

# Primjena litija u psihijatriji

---

Lumezi, Luce

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:435661>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-12**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Luce Lumezi**

**Primjena litija u psihijatriji**

**DIPLOMSKI RAD**



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za psihijatriju Vrapče Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Miroslava Hercega i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

Mentor: izv. prof. dr. sc. Miroslav Herceg

# SADRŽAJ

Popis slika .....	III
Popis tablica .....	IV
Sažetak .....	V
Summary .....	VI
1.Uvod .....	1
1.1 Litij kroz povijest .....	1
1.2 Litij u pitkoj vodi.....	2
2.Farmakologija litija.....	3
2.1 Farmakokinetika .....	4
2.2 Farmakodinamika .....	4
2.2.1 Učinak na ione.....	4
2.2.2 Učinak na signalne puteve .....	4
3. Klinička primjena litija .....	6
3.1 Bipolarni poremećaj.....	6
3.1.1 Manija .....	7
3.1.2 Bipolarni poremećaj tip 1.....	8
3.1.3 Bipolarni poremećaj tip 2.....	8
3.1.4 Perzistirajući poremećaj raspoloženja .....	9
3.1.5 Mješoviti bipolarni poremećaj .....	9
3.1.6 Brzocirkulirajući bipolarni poremećaj.....	9
3.1.7 Terapija bipolarnog poremećaja .....	9
3.2 Depresija .....	10
3.3 Prevencija suicida .....	10
3.4 Neuroprotektivno djelovanje .....	11
4.Kontraindikacije i interakcije litija.....	12
4.1 Kontraindikacije za primjenu litija .....	12
4.2 Interakcije litija s drugim lijekovima .....	13
5.Nuspojave i toksičnost litija.....	13
5.1 Gastrointestinalne nuspojave.....	14
5.2 Polidipsija i nefrološke nuspojave .....	15
5.3 Endokrinološke nuspojave .....	16
5.4 Neurološke nuspojave.....	16

5.5 Debljanje .....	17
5.6 Intoksikacija litijem .....	18
5.7 Postupanje u slučaju nuspojava.....	18
6.Primjena litija u trudnoći i postpartalnom razdoblju .....	19
7.Zaključak.....	20
10. Literatura .....	22

## POPIS KRATICA

ADH – antidiuretski hormon

ALS – amiotrofična lateralna skleroza

aMCI – amnestički blagi kognitivni poremećaj (eng. *amnesic mild cognitive impairment*)

BDNF – moždani neurotrofni čimbenik (eng. *brain-derived neurotrophic factor*)

BP – bipolarni poremećaj

cAMP – ciklički adenzin monofosfat

DAG – diacilglicerol

DSM-5 – Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*)

GFR – brzina glomerularne filtracije (eng. *glomerular filtration rate*)

GSK-3 – glikogen sintaza kinaza-3

IMPaza – inozitol monofostataza

IP<sub>1</sub> – inozitol monofosfat

IP<sub>2</sub> – inozitol difosfat

IP<sub>3</sub> – inozitol trifosfat

MKB – Međunarodna klasifikacija bolesti

NAA – N-acetilaspargat

Na/K ATPaza – natrij kalij adenzintrifosfataza

NO – dušikov monoksid

PIP<sub>2</sub> – fosfatidilinozitol-4,5-bisfosfat

PTH – paratiroidni hormon

PTSP – posttraumatski stresni poremećaj

SIPPS – selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina

SŽS – središnji živčani sustav

TSH – tiroidni stimulirajući hormon

## **POPIS SLIKA**

Slika 1. Učinak litija na  $IP_3$  i DAG sustav drugih glasnika

Slika 2. Povezanost incidencije demencije s izloženošću litiju u pitkoj vodi

## **POPIS TABLICA**

Tablica 1. Dijagnostički kriteriji za maničnu epizodu prema MKB-10

Tablica 2. Simptomi velike depresivne epizode

Tablica 3. Relativne i apsolutne kontraindikacije za terapiju litijem



# **SAŽETAK**

## **Primjena litija u psihijatriji**

### **Luce Lumezi**

Litij je mali kation koji se koristi u psihijatriji od 1949. godine nakon što ga je John Cade prvi put primijenio u liječenju manije. Kasnije se otkrila njegova djelotvornost kao stabilizatora raspoloženja te se smatra zlatnim standardom u profilaksi bipolarnog poremećaja i terapiji akutne manije. Kroz povijest su primijećene njegove brojne nuspojave i problemi s titriranjem doze jer litij ima jako uzak terapijski raspon. Cilj ovog preglednog rada je istražiti trenutne dokaze o mehanizmu djelovanja litija, njegovoj primjeni u psihijatriji s naglaskom na bipolarni poremećaj, mogućim nuspojavama i potencijalnoj neuroprotektivnoj funkciji koja bi mogla imati veliku ulogu u liječenju neurodegenerativnih bolesti.

Ključne riječi: litij, bipolarni poremećaj, liječenje, poremećaji raspoloženja, nuspojave

## **SUMMARY**

### **Lithium treatment in psychiatry**

**Luce Lumezi**

Lithium is a small cation that has been used in psychiatry since 1949 after John Cade had used it in treatment for acute mania. Later its mood stabilizing properties were discovered and it is considered to be the gold standard for bipolar disease prophylaxis and treatment for acute mania. Throughout history it was revealed that lithium had many side effects and it was complicated to titrate it since it had narrow therapeutic indeks. The aim of this paper is to explore current evidence on mechanism of action of lithium, possible side effects and its potential neuroprotective function which could have a great role in treating neurodegenerative diseases.

Key words: lithium, bipolar disorder, treatment, mood disorders, side effects

# 1. UVOD

Litij je lijek koji pripada skupini stabilizatora raspoloženja prve generacije. Stabilizatori raspoloženja primarno se rabe za liječenje bipolarnog poremećaja raspoloženja, no zbog novih spoznaja o poremećajima raspoloženja njegovo indikacijsko područje se širi te tako danas obuhvaća i shizoafektivne poremećaje, posttraumatski stresni poremećaj (PTSP) te poremećaje ličnosti (1).

## 1.1 Litij kroz povijest

Litij se u medicini pojavio još sredinom devetnaestog stoljeća kada ga je internist Alfred Baring Garrod u Londonu prvi put primijenio za liječenje gihta (2). Giht je bio vrlo česta bolest u Europi u osamnaestom i devetnaestom stoljeću te se uz njega povezivala melankolija (franc. *goutte mélancolique*). Mokraćna kiselina je otkrivena u kristalima gihta krajem osamnaestog stoljeća, a sredinom devetnaestog je upravo Garrod potvrdio da je uzrok gihta njezina povišena koncentracija u krvi. Pretpostavio je i da je urična dijateza povezana s afektivnim poremećajima te krenuo primjenjivati litijev karbonat u tih pacijenata (3). Garrodov rad je doživio veliki uspjeh te se smatrao prekretnicom u popularizaciji litija i daljnjim istraživanjima. Kroz cijelo devetnaesto stoljeće postao je vrlo popularan proizvod na tržištu u obliku različitih pripravaka te se koristio za bubrežne kamence i uričnu dijatezu. Krajem devetnaestog stoljeća Silas Weir Mitchell prvi je primijenio litijev bromid u neurologiji za liječenje konvulzija, no ubrzo je napustio taj pristup (4).

Što se tiče psihijatrije, u to vrijeme je William Hammond prvi propisao litijev bromid za liječenje akutne manije (5), a danski psihijatar Frederik Lange koristio je litijev karbonat za liječenje depresije (6). Navedena postignuća nisu imala toliko odjeka kao Garrodov rad te se sve do sredine dvadesetog stoljeća u psihijatrijskoj literaturi ne spominju nova otkrića vezana uz litij (4). Godine 1949. događa se preporod u primjeni litija zahvaljujući australskom psihijatru Johnu Cadeu. Cade je u drugom svjetskom ratu završio u kampu u Singapuru te je za to vrijeme promatrao zarobljenike i povezivao njihove bolesti sa specifičnim prehranbenim deficitima. Nakon rata sakupljao je uzorke urina ljudi sa različitim psihijatrijskim bolestima i pokušavao ustanoviti korelaciju između pronađenih izlučenih tvari i specifičnih bolesti. Injicirao je urin u abdominalnu šupljinu zamoraca te ustanovio da je urin pacijenata s manijom osobito letalan. U tim eksperimentima Cade je počeo primjenjivati litijev karbonat i otkrio da on smanjuje toksičnost urina maničnih osoba te je uz to primijetio da su zamorci puno smireniji kad im se injicira litij (7). Nakon što je isprobao litijev karbonat na samom sebi kako bi

ustanovio sigurnu dozu, Cade ga je počeo primjenjivati kod pacijenata s manijom i otkrio znatan napredak (8).

Mogens Schou je 1952. počeo provoditi prvu randomiziranu kontroliranu studiju za primjenu litija kod akutne manije, a uz Christiana Baastrupa je 1967. dokazao da litij uz to djeluje na prevenciju i maničnih i depresivnih epizoda u pacijenata s bipolarnim poremećajem. Schou se nakon toga posvetio sigurnosti litija u dugoročnoj profilaksi s obzirom na to da je otkrio teška oštećenja bubrega u pacijenata s akutnim otrovanjem litijem koje je vjerojatno bilo posljedica nepravilnog monitoriranja njegovih koncentracija u krvi. Osim toga prijavio je gušu, sedaciju i poliuriju kao nuspojave te pokušao pronaći novi terapijski interval s kojim bi minimizirao sve štetne učinke (9).

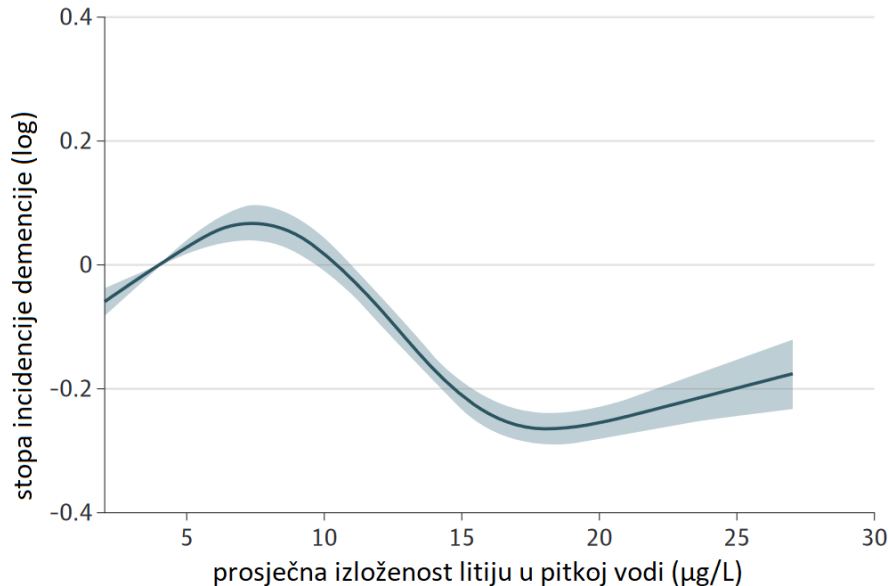
Iako se litij smatrao nevjerojatnim otkrićem u liječenju i prevenciji depresivnih i maničnih epizoda, cijeli raspon nuspojava natjerao je istraživače i kliničare da se s vremenom okrenu alternativama kao što su antikonvulzivi i antipsihotici. Stopa propisivanja litija se smanjila čemu je doprinijelo i njegovo komplicirano titiranje, stalno mijenjanje dijagnostičkih kriterija za bipolarni poremećaj (BP) te sumnje u validnost prethodnih radova zbog rastućih standarda za nova istraživanja (10). Bez obzira na to, litij se i dalje smatra dokazano najdjelotvornijim stabilizatorom raspoloženja koji postoji (11).

## **1.2 Litij u pitkoj vodi**

Litij se razlikuje od većine drugih lijekova po tome što ga pronalazimo u prirodi, a prisutan je i u pitkoj vodi u različitim koncentracijama ovisno o geografskom području. Njegove razine variraju od jedva primjetnih do 170 mg/L, što se i dalje smatra mikrorazinama. Zastupljen je i u hrani, na primjer u rajčicama, žitaricama, krumpiru, kupusu i nekim začinima. Razine litija u podzemnoj i pitkoj vodi su relativno stabilne zbog kemijskih svojstava litija i sporog prodora u zemlju. Više razine mogu se pronaći u vodama koje su u kontaktu s morskim sedimentima. Australija je jedna od zemalja s najviše litija u tlu. Istraživanja provedena u Japanu, Austriji i Sjedinjenim Američkim Državama sugeriraju da relativno niske doze litija mogu imati povoljne učinke na stope samoubojstva, demencije, agresije i poremećaja raspoloženja (12).

U Danskoj je provedeno istraživanje slučaj-kontrola gdje se uspoređivala izloženost litiju u populaciji koja boluje od demencije i kontrolnoj populaciji. Ustanovljeno je da je izloženost bila statistički veća u kontrola (medijan 12,2 µg/L) nego u oboljelih (medijan 11,5 µg/L), no povezanost je nelinearna kao što se vidi na slici 1. Slični rezultati su se pokazali za Alzheimerovu bolest i vaskularnu demenciju. Time je dokazano da je dugoročno izlaganje litiju

kroz pitku vodu povezano s manjom incidencijom demencije. U obzir treba uzeti i područje na kojem je ispitivanje izvršeno jer je u različitim geografskim područjima različita socioekonomska situacija što može imati utjecaj na razvoj duševnih i neuroloških bolesti (13).



Slika 1. Povezanost incidencije demencije s izloženošću litiju u pitkoj vodi (13)

Litij osim na smanjenje stope suicida ima utjecaj i na manju potrebu za hospitalizacijom u psihijatrijskim bolnicama (14). Postoje kontroverzna mišljenja o tome treba li se pokrenuti javnozdravstvena akcija dodavanja litija u vodu. S obzirom na to da je i fluoriranje vode u zadnje vrijeme na meti kritika, dodavanje još jednog elementa u vodu sigurno ne bi prošlo bez žestokih rasprava. Naravno, treba imati na umu i moguće neželjene posljedice, od nuspojava do intoksikacije u osoba koje su već na terapiji litijem. Ovo područje je vrlo zanimljivo i otvara vrata novim mogućnostima za primjenu litija i otkrivanju različitih stanja na koje on može utjecati.

## 2. FARMAKOLOGIJA LITIJA

Litij je mali monovalentni anorganski kation te u kliničkoj primjeni dolazi u obliku litijevih soli, najčešće litijevog karbonata. Na hrvatskom tržištu dostupan je kao tableta koja sadrži 300 mg litijevog karbonata te se nalazi na osnovnoj listi lijekova.

## 2.1 Farmakokinetika

Litij se uzima *per os* te je apsorpcija potpuna unutar 1 do 6 sati, što ovisi o obliku u kojem se primjenjuje. Najbržu apsorpciju ima u obliku peroralne otopine, a najsporiju imaju oblici s produženim otpuštanjem (15). Vršnu plazmatsku koncentraciju doseže nakon 30 minuta do 2 sata. Distribuirana se u većini tjelesnih tekućina i tkiva, najmanje u kostima, ali sporo ulazi u unutarstanične odjeljke. Ne metabolizira se niti se veže za proteine plazme stoga je njegova bioraspodjeljivost obično blizu 100 %, a serumska koncentracija odgovara ekstracelularnoj koncentraciji. Izlučuje se gotovo potpuno urinom te njegov klirens iznosi 20 % klirensa kreatinina (16). Općenito je poluvrijeme eliminacije oko 20 sati, no u starijih osoba može doseći i 36 sata, stoga se u starijih od 65 godina preporučuje snižavanje doze. Poluvrijeme eliminacije je produženo i u osoba s bubrežnim bolestima (doseže i do 50 sati) pa je i u njih potreban oprez i monitoriranje. Litij ima uski terapijski raspon i njegove preporučene koncentracije u plazmi ovise o tome primjenjuje li se u akutnoj fazi ili u fazi održavanja. Za akutnu maniju prihvatljive razine su 1,0 – 1,5 mmol/L, a za terapiju održavanja 0,6 – 1,2 mmol/L (15). Dnevna doza je 0,5 mEq/kg u podijeljenim dozama (16).

## 2.2 Farmakodinamika

Unatoč mnogobrojnim istraživanjima molekularna podloga djelovanja litija još uvijek nije jasna. Postoji desetak teorija o različitim mehanizmima djelovanja litija koji mogu, ali i ne moraju djelovati istovremeno.

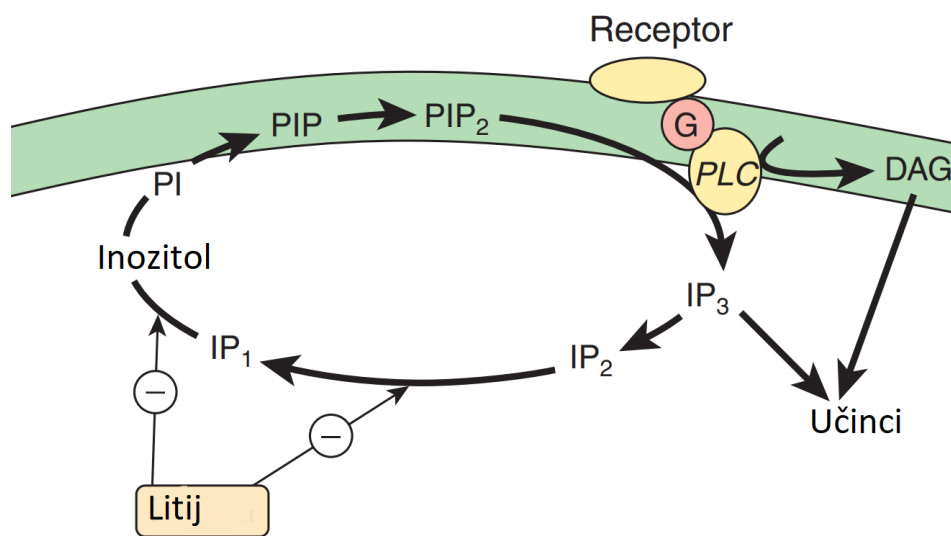
### 2.2.1 Učinak na ione

Kako je litij mali monovalentni kation, njegova struktura značajno podsjeća na natrijev kation. Litij može zamijeniti natrij u stvaranju akcijskih potencijala i u izmjeni natrija i kalija na neuronskoj membrani. Međutim, u terapijskim koncentracijama ne utječe na izmjenu natrija i kalija kao ni na djelovanje natrij/kalij adenzin-trifosfatne pumpe (Na/K ATPaza) (16).

### 2.2.2 Učinak na signalne puteve

Postoje dva signalna puta koja litij izravno inhibira. Prvi je sustav inozitol trifosfata (IP<sub>3</sub>) i diacilglicerola (DAG). Još prije otkrića navedenih drugih glasnika ustanovljeno je da litij mijenja razinu inozitola u mozgu, odnosno mioinozitola, njegovog najviše zastupljenog izomera. Sada se zna da litij inhibira inozitol monofosfatazu (IMPaza) koja pretvara inozitol monofosfat (IP<sub>1</sub>) u inozitol te sprječava konverziju inozitol difosfata (IP<sub>2</sub>) u IP<sub>1</sub>. Time se

smanjuje intracelularna koncentracija slobodnog inozitola u neuronu, a time konačno i fosfatidilinozitol-4,5-bisfosfata ( $PIP_2$ ), prekursora  $IP_3$  i DAG.  $IP_3$  i DAG djeluju na aktivaciju protein kinaze C i otpuštanje kalcijevih iona iz glatkog endoplazmatskog retikuluma te su kao drugi glasnici ključni u neuroplastičnosti i moždanom metabolizmu, posebno za  $\alpha$ -adrenergičnu i muskarinsku transmisiju. Shema ovog signalnog puta vidi se na slici 2. Smatra se da je aktivnost tih puteva značajno povećana tijekom manične epizode, a litij ju na ovaj način smanjuje. Također, disrupcija inozitolnog puta povezana je s depresijom i poremećajima pamćenja što otvara nove mogućnosti za primjenu litija u tih bolesti (16,17).



Slika 2. Učinak litija na  $IP_3$  i DAG sustav drugih glasnika (16)

Drugi put je preko glikogensintaza-kinaze-3 (GSK-3) koju litij također izravno inhibira. GSK-3 je multifunkcionalna protein-kinaza koja sudjeluje u mnogim unutarstaničnim signalnim putevima, na primjer putevima za inzulin i inzulinu sličan faktor rasta te moždani neurotrofni čimbenik (eng. *brain-derived neurotrophic factor*, BDNF). Inhibicija GSK-3 dovodi do smanjene fosforilacije  $\beta$ -katenina koji se nakuplja i translocira u jezgru. Tamo facilitira transkripciju različitih proteina koji moduliraju energetski metabolizam te djeluju pozitivno na neuroprotekciju i neuroplastičnost. GSK-3 regulira i cirkadijani ritam u hipotalamusu što utječe na mnoge biološke funkcije organizma kao što su spavanje, metabolizam i tjelesna temperatura (16,18).

Od ostalih mehanizama djelovanja litija vrijedi spomenuti djelovanje na noradrenergički sustav, odnosno inhibiciju adenilat ciklaze osjetljive na noradrenalin. Tim učinkom mogu se

objasniti ne samo antimanična, već i antidepresivna svojstva litija. Osim toga, litij utječe i na G-proteine pa se tako nuspojave kao što su poliurija i supklinički hipotireoidizam mogu objasniti kao posljedica blokiranog sprežanja receptora za vazopresin i tiroidni stimulirajući hormon (TSH) preko njihovih G-proteina (16).

Opisana je i uloga serotonina, odnosno njegovog pojačanog lučenja u neuronima *nuclei raphe* u štakora koji su primili litij u odnosu na štakore koji ga nisu primili (19). Litij utječe i na signalne puteve koji uključuju ciklički adenzin monofosfat (cAMP) tako da blokira preosjetljive katekolaminske receptore u središnjem živčanom sustavu (SŽS) (17). Jednu od ključnih funkcija mogao bi imati i dušikov monoksid (NO). NO sudjeluje u neuralnoj plastičnosti te ima antidepresivna svojstva, a primjenom litija trajanje tih učinaka se produžuje (20).

Mnogi od ovih signalnih puteva imaju veliku ulogu u antiapoptotskim mehanizmima na staničnoj razini. Suprimiraju se proapoptotski, a amplificiraju antiapoptotski signali čime se mogu objasniti ne samo učinci na stabilizaciju raspoloženja u BP-u, već i potencijalni mehanizmi u liječenju neurodegenerativnih bolesti kao što su Alzheimerova i Parkinsonova bolest (21).

### **3. KLINIČKA PRIMJENA LITIJA**

Litij se kao stabilizator raspoloženja koristi u liječenju afektivnih poremećaja, primarno za liječenje BP-a. U zadnje vrijeme njegovo indikacijsko područje se proširuje te osim psihijatrijskih bolesti kao što su poremećaji raspoloženja i shizofrenija obuhvaća i neke neurološke bolesti. Primjena litija kod njih je još ograničena i u fazi ispitivanja.

#### **3.1 Bipolarni poremećaj**

Bipolarni poremećaj je primarna indikacija za primjenu litija u psihijatriji (22). Iako je prvo primijenjen za fazu manije, otkriveno je da uz antimaničan ima i antidepresivan učinak. Do kasnih devedesetih godina prošlog stoljeća bio je glavno terapijsko sredstvo za BP, no danas ga relativno mali dio pacijenata prima u svojoj terapiji. Jedan od razloga je taj što su se za stabilizatore raspoloženja odobrili i drugi lijekovi, a zbog široke palete nuspojava kod primjene litija. Od njih su najznačajniji karbamazepin, natrijev valproat, lamotrigin, druga i treća generacija antipsihotika (klozapin, risperidon, olanzapin, kvetiapin, aripiprazol), klonazepam, alprazolam i antihipertenzivi. Smatra se da je agresivno oglašavanje tih lijekova dovelo do



pomaka prema uporabi lijekova koji za neke pacijente nemaju toliko dobar učinak kao što bi imao litij. Negativan trend u primjeni litija podržava i njegov spor nastup učinka pa se u jako maničnih bolesnika mora dopuniti istodobnom primjenom antipsihotika ili potentnih benzodiazepina. Također, kod primjene litija potrebno je redovito monitoriranje i relativno česte venepunkcije kako bi se na vrijeme prepoznali učinci toksičnosti (16,22).

Smatra se da je učestalost BP u oba spola oko 1 %. 15 do 19 % ovih bolesnika počini suicid, najviše tijekom depresivne epizode. Neki etiološki čimbenici su genetsko naslijeđe, poremećaj monoamina i cirkadijanog ritma, stresni događaji i povećana aktivnost talamusa. Po psihodinamskoj teoriji, manija je pokušaj obrane od depresije. Po najnovijoj međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB-11) BP obuhvaća maniju, BP tip 1 i tip 2, perzistirajući poremećaj raspoloženja, mješoviti i brzo-cirkulirajući BP (22).

### 3.1.1 Manija

Manična epizoda obilježena je trijasom simptoma kojeg čine povišeno raspoloženje, ubrzan govor i povećana motorička aktivnost. Manija može biti bez ili sa psihotičnim simptomima, kada je klinička slika naravno puno teža i ideje grandioznosti eskaliraju do sumanute razine. Osim manije, postoji i dijagnoza hipomanije koja je blaži oblik bolesti te ne dovodi do incidentnog ponašanja i prekida socijalnog funkcioniranja (22).

Kriteriji za maničnu epizodu postavljeni su prema starijoj Međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB-10), no ubrzo će biti zamijenjeni smjernicama iz MKB-11. Kriteriji su navedeni u tablici 1.

Tablica 1. Dijagnostički kriteriji za maničnu epizodu prema MKB-10

A. Povišeno, razdražljivo raspoloženje koje traje najmanje tjedan dana
B. Tijekom razdoblja povišenog raspoloženja trebaju biti prisutna najmanje tri od navedenih simptoma: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Povećano samopouzdanje/grandiozne ideje</li> <li>2. Smanjena potreba za spavanjem</li> <li>3. Velika potreba za govorenjem</li> <li>4. Ubrzane misli i bijeg ideja</li> <li>5. Pažnja je povećanog vigiliteta</li> <li>6. Poduzimanje rizičnih aktivnosti (npr. trošenje novca, brza vožnja)</li> </ol>
C. Smetnje uzrokuju značajno oštećenje radnog i socijalnog funkcioniranja

### 3.1.2 Bipolarni poremećaj tip 1

Dijagnoza se postavlja ako su postojale barem dvije hipomanične ili manične epizode između kojih je bilo stanje potpune remisije, odnosno, prema Ddijagnostičkom i statističkom priručniku za duševne poremećaje Američkog psihijatrijskog udruženja (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5*), ako je postojala najmanje jedna manična epizoda (22).

### 3.1.3 Bipolarni poremećaj tip 2

Dijagnoza se postavlja ako su zadovoljeni kriteriji za najmanje jednu hipomaničnu epizodu i najmanje jednu veliku depresivnu epizodu. Simptomi velike depresivne epizode navedeni su u tablici 2 (22).

Tablica 2. Simptomi velike depresivne epizode

Tipični simptomi (A simptomi)	Depresivno raspoloženje, gubitak interesa i zadovoljstva u uobičajenim aktivnostima, smanjena životna energija
Drugi česti simptomi (B simptomi)	Poremećaji spavanja, apetita, koncentracije i pažnje, smanjeno samopoštovanje i samopouzdanje, ideje krivnje i bezvrijednosti, pesimističan pogled na budućnost, ideje o samoozljeđivanju i samoubojstvu
Tjelesni simptomi	Anhedonija, nedostatak reaktivnosti na uobičajeno ugodne situacije, rano buđenje (barem dva sata ranije od uobičajenog), jutarnje pogoršanje depresije, psihomotorna usporenost ili nemir, gubitak apetita, gubitak na težini (barem 5-a% u mjesec dana), smanjenje libida

### 3.1.4 Perzistirajući poremećaj raspoloženja

Perzistirajući poremećaj raspoloženja ili ciklotimija podrazumijeva perzistirajuće nestabilno raspoloženje koje uključuje razdoblja vrlo blage depresije i povišenog raspoloženja. Dijagnozu je teško postaviti jer se pacijenti obično ne javljaju psihijatru zbog normalnog, ako ne i natprosječnog funkcioniranja (22).

### **3.1.5 Mješoviti bipolarni poremećaj**

Mješoviti bipolarni poremećaj dijagnosticira se kada su istodobno prisutni simptomi manične i depresivne epizode te je teško odrediti koja faza bolesti prevladava. Smatra se da se radi o maničnoj epizodi u kombinaciji s disfornim raspoloženjem, no dijagnostika je otežana te se razmatra o ukidanju ovog entiteta (22).

### **3.1.6 Brzocirkulirajući bipolarni poremećaj**

Brzocirkulirajući bipolarni poremećaj obilježava pojavljivanje četiri ili više epizoda manije ili depresije u jednogodišnjem razdoblju. One se mogu, ali i ne moraju pravilno izmjenjivati (22).

### **3.1.7 Terapija bipolarnog poremećaja**

Prva linija terapije BP-a su litijeve soli, a potom se mogu primjenjivati drugi stabilizatori raspoloženja u kombinaciji s litijem ili samostalno. Dalje prema kliničkoj slici se dodaju antipsihotici ili antidepresivi, ovisno radi li se o slici manije ili depresije. Liječenje manije i depresije se uvijek provodi u skladu s načelima liječenja prve epizode. Bitno je paziti da se pacijenta održava u eutimičnom raspoloženju, odnosno da liječenjem manične epizode on ne završi u depresivnoj epizodi i obratno. Pacijenti s BP-om su često vrlo nesuradljivi i sami modificiraju terapiju tako da liječenje može biti neuspješno. Uz to često konzumiraju alkohol ili psihoaktivna sredstva što dodatno može utjecati na terapiju (22).

Hipomanija često ne zahtijeva liječenje, no ako su simptomi progredirali pa se pojavljuju nesanica ili nekontrolirano ponašanje mogu se propisati antipsihotici treće generacije, najčešće risperidon. Na to se mogu dodati benzodiazepini ili drugi stabilizatori raspoloženja. Primjena litija u prvoj epizodi hipomanije nije indicirana, već u slučaju jasne nove epizode (22).

Litijeve soli su prvi izbor u liječenju manije. Remisija manične faze se postiže u oko 80 % pacijenata, no taj postotak je niži u pacijenata koji zahtijevaju hospitalizaciju. Uspjeh remisije kod terapije održavanja je otprilike 60 %. Druga opcija za maničnu epizodu je neki drugi stabilizator raspoloženja, na primjer natrijev valproat ili karbamazepin. Karbamazepin se danas izbjegava zbog čestih interakcija s drugim lijekovima. U rjeđim slučajevima ako je pacijent

izrazito agitiran dodaju se antipsihotici treće generacije kao što su risperidon, olanzapin i kvetiapin te benzodiazepini. Za najjače manične epizode daju se haloperidol ili klopazapin. Moguće je i liječenje monoterapijom antipsihoticima bez litija (1,16,22).

Ako se radi o epizodi manije sa psihotičnim simptomima, primjenjuju se antipsihotici samostalno ili zajedno s litijem. Ovaj oblik bolesti mora se liječiti bolnički (22).

Kod liječenja depresije u sklopu BP-a pravilo je započeti liječenje sa stabilizatorom raspoloženja, a tek onda dodati antidepresiv. U ovom slučaju među stabilizatorima raspoloženja prednost ima lamotrigin, dok je litij tek drugi izbor. Tu je potreban oprez kako se kod bolesnika ne bi precipitirala manična faza tijekom liječenja, što je karakteristično za neke određene antidepresive kao što su triciklički antidepresivi i neki selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPS) tako da njih treba izbjegavati (1,16,22).

### **3.2 Depresija**

Osim za depresiju u sklopu BP-a, istražuje se i djelovanje litija na unipolarnu depresiju. Kao monoterapija, litij se nije pokazao boljim od antidepresiva ili placebo kod unipolarne depresije, ali je zato puno češća i uspješnija njegova primjena kao dodatak uz antidepresiv koji samostalno nije doveo do poboljšanja simptoma. Dokazano je da je antidepresiv u kombinaciji s litijem učinkovitiji nego antidepresiv u kombinaciji s placebo. Za sad ne postoji velik broj istraživanja koji uspoređuje kombinaciju antidepresiva i litija s drugim opcijama liječenja kao što su povećanje doze antidepresiva, dodavanja drugog antidepresiva i slično. Ako se litij dodaje antidepresivu, preporuka je da ostane u terapiji barem godinu dana jer ako se ukine ranije veće su šanse da će doći do relapsa. Također je dokazano da litij može blago utjecati na ubrzavanje početka djelovanja antidepresiva što može biti od velike koristi pošto većina antidepresiva počne djelovati tek za nekoliko tjedana. Bez obzira na dobre rezultate, primjena litija uz antidepresiv za unipolarne pacijente još nije toliko jako zastupljena u kliničkoj praksi (12).

### **3.3 Prevencija suicida**

Bipolarni bolesnici su najsuicidalniji bolesnici u području psihijatrije (1). U dugoročnoj terapiji, litij je pokazao značajna antisuicidalna svojstva kod pacijenata s poremećajima raspoloženja. Opisani su neki slučajevi u kojima se taj učinak pokazao i puno ranije, već unutar par dana do par tjedana. Za sada nisu provedena konkretna istraživanja koja se bave djelovanjem litija na akutnu suicidalnost. Neurobiološki mehanizmi u podlozi antisuicidalnog djelovanja litija još

nisu poznati, no smatra se da najveći utjecaj ima litijeva agonistička serotoninergička aktivnost, pretežno na presinaptičkim receptorima. Zbog tog mehanizma se osim antisuicidalnog može opisati i antiagresivno djelovanje. Ne postoji jasno pravilo koji pacijenti će pokazati suicidalnost, ali najveći rizik imaju oni koji u osobnoj anamnezi imaju suicidalno ponašanje ili pokušaj suicida. Uz to je bitna i obiteljska anamneza, osobni stresni događaji i brzina izmjenjivanja manično depresivnih epizoda. Pokazalo se da veći rizik imaju pacijenti u kojih se epizode brzo izmjenjuju ili oni kod kojih je prisutna mješovita epizoda. Pacijenti kod kojih litij ne izaziva poboljšanje u smislu stabilizacije raspoloženja i dalje imaju manju učestalost suicidalnosti, tako da se pretpostavlja da su ti mehanizmi međusobno odvojeni (12,23).

Kao monoterapija u liječenju shizofrenije litij nije pokazao obećavajuće rezultate, no ukoliko su bolesnici rezistentni na monoterapiju antipsihoticima, dodatak litija takvim pacijentima može pomoći. U shizoafektivnom poremećaju postoji kombinacija shizofrenih simptoma sa simptomima depresije i manije, tako da je u toj bolesti sasvim opravdano uz antipsihotike koristiti i litij (12,16).

Postoji statistički značajan napredak u liječenju pacijenata koji pate od patološkog kockanja ako se litij primjeni uz valproat, no potrebna su daljnja istraživanja u tom području (12,24).

### **3.4 Neuroprotektivno djelovanje**

Litij pokazuje neuroprotektivna, ali i neurotoksična svojstva, ovisno o kojoj se strukturi mozga radi. Količina sive tvari u mozgu korelira s terapijom litija te bolesnici s BP-om koji nisu na terapiji imaju zabilježeno manje volumene hipokampusa. Također, bolesnici koji su na terapiji litijem imaju puno više razine N-acetilaspargata (NAA), molekule koja djeluje neuroprotektivno u odnosu na bolesnike koji nisu na terapiji litijem. Primijećeno je da litij snizuje rizik za demenciju u pacijenata s BP-om, ali isto tako je povezan s teškoćama u verbalnom učenju, memoriji i psihomotorici u pacijenata koji su dugo na terapiji. U pacijenata na terapiji s litijem primjećena je niža učestalost Alzheimerove bolesti te postoji povoljan utjecaj litija na pretjerano stvaranje  $\beta$ -amiloida i fosforilacije  $\tau$ -proteina. Litij se primijenio kod bolesnika s amnestičkim blagim kognitivnim poremećajem (eng. *amnesic mild cognitive impairment*, aMCI) te je povezan s rjeđom konverzijom u Alzheimerovu bolest, poboljšanim kognitivnim sposobnostima i smanjenim razinama hiperfosforiliranog  $\tau$ -proteina (12,23).

Ova istraživanja su obećavajuća, ali su potrebne veće kliničke studije kako bi se vidio pravi učinak u praksi.

Od ostalih bolesti SŽS-a litij ima blagi antiapoptotički učinak u Parkinsonovoj bolesti, no treba imati na umu moguć rizik od tremora induciranog litijem (12). Istražuje se njegov utjecaj na Huntingtonovu bolest i amiotrofičnu lateralnu sklerozu (ALS). Velika istraživanja provedena su i u primjeni litija kod kronične histaminske (klaster) glavobolje gdje za kroničan tijek ima isti učinak kao i verapamil, lijek prvog izbora. Često se efikasno primjenjuje u kliničkoj praksi kao terapija, ali i profilaksa (12,25).

## 4. KONTRAINDIKACIJE I INTERAKCIJE LITIJA

### 4.1 Kontraindikacije za primjenu litija

Litij je apsolutno kontraindiciran ako njegova primjena predstavlja veći rizik nego korist za pacijenta. Relativne kontraindikacije postoje ako su prisutne druge bolesti koje bi se mogle pogoršati primjenom litija. Najznačajnije relativne i apsolutne kontraindikacije navedene su u tablici 3. Od bolesti postoje samo dvije apsolutne kontraindikacije, a to su akutno bubrežno zatajenje i akutni infarkt miokarda. Jedno od manje poznatih stanja koje je kontraindikacija je preosjetljivost na litij (12).

Tablica 3. Relativne i apsolutne kontraindikacije za terapiju litijem (12)

Sustav	Relativne kontraindikacije	Apsolutne kontraindikacije	Razlog
Bubrežni	Smanjena brzina glomerularne filtracije, tubularne bolesti	Akutno zatajenje bubrega	Mogući nefrogeni dijabetes insipidus, litijska nefropatija i nefrotski sindrom
Kardiovaskularni	Poremećaji srčanog ritma	Akutni infarkt miokarda	Moguće promjene u stvaranju i provodnji impulsa
Endokrini	Addisonova bolest	/	Terapija je može pogoršati
Dermatološki	Psorijaza	/	Terapija je može pogoršati

Neurološki	Bolesti cerebeluma, mijastenija gravis	/	Može dovesti do ataksije i slabosti mišića
Hematološki	Mijeloična leukemija	/	Može uzrokovati blagu leukocitozu
Ginekološki	Trudnoća (prvi trimestar)	/	Povećan rizik od kongestivnog zatajenja srca
Općenito	Prehrana siromašna natrijem, anestezija	/	Mogu dovesti do toksičnih razina litija u serumu

## 4.2 Interakcije litija s drugim lijekovima

Diuretici kao što su tiazidi smanjuju renalni klirens litija za oko 25 % pa je potrebno sniziti dozu litija. Snižavanje klirensa vidi se i kod nekih novih nesteroidnih protuupalnih lijekova koji blokiraju sintezu prostaglandina, ali ne i kod acetilsalicilne kiseline i paracetamola. Jači ekstrapiramidalni simptomi mogu se vidjeti u kombinaciji sa svim neurolepticima, uz iznimku klopazina i novih atipičnih antipsihotika. Bupropion i fluoksetin povišuju, a sertralin snizuje koncentraciju litija. Treba paziti i na prehranu, ako se unosi premalo soli smanjuje se koncentracija natrija, a to za posljedicu ima smanjenje eliminacije litija preko bubrega (1,16).

## 5. NUSPOJAVE I TOKSIČNOST LITIJA

Postoji mnogo nuspojava povezanih s litijem koje se pojavljuju u različitim vremenima tijekom terapije. Neke nisu opasne, a neke mogu biti znak ozbiljne toksičnosti. Upravo su nuspojave jedan od razloga zašto se litij kroz vrijeme smatrao kontroverznom terapijom i stalno se tražila njegova alternativa. Smatra se da su nuspojave odgovorne za mnoge slučajeve nesuradljivosti kod uzimanja litija, koja se javlja i u više od 40 % pacijenata. Jedna od nuspojava koja je najznačajnija za spomenuti je kognitivna disfunkcija. Pretpostavlja se da pacijenti koji primjećuju tu nuspojavu češće prekinu terapiju od pacijenata koji imaju i veći broj ostalih nuspojava. Tu se javlja problem jer je ponekad teško ustanoviti koji od simptoma kognitivne disfunkcije se mogu pripisati primjeni litija, a koji samom bipolarnom poremećaju, odnosno

depresivnoj fazi. Dodatna komplikacija pri prepoznavanju nuspojava je što pacijenti često imaju krivu percepciju kod prepoznavanja nuspojava te one možda uopće nisu prisutne. Nisu tu samo pacijenti odgovorni, već često i sami psihijatri krivo odrede uzrok simptoma. Taj problem se posebice javlja u depresivnoj fazi kad pacijenti prijavljuju puno veći broj nuspojava i više su njima pogođeni nego u eutimičnoj fazi. U toj situaciji potrebno je više pažnje posvetiti agresivnijem liječenju depresije kako bi se minimizirali subjektivni doživljaji prije nego je potrebno korigirati dozu litija ili primijeniti antidot. Zadnje što treba imati na umu je da postoje aditivni učinci na učestalost nuspojava kod primjene više različitih lijekova. To je posebno izraženo kod pacijenata s BP-om zbog česte polifarmacije u toj populaciji te je opisano da prosječni bolesnik s BP-om uzima čak tri različita lijeka. Ako uzmemo za primjer nuspojavu kao što je debljanje, jasno je da to može biti nuspojava širokog spektra lijekova te je u toj situaciji teško za pretpostaviti koliko je upravo litij odgovoran za to. Ovdje treba uzeti u obzir i sve lijekove bez recepta i ostale agense osim lijekova kao što je kofein. Antihistaminici bez recepta mogu pogoršati umor i sedaciju, a kofein može pogoršati tremor. U starijim studijama dok je većina pacijenata s BP-om bila na monoterapiji litijem, opisano je da je između 67 i 90 % njih prijavilo barem jednu nuspojavu, što znači da je samo mali dio njih potpuno bez nuspojava (26).

## **5.1 Gastrointestinalne nuspojave**

Tipične i relativno česte gastrointestinalne nuspojave su mučnina i proljev te su se prepoznale još u najranijim stadijima primjene litija. Mučnina je prisutna u 10-20 % pacijenata i češća je u ranijoj fazi liječenja nego u dugotrajnoj terapiji. Ne spada u teške nuspojave i rijetko se povezuje sa nesuradljivošću ili ukidanjem lijeka. Mučnina korelira s razinama litija tako da uzimanje litija nakon obroka, raspoređivanje litija u više doza ili uzimanje sporo otpuštajućih oblika može pomoći. Često se s vremenom razvije tolerancija pa se ove metode pomoći mogu i postupno ukinuti. Povraćanje se obično pojavljuje rijetko, specifično u slučaju intoksikacije, no onda je praćeno s drugim simptomima kao što su ataksija i tremor. Proljev se najčešće pojavljuje u prvih 6 mjeseci terapije i prisutan je u 10 % pacijenata. Razine litija u serumu više od 0,8 mEq/l su povezane s većom stopom proljeva. Neke studije pokazuju da je sporo otpuštajući litij povezan s učestalijim proljevima, vjerojatno zbog distalnije apsorpcije u gastrointestinalnom traktu. Kao i povraćanje, proljev također može biti znak intoksikacije litijem (26).



## 5.2 Polidipsija i nefrološke nuspojave

Poliurija i polidipsija spadaju u najčešće nuspojave litija i smatra se da su prisutne u čak 70 % pacijenata na dugoročnoj terapiji. Ove nuspojave također nisu dovoljno snažne da uzrokuju nesuradljivost i ukidanje terapije kao neke ostale. Smatra se da polidipsija nastaje sekundarno zbog poliurije, a ona je uzrokovana djelovanjem litija u sabirnim kanalčićima bubrega. Stanice sabirnih kanalčića više ne mogu stvarati cAMP kao odgovor na stimulaciju antidiuretskim hormonom (ADH), što rezultira nemogućnošću bubrega da koncentrira urin. Ovo stanje se naziva nefrogeni dijabetes insipidus. U početku se samo proizvode povećane količine razrijeđenog urina i problem je isključivo funkcionalni, no kasnije se mogu pojaviti ireverzibilne strukturalne promjene bubrega. Primjena litija jednom dnevno je dokazano povezana s manjim volumenom urina u odnosu na višekratne dnevne doze. Uz polidipsiju i poliuriju javlja se i osjećaj suhoće u ustima koji se liječi simptomatski, žvakaćim gumama bez šećera ili pripravcima na bazi glicerina, a ponekad i pilokarpina. Najbolja terapija za poliuriju je prevencija, odnosno očuvanje vrijednosti litija na što nižim razinama, izbjegavati epizode toksičnosti i primjenjivati ga jednom dnevno. Paradoksalno, za poliuriju se mogu primijeniti i diuretici kao što su amilorid i hidrokloriazid. Kod primjene litija s tijazidima treba biti oprezan i sniziti dozu litija za 33 % jer oni mogu potencirati litijevu toksičnost. Zato se serumske razine litija moraju pratiti, a uz njih treba provjeriti i razine kalija jer tijazidi smanjuju njegovu razinu (27).

Što se tiče spomenutog ireverzibilnog bubrežnog oštećenja, patohistološki se u takvih pacijenata pokazuje fokalna nefronska atrofija uz intersticijsku fibrozu. Glomeruli i njihova funkcija su relativno očuvani te ne ovise o trajanju terapije, iako je brzina glomerularne filtracije (eng. *glomerular filtration rate*, GFR) općenito nešto niža nego u općoj populaciji. Međutim, oko 20 % pacijenata ipak ima progresivan tijek renalne insuficijencije što se očituje postupnim rastom serumskog kreatinina. Još manji dio tih pacijenata završi sa završnom fazom bubrežnog zatajenja, a ti pacijenti su u prosjeku već 27 godina na terapiji litijem. Ako serumske razine kreatinina pređu 140 mmol/L potrebno je konzultirati nefrologa i odrediti treba li se litij ukinuti iz terapije. S obzirom na to da je progresija zatajenja spora, prije ukidanja litija treba dodati drugi stabilizator raspoloženja i tek kad je titiran na punu dozu litij se može postupno ukinuti (26,28).

### **5.3 Endokrinološke nuspojave**

Još je u šezdesetim godinama prošlog stoljeća otkrivena guša u skupini pacijenata na terapiji litijem (29). Od tada se otkrilo da je glavni mehanizam toksičnog djelovanja litija na štitnjaču inhibicija otpuštanja tiroidnih hormona iz same žlijezde, iako je vjerojatno nekoliko mehanizama uključeno u taj proces. Smatra se da je guša prisutna u čak 40 %, a hipotireoza u 20 % pacijenata. Ako je postojala neka autoimuna bolest štitnjače kao što je Hashimotov tiroiditis, njegova klinička slika može biti pogoršana primjenom litija. Najčešća manifestacija hipotireoze je supklinička hipotireoza. U tom obliku su periferni hormoni štitnjače unutar referentnog intervala i simptomi ako postoje su blagi, a razine TSH-a su povišene. Ukidanje litija nije opravdano u slučaju hipotireoze, već ako za to postoji indikacija treba uvesti tiroidne hormone u terapiju (26,30).

Nedavno se počelo detaljno istraživati na koji način litij djeluje na paratiroidne žlijezde i ustanovljeno je da je litij povezan s 10 % višom razinom kalcija i paratiroidnog hormona (PTH) u serumu. Takvim pacijentima treba redovito monitorirati razine kalcija i PTH te je potrebno konzultirati se s endokrinologom (31).

### **5.4 Neurološke nuspojave**

Litijevo nepovoljno djelovanje na kogniciju smatra se glavnim uzrokom nesuradljivosti pacijenata i prekida terapije. Ove nuspojave posebice teško padaju pacijentima, međutim, teško je raspoznati jesu li ti simptomi povezani s litijem ili sa samim BP-om. Kognitivna disfunkcija pojavljuje se kad su pacijenti depresivni ili eutimični, a nije izražena u maničnoj fazi. Bitno je i razlučiti jesu li kognitivni problemi povezani s nekim drugim lijekom s obzirom na to da veliki dio pacijenata osim litija uzima još neki lijek koji je psihotropan (na primjer antipsihotici, serotoninergički antidepressivi, benzodiazepini). Najčešće se očituje kao mentalna usporenost ili tupilo koje se povezuje ne samo s kognicijom, već i afektom. Također je moguća anterogradna amnezija, blago usporena motorika i verbalno učenje, a ističe se i manjak kreativnosti, što može biti ozbiljan problem kod pacijenata koji se bave nekim umjetničkim zanimanjem. Ove nuspojave otkrivaju se raznim neurološkim testovima, a za sada ne postoji specifičan način liječenja. Otkrilo se da je stupanj kognitivne disfunkcije povezan s dozom, tako da je preporuka smanjiti razinu litija u serumu. Osim toga, kontroverzniji pristup je primjena stimulansa. Modafinil i armodafinil su se pokazali sigurnima u BP-u i ne predstavljaju rizik za prelazak u maničnu fazu. Za neke odabrane slučajeve mogu se razmotriti i dopaminergički stimulansi kao što su metilfenidat i d-amfetamin (26).

Tremor je jedan od najčešćih nuspojava litija i prisutan je skoro kod četvrtine pacijenata. Simetričan je i istovjetan esencijalnom tremoru, odnosno najbolje se primjećuje kod pisanja ili držanja šalice. Primjećuje se aditivan učinak tremora povezanog s litijem i drugih oblika tremora, na primjer onih povezanih s anksioznošću, sustezanjem od alkohola, kofeinom ili idiopatskim tremorom. Obično se primjećuje u ranoj fazi terapije, no može se pojaviti u bilo koje doba i češći je kod starijih pacijenata. Intenzitet tremora korelira s dozom litija u krvi te je zato osobito jak u slučaju intoksikacije. Tada postaje grublji, nepravilniji, uključeno je više dijelova tijela i primjećuju se ostali simptomi. Terapija tremora ovisi o njegovom intenzitetu, tako da ako se radi o blagom stupnju osobe mogu normalno živjeti uz to, a ako ozbiljnije utječe na funkcioniranje pacijenta mogu se davati beta blokatori. Najčešće se propisuje propranolol iako su i drugi pripadnici skupine učinkoviti. Ako oni ne djeluju, ostale opcije su primidon, benzodiazepini i vitamin B6. Uvijek se preporuča i konzervativna terapija, odnosno ukidanje svih ostalih mogućih aditivnih faktora kao što je kofein te blago snižavanje koncentracije litija u serumu (26).

## **5.5 Debljanje**

Porast tjelesne težine prisutan je po nekim istraživanjima u čak do 77 % pacijenata koji primaju litij s prosječnom dobivenom masom od 6,3 kg. Smatra se da u čak do 20 % njih debljanje premašuje 10 kg. Ovo je također jedan od najčešćih uzroka prekidanja terapije i nesuradljivosti te može u velikoj mjeri narušiti kvalitetu života. Maksimalan rast tjelesne težine je u prve dvije godine od početka terapije i ovisi o početnoj tjelesnoj težini. Nije još sasvim jasno ovisi li debljanje o dozi litija ili ne, a trebamo imati na umu da je to nuspojava i mnogih drugih lijekova koje pacijenti mogu primiti, kao što su antipsihotici, valproat i neki antidepressivi. Uzrok još nije posve jasan, ali vjerojatno uključuje poremećaj osnovnih mehanizama regulacije tjelesne težine, a moguće i da hipotireoza koja je prisutna u mnogih pacijenata također ima ulogu. Terapija je nespecifična, preporuča se zdrava prehrana i tjelovježba, ali najvažnije je pacijente još prije početka uzimanja terapije pripremiti da je ovo jedna od češćih nuspojava kako bi njihova suradljivost kasnije bila kvalitetnija. Ako je moguće, poželjno je izmijeniti ostale lijekove tako da se izbace ovi koji češće uzrokuju debljanje (na primjer olanzapin ili kvetiapin) s onima koji to rjeđe čine (na primjer aripiprazol ili lurasidon). Kao krajnja opcija ostaje farmakološka terapija za mršavljenje kao što je topiramet (26,32).

## 5.6 Intoksikacija litijem

Intoksikacija litijem češće se događa zbog terapijskog predoziranja, a rjeđe zbog namjerne ili slučajne ingestije. Treba imati na umu da na toksičnost litija mogu utjecati i promjene u organizmu kao što su smanjenje serumskog natrija, dehidracija te infekcije praćene vrućicom, a posebnu pažnju treba obratiti na druge lijekove koje taj pacijent prima. Litij ima jako malu terapijsku širinu, odnosno raspon između minimalne štetne i minimalne terapijske doze tako da su prevencija i liječenje intoksikacije litijem od izuzetne važnosti prilikom primjene ovog lijeka. Danas se smatra da je mortalitet intoksikacije litijem čak manji od 1 %, ali može dovesti do ozbiljnih ireverzibilnih neuroloških promjena kao što su ataksija, dizartrija i dismetrija (16,26).

Intoksikacija litijem može se podijeliti u akutnu, akutnu koja prelazi u kroničnu i kroničnu intoksikaciju, s tim da su kronični oblici opasniji jer postoji duži vremenski period u kojem se litij može distribuirati u SŽS-u. Simptomi blage intoksikacije uključuju slabost, nepravilan i grub tremor koji se pogoršava, blagu ataksiju, pad koncentracije i proljev. Teže intoksikacije uključuju pogoršanje tih simptoma uz povraćanje, usporen govor, konfuziju i letargiju (26).

Terapija ovisi o težini kliničke slike. Za blage stupnjeve može biti dovoljno ukinuti litij iz terapije, za srednji stupanj potrebno je dati infuziju fiziološke otopine, a ako je predoziranje prepoznato rano može se napraviti gastična lavaža polietilen glikolom u kombinaciji s irigacijom crijeva. Za teže stupnjeve (ako je razina litija u plazmi viša od 4 mmol/L ili se javlja promjena stanja svijesti) primjenjuje se dijaliza. Litij se lako dijalizira pošto je mali kation, a djelotvorne su i hemodijaliza i peritonealna dijaliza, iako se prednost daje hemodijalizi. Hemodijaliza se radi ponavljano zbog moguće redistribucije litija iz tkivnih stanica ili eritrocita u plazmu (16,26).

## 5.7 Postupanje u slučaju nuspojava

Općenita načela prevencije i postupanja u slučaju nuspojava su opservacija, snižavanje doze, promjena doba dana u kojem se lijek daje, primjena neke druge formulacije litija, davanje antidota za specifičnu nuspojavu i promjena stabilizatora raspoloženja. Opservacija se odnosi na čekanje hoće li se s vremenom razviti tolerancija na tu specifičnu nuspojavu. Tolerancija se ne javlja za sve nuspojave, na primjer javlja se za mučninu ali ne i za debljanje. Snižavanje doze također ne pomaže kod svih nuspojava s obzirom na to da nisu sve nuspojave ovisne o dozi te mogu i dalje biti prisutne čak i kod snižene doze. Bilo bi dobro mijenjati doba dana kad

se litij uzima, iako ni ta opcija neće biti djelotvorna kod svih nuspojava. Mijenjanje formulacije litija, na primjer mijenjanje kapsule u oblik s produljenim otpuštanjem, može biti korisno samo s onim nuspojavama koje su povezane s apsorpcijom, kao što su gastrointestinalne nuspojave. Primjena antidota ovisi o kojoj se nuspojavi radi i ne može se kontinuirano primjenjivati. Neki bolesnici ne prihvaćaju lako još jedan lijek u svojoj terapiji samo kako bi liječili nuspojave prvoga lijeka pa je suradljivost u ovom liječenju često jako slaba. Najdrastičniji način rješavanja nuspojava litija je prelazak na neki drugi stabilizator raspoloženja i ovim putem treba krenuti samo kada nema drugog rješenja (16,26).

## **6. PRIMJENA LITIJA U TRUDNOĆI I POSTPARTALNOM RAZDOBLJU**

Globalno postoji velika varijabilnost u primjeni litija u perinatalnom razdoblju. Uvijek se treba procijeniti rizik i korist za pacijenticu i već u ranim fazama trudnoće početi planirati liječenje. Pacijentice s BP-om su posebno impulzivne u odnosu na zdravu populaciju te osim što je više od 50 % trudnoća neplanirano, često su prisutna rizična ponašanja za vrijeme trudnoće kao što su pušenje, pijenje alkohola, uzimanje droga, loša prehrana i općenito slabija briga o vlastitom zdravlju. Rizik pojave maničnih ili depresivnih epizoda je veći za vrijeme trudnoće nego inače u životu, posebice u prvom tromjesečju, a još je veći u postpartalnom razdoblju. Trudnice koje prekinu terapiju prije trudnoće ili u prvom tromjesečju imaju 2 do 3 puta veću šansu za relaps od trudnica koje tu terapiju nastave. Također, ako se litij naglo ukine veći je rizik od pojave simptoma nego ako se doza postupno smanjuje kroz barem 15 dana (12,33).

Ukoliko trudnice uzimaju litij kao terapiju održavanja, on već vrlo rano u trudnoći može doći do tkiva fetusa, pogotovo ako se trudnoća dijagnosticira kasnije. Litij jednostavno prelazi placentarnu barijeru te je omjer fetalne i maternalne koncentracije gotovo 1:1. Kad se gledaju negativni učinci litija na tijek trudnoće, treba imati na umu da i sam BP može imati utjecaj na razvoj ploda. Tako je porod carskim rezom češći u trudnica s BP-om, kao i preuranjen porod i abnormalnosti veličine glave fetusa. Uzrok tome su vjerojatno sva rizična ponašanja povezana s BP-om navedena ranije (12).

Litij je povezan s većom učestalošću preuranjenog poroda i pobačaja, gdje je pobačaj skoro duplo češći nego u trudnica s BP-om koje nisu liječene litijem. Od malformacija najviše je istražena Ebsteinova anomalija karakterizirana spuštenim trikuspidalnim zalistkom u

hipoplastični desni ventrikul. U općoj populaciji učestalost je 1:20000 poroda, a u trudnica liječenih litijem i do 1:1000 poroda. Novija istraživanja pokazuju da litij nosi relativno mali rizik teratogenih učinaka tako da su u ovom području definitivno potrebna daljnja istraživanja. Srećom, Ebsteinova anomalija se uspješno liječi kirurški. Osim ove, česte su i druge kongenitalne srčane anomalije povezane s litijem. Od ostalih poremećaja opisani su slučajevi sindroma mlohave bebe (eng. *floppy baby syndrome*) karakteriziranog cijanozom i hipotonijom te neonatalna hipotireoza i nefrogeni dijabetes insipidus. Za hipotireozu za vrijeme trudnoće indicirano je nadomjestiti tiroidne hormone (12,16).

Klirens litija raste tijekom trudnoće za 30-50 % zbog povećanog protoka kroz bubrege, posebice u zadnjem tromjesečju. Zato je potrebno često monitorirati serumske razine litija i prilagoditi dozu kako se razina ne bi previše snizila te izazvala relaps. Tijekom poroda se vaskularni volumen značajno snizi kao i klirens litija što potencijalno može dovesti do njegove toksičnosti. Prije poroda je zato potrebno još češće pratiti serumsku koncentraciju i smanjiti ili ukinuti dozu (12,33).

U perinatalnom razdoblju zbog prijelaza litija u dijete putem majčinog mlijeka moguć je razvoj intoksikacije neonatusa. Važno je održavati normalnu hidraciju s obzirom na to da su im bubrezi još nerazvijeni, a preporuča se i uzimanje litija nakon večernjeg dojenja kako bi se vršne vrijednosti litija postigle u razmaku do idućeg dojenja. Simptomi intoksikacije u neonatusa su letargija, hipotonija, cijanoza i promjene T-valova u elektrokardiogramu (12,33).

## **7. ZAKLJUČAK**

Otkad je prvi put uveden u svijet psihijatrije 1949. godine, otkriveni su razni aspekti litijeve primjene i učinkovitosti, kako u psihijatriji, tako i u neuroznanosti. Još uvijek nije utvrđen točan mehanizam kojim on djeluje, no smatra se da je uključen u različite signalne puteve u mozgu. Kroz većinu svoje povijesti njegova funkcija bila je profilaksa BP-a i terapija akutne manije, dok je manje pažnje posvećeno njegovom potencijalnom djelovanju u liječenju i prevenciji akutnih depresivnih epizoda u unipolarnoj depresiji. Litij je generički lijek koji nikad nije bio patentiran i posljedično nikad reklamiran u svijetu, za razliku od alternativnih opcija kao što su karbamazepin i valproat, ostavljajući ga bez financijske potpore farmaceutske industrije. Zbog toga, širokog spektra nuspojava i nešto složenijeg titriranja, litij je s vremenom postao sve rjeđe propisivan lijek. Umjesto njega su se primjenjivali antikonvulzivi, antipsihotici i benzodiazepini, iako se on i dalje smatrao najučinkovitijim stabilizatorom raspoloženja.

Zadnjih dvadesetak godina sve se više pažnje usmjerilo na litijevo snažno antisuicidalno djelovanje za koje se smatra da se ostvaruje putem serotoninergičkog sustava i litij se smatra jednim od rijetkih lijekova koji pokazuju ovo svojstvo prilikom dugoročne terapije. Osim toga, litij je svojevrsnu renesansu doživio zadnjih godina zbog otkrivanja njegove primjene izvan granica poremećaja raspoloženja, najviše u neuroznanosti. Provedena su mnoga istraživanja koja otkrivaju ulogu litija u prevenciji i liječenju različitih vrsta demencije s obećavajućim rezultatima, uključujući istraživanje koje proučava utjecaje izloženosti litiju kroz pitku vodu. Prikazana su i istraživanja koja bi mogla potvrditi da litij ima i neuroprotektivno djelovanje što bi bila prekretnica u liječenju neurodegenerativnih bolesti koje za sada nemaju odgovarajuću specifičnu farmakoterapiju. Potrebna su daljnja istraživanja točnog mehanizma litijevog djelovanja, ali i patofiziologije različitih duševnih i neuroloških bolesti kako bi se otvorile nove mogućnosti za njegovu primjenu.

## LITERATURA

1. Mihaljević-Peješ A. Farmakoterapija u psihijatriji. U: Begić D. (ur.) Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada, 2022. Str. 485-503.
2. Garrod AB. The nature and treatment of gout, and rheumatic gout. London: Longmans&Company, 1876. 622 p.
3. Malhi GS, Masson M, Bellivier F. The Science and Practice of Lithium Therapy. Springer, 2016. 345 p.
4. Shorter E. The history of lithium therapy. *Bipolar Disord.* 2009;11:4–9.
5. Hammond WA. A Treatise on Diseases of the Nervous. System. 1871;423.
6. Goldney R. The Lange theory of ‘periodical depressions’: a landmark in the history of lithium therapy. *Aust N Z J Psychiatry.* 2006;40(4):377–377.
7. Draaisma D. Lithium: the gripping history of a psychiatric success story. *Nature.* 2019;572(7771):584–5.
8. Cade JFJ. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust.* 1949;2:349–52.
9. Bech P. The Full Story of Lithium. *Psychother Psychosom.* 2006;75(5):265–9.
10. Won E, Kim YK. An Oldie but Goodie: Lithium in the Treatment of Bipolar Disorder through Neuroprotective and Neurotrophic Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2017;18(12):2679.
11. 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(2):217–22.
12. Bauer M, Gitlin M. The Essential Guide to Lithium Treatment [Internet]. Cham: Springer International Publishing, 2016 [cited



2023 Jun 25]. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-31214-9>

13. Kessing LV, Gerds TA, Knudsen NN, Jørgensen LF, Kristiansen SM, Voutchkova D, et al. Association of Lithium in Drinking Water With the Incidence of Dementia. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(10):1005.
14. Eyre-Watt B, Mahendran E, Suetani S, Firth J, Kisely S, Siskind D. The association between lithium in drinking water and neuropsychiatric outcomes: A systematic review and meta-analysis from across 2678 regions containing 113 million people. *Aust N Z J Psychiatry*. 2021;55(2):139–52.
15. Ware K, Tillery E, Linder L. General pharmacokinetic/pharmacodynamic concepts of mood stabilizers in the treatment of bipolar disorder. *Ment Health Clin*. 2016;6(1):54–61.
16. DeBattista C. Antipsihotici i litij. U: Katzung B. *Temeljna i klinička farmakologija*. Zagreb: Medicinska naklada, 2020. Str. 511-531.
17. Oruch R, Elderbi MA, Khattab HA, Pryme IF, Lund A. Lithium: A review of pharmacology, clinical uses, and toxicity. *Eur J Pharmacol*. 2014;740:464–73.
18. Freland L, Beaulieu JM. Inhibition of GSK3 by lithium, from single molecules to signaling networks. *Front Mol Neurosci* [Internet]. 2012 [cited 2023 Jun 21];5. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnmol.2012.00014>
19. Scheuch K, Höltje M, Budde H, Lautenschlager M, Heinz A, Ahnert-Hilger G, et al. Lithium modulates tryptophan hydroxylase 2 gene expression and serotonin release in primary cultures of serotonergic raphe neurons. *Brain Res*. 2010;1307:14–21.
20. Ghasemi M, Sadeghipour H, Mosleh A, Sadeghipour HR, Mani AR, Dehpour AR. Nitric oxide involvement in the antidepressant-

- like effects of acute lithium administration in the mouse forced swimming test. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008;18(5):323–32.
21. Bielecka AM, Obuchowicz E. Antiapoptotic action of lithium and valproate. *Pharmacol Rep.* 2008;
  22. Mihaljević-Peješ A. Poremećaji raspoloženja. U: Begić D. (ur.) *Psihijatrija.* Zagreb: Medicinska naklada, 2022. Str. 184-201.
  23. Muller-Oerlinghausen MB Paul Grof, Bruno, editor. *Lithium in Neuropsychiatry: The Comprehensive Guide.* London: CRC Press, 2013. 552 p.
  24. Hollander E, Pallanti S, Allen A, Sood E, Rossi NB. Does Sustained-Release Lithium Reduce Impulsive Gambling and Affective Instability Versus Placebo in Pathological Gamblers With Bipolar Spectrum Disorders? *Am J Psychiatry.* 2005;162(1):137–45.
  25. Ashkenazi A, Schwedt T. Cluster Headache—Acute and Prophylactic Therapy. *Headache J Head Face Pain.* 2011;51(2):272–86.
  26. Gitlin M. Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies. *Int J Bipolar Disord.* 2016 Dec;4(1):27.
  27. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet.* 2012;379(9817):721–8.
  28. Hedy SA, Avula A, Swoboda HD. Lithium Toxicity. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Jun 16]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499992/>
  29. Schou M. Lithium in psychiatric therapy and prophylaxis. *J Psychiatr Res.* 1968;6(1):67–95.
  30. Lazarus JH. Lithium and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(6):723–33.

31. Kovacs Z, Vestergaard P, W. Licht R, P. V. Straszek S, Hansen AS, H. Young A, et al. Lithium induced hypercalcemia: an expert opinion and management algorithm. *Int J Bipolar Disord.* 2022;10:34.
32. Baptista T, Teneud L, Contreras Q, Alastre T, Burguera J, De Burguera M, et al. Lithium and Body Weight Gain. *Pharmacopsychiatry.* 1995;28(02):35–44.
33. Poels EMP, Bijma HH, Galbally M, Bergink V. Lithium during pregnancy and after delivery: a review. *Int J Bipolar Disord.* 2018;6(1):26.

## **ŽIVOTOPIS**

Luce Lumezi rođena je 7.12.1998. u Zagrebu. Završila je zagrebačku XV. gimnaziju, a nakon državne mature upisala je studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Trenutno je studentica šeste godine. Za vrijeme studija bila je članica studentske udruge CroMSIC u sklopu koje je volontirala na brojnim projektima. Od njih se najviše ističe projekt THETalk u kojem je održavala radionice o spolnom zdravlju u osnovnim i srednjim školama diljem Hrvatske. Za vrijeme studiranja bila je demonstratorica iz predmeta Klinička propedeutika na Zavodu za intenzivnu medicinu KBC-a Zagreb. Govori engleski jezik (C1) i talijanski jezik (B1). Slobodno vrijeme koristi za boravak u prirodi i rekreaciju raznim sportovima, uglavnom trčanjem, planinarenjem i dugim šetnjama sa svojim psom.