucha, alkalický kov, kognitívne funkcie, váhový prírastok.

Summary

Virčík L. Rusínová E.: The Adverse Events of Lithium Treatment, their Mechanisms and Management

Lithium has been standard drug therapy for bipolar disorder over the last 25 years. It is an alkali metal that shares many properties with sodium and potassium. Adverse effects involving multiple organ systems are common and require careful patient monitoring throughout treatment. Mild gastrointestinal upset, fine hand tremor, and muscle weakness may occur transiently during initial therapy, but they usually subside and are generally tolerated. Cognitive dulling and weight gain may be more problematic. Other adverse events associated with chronic lithium treatment (e.g., thyroid and renal dysfunction, toxic serum levels) can be serious but are usually prevented by vigilant monitoring and appropriate intervention.

Key words: lithium, bipolar disorder, alkali metal, cognitive dulling, weight gain.

Čes. a slov. Psychiat., 101, 2005, No. 1, pp. 36–39.

ÚVOD

Lítium ako prvok bolo objavené v roku 1817. Viac ako 150 rokov bol používaný v rôznych formách ako liek pre množstvo chorôb postihujúcich ľudský organizmus. Lítiové soli v nízkych koncentráciách sa používali v populárnych liekoch a minerálnych vodách. Pred viac ako 50 rokmi bolo lítium znovu objavené Cadeom a seminálne klinické štúdie Schoua začiatkom 50-tych rokov ukázali lítium ako účinnú antimanickú liečbu a profylaxiu manicko depresívnej poruchy. (Medzi najčastejšie vedľajšie účinky patria: excesívny smäd (35,9 %), polyúria (30,4 %) problémy s pamäťou (28,2 %), tremor (26,6 %), a prírastok na hmotnosti (19,9 %).

Vedľajšie účinky spôsobujú noncompliance najčastejšie problémy s pamäťou, prírastok na hmotnosti, tremor, ospalosť a polúria [2, 4].

RENÁLNE VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Klinicky signifikantná neototoxicita je málo pravdepodobná, ale syndróm polyúria-polydypsia

sa vyskytuje takmer u 60 % pacientov liečených lítium. Diabetes insipidus sa vyskytuje u 12–20 % pacientov na lítiu. Hovoríme o ňom pri vylúčenom objeme moča viac ako 3 litre. Niektorí pacienti môžu mať objem vylúčeného moča aj 7 litrov. Excesívny objem vylučovaného moču môže viesť k dehydratácii a nožnej toxicite. Porucha je väčšinou nezávažná, ale môže viesť k noncompliance.

Mechanizmus

Pretože väčšina lítia je reabsorbovaná v proximálnych tubuloch obličiek, podobne ako sodík, retencia lítia je zvýšená počas stavovo deplécie sodíka. Je dôležité, aby pacienti boli dostatočne hydratovaní pred a počas liečby lítium. Lítium je najčastejšou príčinou nefrogenného diabetes insipidus. Príčina je v inhibícii od cyklického adenosínmonofosfátu (cAMP), účinku antidiuretického hormónu (ADH) na renálne distálne tubuly, čo redukuje reabsorbciu vody.

Zvládnutie

Lítium indukovaný diabetes insipidus neodpovedá na vasopresín, ale máme k dispozícii niekoľko iných alternatív. Supplementácia káliom môže

redukovať polyúriu. Hydrochlorotiazid a iné tiazidové diuretiká boli roky úspešne používané, ale ich účinok na lítiové ovplyvnenie ADH je nepriamy. Používanie tiazidových diuretík môže zapríčiniť hypokalémiu a poškodiť vylučovanie lítia. Pri používaní týchto diuretík je potrebné monitorovať hladiny lítia a draslíka. Amilorid draslík šetriace diuretikum ovplyvňuje priamo efekt lítia na ADH blokovaním vstupu lítia do ADH-citlivých buniek v dávke 10–20 mg na deň. Indometacin (v dávke 3x50 mg na deň) a iné inhibítory prostaglandínov môžu byť indikované v bezprostrednom zvládnutí polyúrie. Vzhľadom k vedľajším účinkom inhibítorov prostaglandínov pri pravidelnom požívaní, ktoré môžu viesť k zvýšenej reabsorpcii sodíka a lítia v obličkách, by sa táto alternatíva mala používať iba keď zlyhali ostatné liečebné modalita [1, 2, 7].

NEUROLOGICKÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Často sa popisujú poruchy pamäti, ale výsledky viacerých štúdií sú nekonzistentné a často udávané subjektívne poruchy pamäti sa neprejavili na objektívnych mierach. Častý je jemný tremor rúk v klude i pri pohyboch, ktorý často nesúvisí s plazmatickou hladinou. Pri vyšších koncentráciách lítia sa objavuje hrubý tremor, choreoatetóza, ataxia, epi paroxyzmy, zmätenosť, kóma a smrť.

Mechanizmus

Neurologické vedľajšie účinky sú často výsledkom toxických plazmatických hladín, či už následkom náhodného alebo úmyselného požitia veľkých dávok lítia. Riziko predstavujú pacienti s organickým poškodením mozgu. Toxicita môže byť spôsobená redukciou clearance lítia z tela, následkom dehydratácie, deplécie sodíka, konkomitantným používaním diuretík a nesteroidných antiflogistik, event. obličkovým ochorením. Závažnosť akútnej toxicity lítia môže byť hodnotená úrovňou neurologického poškodenia. Tvrdenia o neurotoxickosti kombinácií lítia s haloperidolom, verapamilom a elektrokonvulzívnou terapiou (EKT) sú nejasné.

Zvládnutie

Pretože neexistuje antidotum, liečba je podporaná. Stav pacienta je prísne monitorovaný. Sleduje sa príjem a výdaj tekutín, mentálny stav, hladiny lítia, kreatínu a elektrolytov. Pacienti s normálnou funkciou obličiek sú schopní vylúčiť lítium bez opatrení. Možno sa pokúsiť o výplach žalúdka. Pri plazmatickej hladine lítia viac ako 2,5 mmol/l sa doporučuje hemodialýza. Tremor zvyčajne môže byť kontrolovaný beta blokátormi. Propranolol 120–240 mg na deň v rozdelených dávkach, alebo metoprolol 100–200 mg na deň, v rozdelených dávkach. U pacientov s bronchospastickým ochorením je vhodnejší metoprolol [2, 3].

ENDOKRINNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Asi u 5 % pacientov liečených lítiom sa objavuje klinická hypotyreóza a približne pri 3 % sa objavuje benigna, difúzna netoxická struma. Obecne je akceptované, že približne 30 % pacientov má zvýšené hodnoty tyreotropínu (TSH), hoci väčšina z nich nemá signifikantné zníženie hladín hormónov štítnej žľazy. Toto nasvedčuje tomu, že určitá porucha substrátu je potrebná na vývoj zjavnej hypotyreózy. Toto tvrdenie je podporované štúdiami, ktoré poukázali na to, že zvýšenie hladín TSH a zníženie hladín cirkulujúcich hormónov štítnej žľazy je pravdepodobnejšie u tých pacientov na lítioterapii, ktorí majú zvýšené antityreoidálne protilátky. Rizikové faktory pre vývoj hypotyreózy predstavujú: vyšší vek, ženské pohlavie, anamnéza tyreopatie, pacienti, ktorí berú inú medikáciu, ktorá môže interferovať s funkciou štítnej žľazy (karbamazepín, fenytoín a ketokonazol). Ďalšia možná komplikácia lítioterapie je hyperparatyreóza, ktorá je oveľa zriedkavejšia. Klinická signifikantnosť lítiom indukovanej primárnej hyperparatyreózy je kontroverzná. Popisuje sa prinajmenšom v podskupine pacientov, niekoľko kazuistík popisalo nálezy zvýšených hladín kalcia a hyperpláziu žľazy. Problémom je, že v oznámených nálezoch chýbajú hladiny parathormónu pred liečbou lítiom. V prípadoch preexistujúcich abnormalít paratyreoidy lítium môže odmaskovať incipientný adenom a zapríčiniť hyperpláziu žľazy.

Mechanizmus

Lítium prejavuje svoje antityreoidálne účinky na viacerých úrovniach. Inhibuje syntézu a uvoľňovanie hormónov štítnej žľazy, inhibuje efekt TSH, periférny metabolizmus thyroxínu, inhibuje uptake jódu do štítnej žľazy.

In vitro štúdie expozície paratyreoidálnych buniek na lítium naznačili, že lítium môže pôsobiť aktiváciou proteínkinázy C (PKC).

Zvládnutie

Pred začatím liečby je nutne skontrolovať hladiny hormónov štítnej žľazy: TSH, trijódtyronín (T3) a tetrajódtyronín (T4), potom každých 6–12 mesiacov počas udržiavacej liečby. Dysfunkcia štítnej žľazy sa najskôr prejaví miernym zvýšením hladiny TSH. Okamžitá tyroidálna suplementácia môže zabrániť vývoju hypotyreózy a strumy.

V prípade, že je nutné, aby liečba lítiom pokračovala napriek príznakom hypotyreózy, iniciujeme suplementáciu s T3 (začíname na 25 mikrogramov na deň), alebo T4 (začíname na 50 mikrogramov na deň). Dávky môžu byť postupne zvyšované počas niekoľkých týždňov až pacient dosiahne eutyroidný stav. Keď je to nutné, lítium z liečby vysadíme, čo zvyčajne vedie k promptnej úprave hypotyreózy [1, 3, 4].

KARDIOVASKULÁRNE VEDLAJŠIE ÚČINKY

Lítium ojedinele spôsobuje kardiovaskulárne vedľajšie účinky s výnimkou, že sa jedná o pacienta s preexistujúcou kardiovaskulárnou patológiou. Bežne možno vidieť zmeny na elektrokardiograme (EKG): oploštenie alebo inverziu vlny T, U vlny a poruchy vedenia vzruchov na úrovni AV blokády prvého stupňa.

Mechanizmus

Lítium ovplyvňuje funkciu sínusového uzla, môže preto spôsobiť aj bradykardiu, hoci depresia sínusového uzla je pomerne mierna, lítium je kontrindikované u pacientov s sick sínus syndrómom.

Zvládnutie

Pred nasadením lítia by sme robili EKG u veľmi mladých pacientov, starších pacientov a pacientov s preexistujúcimi kardiálnymi stavmi. Treba myslieť na to, že pacienti s kardiálnymi stavmi berú viac liekov, ktoré môžu mať interakcie s lítiumom. Diuretiká môžu zvyšovať reabsorpciu lítia v obličkách a takto zvyšovať jeho hladiny. Je dobré častejšie monitorovať hladiny lítia, eventuálne podávať nižšie dávky. Metyldopa a enalapril majú tiež tendenciu zvyšovať hladiny lítia. Verapamil naopak znižuje hladiny lítia a môžu byť potrebné vyššie dávky.

Pretože beta blokátory nemajú interakciu s lítiumom, môžu byť preferovanou liečbou u týchto pacientov [3, 4].

GASTROINTESTINÁLNE VEDLAJŠIE ÚČINKY

Zahrňajú nauzeu, zvracanie, hnačky a anorexiu. Často sa objavujú prechodne na začiatku liečby, event. sa môžu objaviť pri toxických hladinách.

Zvládnutie

Nauzea sa zvyčajne objaví krátko po ingescii dávky a môže byť minimalizovaná, keď sa podáva s jedlom. Retardované preparáty tiež redukujú nauzeu a zvracanie, ale môžu vyvolávať hnačky iritáciou črevnej steny [3, 4, 5].

DERMATOLOGICKÉ VEDLAJŠIE ÚČINKY

Najbežnejšie problémy predstavujú exacerbácia psoriázy a akneiformné erupcie. Najviac sú ohrození pacienti s predispozíciou na kožné ochorenia a ženy.

Mechanizmy

Pravdepodobná príčina je schopnosť lítia znížiť

vať cAMP a zvyšovať množstvo a aktivitu polymorfonukleárných leukocytov.

Zvládnutie

Tieto kožné komplikácie môžu spontánne ustúpiť, keď znížime dávku lítia, nasadíme vhodnú dermatologickú liečbu, v prípade nutnosti lítium vysadíme [4, 6].

TERATOGENNÉ ÚČINKY

Lítium prechádza placentou a bolo spojené so zvýšenou incidenciou fetálnych malformácií, obzvlášť zahrňujúcich kardiovaskulárny systém (Ebsteinová anomália). Prospektívna štúdia v 1992 nezistila celkový rozdiel v teratogenéze medzi tehotnými ženami s bipolárnou poruchou na lítium a porovnateľnou skupinou. Kojenie môže byť problematické, nakoľko lítium prechádza do materského mlieka, kde dosahuje 1/3–2/3 hladiny v sére matky.

Zvládnutie

Je ťažké sa rozhodnúť, či ponechať pacientku na lítium počas tehotenstva. Treba zvážiť, aký by bol vplyv exacerbácie bipolárnej poruchy na matku a plod. Ideálne by bolo vyhnúť sa lítioterapii prinajmenšom v prvom trimestry gravidity, kedy prebieha kritická organogenéza.

Ale to nie je vždy možné. V tehotenstve v treťom trimestry dochádza k zvýšeniu glomerulárnej filtrácie o 50–100 %, čím dochádza k zvýšeniu clearance lítia, preto treba upraviť dávku. Doporučuje sa vysadiť lítium 2–3 dni pred pôrodom a znovu nasadiť niekoľko dní po pôrode v nižšej dávke [3, 8].

LIEKOVÉ INTERAKCIE LÍTIA

Plazmatické hladiny lítia môžu byť zmenené rôznymi liekmi, čo môže viesť k buď nízkym plazmatickým hladinám a nedostatočnému terapeutickému či profylaktickému efektu, alebo k vyšším až toxickým plazmatickým hladinám, čo môže viesť k vážnejším komplikáciám. Preto je dobré si osvojiť poznatky, o ktoré lieky sa jedná.

Lieky, ktoré môžu zvyšovať plazmatické hladiny lítia: tiazidové diuretiká (Hydrochlorothiazid) pôsobia na distálne tubuly a neovplyvňujú lítium, ale priamo zvyšujú clearance sodíka, čo zapríčiní kompenzačne zvýšenie reabsorpcie v proximálnom tubule lítia a sodíka.

Nesteroidné antiflogistiká (ibuprofen, indometacín, naproxen) inhibujú prostaglandín E₂, a tiež zvyšujú reabsorpciu lítia a sodíka. Najvýraznejšie problémy boli oznámené s indometacínom. Tomuto lieku by sme sa snažili vyhnúť. Netiazidové diuretiká (indapamid), antibiotiká (tetracyklín).

Lieky, ktoré môžu znižovať plazmatické hladiny

lítia: antagonisti kalciových kanálov (verapamil), xantíny (kofeín, teofylín), osmotické diuretiká (manitol), inhibitory karboanhydrázy (acetazolamid) [3, 4].

chofarmakológii a napriek vývoju obrovského množstva psychofarmák za posledných 50 rokov má svoje pevné miesto. Spôsobuje bežne mnoho vedľajších účinkov, ale väčšinou sú nezávažné a prechodné. Niektoré, hlavne u predisponovaných pacientov, môžu byť závažné, ale dá sa im predísť starostlivým monitorovaním hladín lítia a sledovaním pacientov [3, 4].

ZÁVER

Lítium sa stalo priekopníkom v modernej psy-

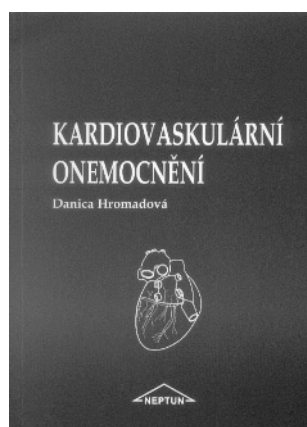
LITERATÚRA

1. **Abou-Saleh, M. T.:** Long-term management of affective disorders. In: Principles and Practice of Geriatric Psychiatry, Second Edition. Edited by Copeland JRM, Abou-Saleh MT, Blazer DG. Wiley, 2002, pp. 453–459.
2. **Janicak, P. G., Davis, J. M., Ayd, F. A., Prescorn, S. H.:** Advances in the pharmacotherapy of bipolar disorder, principles and practice of psychopharmacotherapy. Update, (Janicak, P. G., ed.), Williams & Wilkins, Baltimore, 1995, pp. 8–9.
3. **Janicak, P. G., Munson, L. G.:** Management of adverse effects associated with mood stabilizers In: Practical management of the side effects of psychotropic drugs edited by Balon R. Marcel Dekker, Inc., 1999, pp. 119–145.
4. **Lenox, R. H., Manji, M. K.:** Lithium. In: Textbook of psychopharmacology, Second Edition (eds: Schatzberg, AF, Nemeroff, CHB). American Psychiatric Press, 1998, pp. 379–431.
5. **Mitchell, J. E., Mackenzie, T. B.:** Cardiac effects of lithium therapy in man: a review, J. Clin. Psychiatry, 43, 1982, pp. 47–51.
6. **Ownby, R. L., Goodnick, P. J.:** Lithium. In: Mania clinical and research perspectives edited by Goodnick P. J. American Psychiatric Press Inc: 1998, 241–263.
7. **Rosten, M. D., Forest, J. N.:** Treatment of severe lithium-induced polyuria with amiloride. Am. J. Psychiatry, 143, 1986, pp. 1563–1568.
8. **Schou, M.:** Lithium treatment during pregnancy, delivery and lactation: an update. J. Clin. Psychiatry, 51, 1990, pp. 410–412.

Dodáno redakci: 27. 5. 2004

Po skončení recenzního řízení: 2. 6. 2004

*MUDr. Ludovít Virčík
Psychiatrická nemocnica
071 01 Michalovce
Slovenská republika*



KARDIOVASKULÁRNÍ ONEMOCNĚNÍ

Danica Hromadová

Publikace se daným tématem zabývá velmi komplexně s detailním přehledem současných poznatků. Autorka rozebírá nejrůznější etiologické faktory aterosklerózy a kardiovaskulárních onemocnění, ať již působících rizikově, či naopak ochranně. Dále uvádí možnosti prevence, které jsou založeny na ovlivňování těchto etiologických faktorů, respektive na jejich zjišťování, měření a vyhodnocování a také doporučení farmakoterapie. Kniha je doplněna o příklady EKG, vzorové jídelníčky, tabulky potravin atd. Je to jediná publikace s tímto tématem na českém trhu. Kniha je určena zejména pro praktiky a kardiology.

*Vydalo Nakladatelství Neptun v roce 2004, ISBN 80-902896-8-1, 190 str.
cena 330 Kč*

Publikaci můžete objednat na adrese:

Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226

e-mail: nts@cls.cz