

List do redakcji. Terapia litem jako czynnik chroniący przed zakażeniem wirusem SARS-CoV-2? Obserwacje z ogniska epidemicznego

Letter to the Editor.

Therapy with lithium as a protective factor against SARS-CoV-2 infection? Observations from the disease outbreak

Aleksandra Gorostowicz¹, Dominika Dudek¹, Marcin Siwek²

¹ Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Katedra Psychiatrii

² Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Katedra Psychiatrii,
Zakład Zaburzeń Afektywnych

Lit jest lekiem o udokumentowanej skuteczności w leczeniu i zapobieganiu epizodom zaburzeń nastroju (zarówno w przebiegu choroby afektywnej jedno-, jak i dwubiegunowej), działającym antyściycydalnie oraz neuroprotekcynnie [1]. Od ponad 40 lat znane jest również przeciwwirusowe działanie litu – pierwsze doniesienia dotyczyły pojedynczych pacjentów z chorobą dwubiegunową, u których podczas terapii litem zaobserwowano całkowitą remisję opryszczki nawracającej [2–4]. W kolejnych latach opisywano (głównie w badaniach przedklinicznych) przeciwwirusowe działanie litu nie tylko w stosunku do wirusa HSV (*Herpes Simplex Virus*), ale też m.in. parwowirusów, cytomegalowirusa, wirusa Epsteina-Barr, adenowirusów oraz wirusów z rodziny *Coronaviridae* [5]. Dane z badań klinicznych są jednak zdecydowanie mniej liczne. W kilku publikacjach opisano korzystne działanie litu w zapobieganiu nawrotom opryszczki wargowej oraz genitalnej [6, 7]. Podczas terapii tym lekiem w grupie pacjentów z zaburzeniami nastroju obserwowano również istotnie statystycznie zmniejszenie częstości występowania infekcji grypopodobnych [8]. Z kolei w 2021 roku opublikowano analizę przeprowadzoną wśród populacji pacjentów z chorobą dwubiegunową, której wyniki wskazują na zmniejszoną o średnio 28% zapadalność na infekcje układu oddechowego (o etiologii wirusowej lub bakteryjnej) podczas terapii litem (w porównaniu z grupą kontrolną pacjentów nieotrzymujących tego leku) [9].

Wśród potencjalnych mechanizmów przeciwwirusowego i immunomodulującego działania litu wymienia się: (1) hamowanie aktywności kinazy syntazy glikogenu 3β

(GSK-3 β) – jest to białko o działaniu prozapalnym, indukujące apoptozę i ekspresję cytokin prozapalnych, m.in. IL-6 (interleukina 6) oraz TNF-alfa (*Tumor Necrosis Factor* α – czynnik martwicy nowotworu α); (2) konkurencję jonu litu z jonami magnezu: magnez jest kofaktorem enzymów niezbędnych w procesie replikacji wirusów – jego zastąpienie przez lit inaktywuje wirusowe polimerazy; (3) zwiększenie aktywności limfocytów B (stymulowanie produkcji przeciwciał), zwiększenie proliferacji limfocytów T, zmniejszenie stosunku regulatorowych do cytotoksycznych limfocytów T – możliwy wpływ litu na ekspresję genów w limfocytach; (4) hamowanie szlaku sygnalizacji fosfatydyloinozytolu; (5) stymulację autofagii; (6) hamowanie ekspresji cyklooksygenazy 2 [5, 10–15].

Biorąc pod uwagę przywołane dane na temat przeciwwirusowego działania litu, nie budzi zdziwienia fakt, że po wybuchu pandemii COVID-19 pojawiły się hipotezy o możliwej roli tego leku w zapobieganiu lub leczeniu zakażenia koronawirusem. W 2020 roku opublikowano opis sześciu przypadków pacjentów z COVID-19, u których do standardowej terapii dołączono lit [16]. Zaobserwowano znaczną poprawę w zakresie parametrów stanu zapalnego oraz immunologicznych [CRP (białko c-reaktywne), wskaźnik NLR (*Neutrophil-lymphocyte Ratio* – stosunek neutrofilii do limfocytów), liczba limfocytów], podczas gdy parametry te były niezmiennione w grupie trzech analizowanych pacjentów z grupy kontrolnej, u których stosowano jedynie leczenie standardowe. Autorzy sprawdzili także, że żaden z objętych ich rejonową opieką pacjentów otrzymujących lit (w sumie 437 pacjentów) nie został zarejestrowany jako zakażony COVID-19.

W 2021 roku opublikowano wyniki retrospektywnej analizy danych z trzech amerykańskich rejestrów obejmujących ponad 300 tysięcy pacjentów, u których wykonano testy PCR w kierunku zakażenia wirusem SARS-CoV-2 [11]. W grupie pacjentów stosujących lit zaobserwowano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko zakażenia [OR (*odds ratio* – iloraz szans) = 0,51 (95% CI: 0,35–0,74)]. Autorzy wykazali ponadto, że białko nukleokapsydu wirusa (niezbędne do jego replikacji) jest fosforylowane przez enzym GSK-3 – hamowanie przez lit aktywności tego enzymu mogłoby teoretycznie prowadzić do upośledzenia procesu namnażania się wirusa.

W 2021 roku prof. Rybakowski przedstawił obserwacje dotyczące 50 pacjentów będących w opiece ambulatoryjnej autora, którzy od marca 2020 roku przez 12 miesięcy przyjmowali lit i nie otrzymali w tym czasie szczepionki przeciw COVID-19 (większość pacjentów leczona była z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej) [17]. W objętej analizie grupie zakażenie SARS-CoV-2 wystąpiło u około ¼ pacjentów – u większości przebieg choroby był łagodny, jedna pacjentka zmarła z powodu zapalenia płuc, a u dwojga chorych doszło do zatrucia litem. Warto dodać, że w literaturze przedmiotu opisano dotychczas cztery inne przypadki zatrucia litem w przebiegu infekcji COVID-19, a jako jeden z czynników ryzyka wystąpienia tego powikłania wymienia się odwodnienie w trakcie zakażenia [12, 18].

W kontekście wciąż bardzo nielicznych doniesień na temat potencjalnej roli litu w leczeniu/zapobieganiu COVID-19 w naszej pracy chcielibyśmy przedstawić obserwacje z przebiegu ogniska zakażenia wirusem SARS-CoV-2 na początku 2022 roku w Oddziale Klinicznym Psychiatrii Dorosłych Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie.

Nadzorem epidemiologicznym objęto w tym okresie ośmioro hospitalizowanych na oddziale pacjentów. W ciągu miesięcznej obserwacji u czterech pacjentów otrzymano pozytywne wyniki w kierunku zakażenia koronawirusem. Żaden z zakażonych pacjentów nie był leczony litem. Z kolei wśród czworga pacjentów, którzy nie nabyli infekcji przez cały okres obserwacji, jeden pacjent otrzymywał terapię litem od kilku lat, a u drugiego lit odstawiono na kilka dni przed początkiem ogniska. Poniżej przedstawiono pokrótce dane kliniczne obu pacjentów. W tabeli przedstawiono zbiorczo najważniejsze dane kliniczne dotyczące wszystkich pacjentów hospitalizowanych w oddziale w trakcie trwania ogniska COVID-19.

Pacjent 1

Pacjent lat 27, leczony psychiatrycznie od około 10 lat, z rozpoznaniem schizofrenii paranoidalnej został przyjęty do naszego oddziału z powodu pogorszenia stanu psychicznego. Somatycznie obciążony był nadczynnością przytarczyc oraz trądzikiem różowatym. Został zaszczepiony p/COVID dwiema dawkami szczepionki (ostatnia dawka – lipiec 2021 r.). W trakcie hospitalizacji ze względu na brak remisji podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych oraz towarzyszące objawy afektywne (podwyższony napęd psychoruchowy, drażliwość, nastawienie wielkościowe) po konsultacji endokrynologicznej do leczenia dołączono lit, uzyskując stężenie leku we krwi na poziomie 0,36 mmol/l. Po kilku tygodniach terapii lek jednak odstawiono z powodu szybkiego wzrostu stężenia wapnia w surowicy. W krótkim czasie na oddziale wykryto zakażenie COVID-19. Pacjent z uwagi na swój stan psychiczny nie był w stanie w pełni stosować się do zaleceń epidemiologicznych i zasad izolacji na oddziale, wielokrotnie kontaktował się z innymi zakażonymi pacjentami. Mimo to wyniki wszystkich pobieranych w trakcie pobytu wymazów były u tego pacjenta ujemne, nie prezentował on też żadnych cech infekcji.

Pacjent 2

Pacjent 36-letni hospitalizowany z powodu epizodu manii z objawami psychotycznymi w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Z obciążeń somatycznych w wywiadzie stan przedcukrzycowy, otyłość, dyslipidemia, niedomykalność zastawki aortalnej. Szczepiony dwukrotnie p/COVID (ostatnia dawka – czerwiec 2021 r.). Pacjent od kilku lat był leczony litem, którego dawkę zwiększano w trakcie hospitalizacji na naszym oddziale z powodu subterapeutycznego stężenia leku we krwi (po modyfikacji uzyskano stężenie 0,51 mmol/l). Po wykryciu ogniska epidemii kilkakrotnie wykonywano u pacjenta wymazy z nosogardła w kierunku zakażenia koronawirusem, za każdym razem uzyskując wyniki negatywne przy braku objawów infekcyjnych. Pacjent ze względu na objawy maniakalne nie stosował się w pełni do zaleceń epidemiologicznych i nie izolował się.

Tabela. Dane kliniczne pacjentów hospitalizowanych na oddziale w trakcie trwania ogniska COVID-19

Wiek (lata)	Płeć (K – kobieta; M – mężczyzna)	Diagnoza psychiatryczna	Schorzenia towarzyszące	Stosowane w trakcie trwania ogniska COVID-19 leki, wraz z dobowymi dawkami	Szczepienie p/ COVID (TAK/NIE), rodzaj przyjętego preparatu, liczba podanych dawek, data przyjęcia ostatniej dawki	Stosowanie się do zaleceń sanitarnych w trakcie hospitalizacji
Pacjenci, którzy nie zachorowali na COVID-19 w trakcie ogniska						
27	M	Schizofrenia z komponentą afektywną	Nadczynność przytarczyc, trądzik różowaty	Klozapina 400 mg, kariprazyna 3 mg, estazolam 2 mg, bisoprolol 5 mg, torasemid 5 mg, witamina D 1000 j.	TAK, Pfizer 2 dawki, ostatnia 20.07.2021	NIE
36	M	Choroba afektywna dwubiegunowa	Otyłość, stan przedcukrzycowy, dyslipidemia, niedomykalność zastawki aortalnej	Olanzapina 15 mg, lurazydon 74 mg, lit 1000 mg, metformina 2000 mg, lorazepam 2 mg	TAK, Moderna 2 dawki, ostatnia 14.06.2021	NIE
20	M	Schizofrenia paranoidalna	–	Olanzapina 15 mg, lurazydon 74 mg, lorazepam do 3 mg, propranolol 40 mg	NIE	TAK
78	K	Choroba afektywna dwubiegunowa	Nadciśnienie tętnicze, choroba Buergera	Haloperidol do 12,5 mg, walproinian 1500 mg, dabigatran 300 mg, nebiwolol 5 mg, doksazosyna 4 mg, lerkanidypina 20 mg, torasemid 10 mg, ramipryl 10 mg, rosuwastatyna 10 mg, zopiklon 7,5 mg	TAK, Pfizer 3 dawki, ostatnia 17.11.2021 r.	TAK
Pacjenci, którzy zachorowali na COVID-19 w trakcie ogniska						
30	K	Schizofrenia paranoidalna	Ciąża	Olanzapina 20 mg, haloperidol 5 mg, lorazepam 3 mg, suplementacja żelaza 80 mg	NIE	TAK
65	K	Zaburzenia depresyjne nawracające	Cukrzyca insulinoniezależna, niedoczynność tarczycy, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze	Agomelatyna 50 mg, pregabalina 300 mg, duloksetyna 60 mg, kwetiapina XR 100 mg, lewotyrosyna 75 ug, metformina 1000 mg, betaksolol 10 mg, peryndopryl 5 mg	NIE (pacjentka przechorowała COVID w marcu 2021 r.)	TAK

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

67	K	Organiczne zaburzenia nastroju, organiczne zaburzenia urojeniowe	Choroba Parkinsona	Klozapina 150 mg, duloksetyna 30 mg, pramipeksol 1,05 mg, mianseryna 20 mg, lewodopa + benserazyd 375 mg, donepezil 10 mg,	TAK, AstraZeneca 2 dawki, ostatnia 14.06.2021	TAK
28	M	Schizofrenia paranoidalna	-	Kariprazyna 6 mg, paliperidon 150 mg ampulka domięśniowo co 4 tygodnie	NIE	NIE

Podsumowanie

Leczeni litem pacjenci oddziału nie zachorowali na COVID-19 w trakcie ogniska epidemicznego. Warto podkreślić, że przedstawieni powyżej pacjenci z powodu stanu psychicznego (objawy maniakalne) mieli znaczne trudności w stosowaniu się do zasad sanitarnych (izolacja w osobnej sali z oddzielnym węzłem sanitarnym, zachowanie dystansu, dezynfekcja rąk, noszenie maseczki) – wbrew zaleceniom opuszczali salę, kontaktowali się z zakażonymi pacjentami, nie nosili maseczek. Obaj mieli również schorzenia towarzyszące. Pozostała dwójka niezakażonych pacjentów w pełni stosowała się do rekomendacji epidemiologicznych, co mogło im pomóc w uniknięciu infekcji.

Powyższe doniesienia mają rzecz jasna charakter kazuistyczny. Celowe jednak wydaje się nam przedstawienie naszych obserwacji ze względu na niewielką liczbę doniesień na temat roli litu w zapobieganiu zakażenia wirusem SARS-CoV-2. Być może tego typu wstępne analizy zachęcą grono naukowców oraz klinicystów do zaprojektowania i przeprowadzenia badań nad możliwością zastosowania litu w terapii zakażenia COVID-19 lub innych infekcji wirusowych.

Piśmiennictwo

1. Rybakowski J. *Lithium treatment – The state of the art for 2020*. Psychiatr. Pol. 2020; 54(6): 1047–1066.
2. Mula M. *Developments in depression in epilepsy: Screening, diagnosis, and treatment*. Expert. Rev. Neurother. 2019; 19(3): 269–276.
3. Lieb J. *Immunopotential and inhibition of herpes virus activation during therapy with lithium carbonate*. Med. Hypotheses 1981; 7(7): 885–890.
4. Gillis A. *Lithium in herpes simplex*. Lancet 1983; 2(8348): 516.
5. Murru A, Manchia M, Hajek T, Nielsen RE, Rybakowski JK, Sani G i wsp. *Lithium's antiviral effects: A potential drug for CoViD-19 disease?* Int. J. Bipolar Disord. 2020; 8(1): 21.
6. Amsterdam JD, Maislin G, Rybakowski J. *A possible antiviral action of lithium carbonate in herpes simplex virus infections*. Biol. Psychiatry 1990; 27(4): 447–453.

7. Amsterdam JD, Maislin G, Potter L, Giuntoli R. *Reduced rate of recurrent genital herpes infections with lithium carbonate*. Psychopharmacol. Bull. 1990; 26(3): 343–347.
8. Amsterdam JD, García-España F, Rybakowski J. *Rates of flu-like infection in patients with affective illness*. J. Affect. Disord. 1998; 47(1–3): 177–182.
9. Landén M, Larsson H, Lichtenstein P, Westin J, Song J. *Respiratory infections during lithium and valproate medication: A within-individual prospective study of 50,000 patients with bipolar disorder*. Int. J. Bipolar. Disord. 2021; 9(1): 4.
10. Rudd CE. *Commentary: Does lithium deserve a place in the treatment against COVID-19? A preliminary observational study in six patients, case report*. Front. Pharmacol. 2020; 11: 613734.
11. Liu X, Verma A, Garcia G, Ramage H, Lucas A, Myers RL i wsp. *Targeting the coronavirus nucleocapsid protein through GSK-3 inhibition*. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2021; 118(42): e2113401118.
12. Pai NM, Malyam V, Murugesan M, Ganjekar S, Moirangthem S, Desai G. *Lithium toxicity at therapeutic doses as a fallout of COVID-19 infection: A case series and possible mechanisms*. Int. Clin. Psychopharmacol. 2022; 37(1): 25–28.
13. Sönmez D, Hocaoglu Ç. *Could lithium be a new hope in covid-19 treatment? A case report*. Psychiatr. Danub. 2021; 33(2): 254–255.
14. Nassar A, Azab AN. *Effects of lithium on inflammation*. ACS Chem. Neurosci. 2014; 5(6): 451–458.
15. Bach RO. *Lithium and viruses*. Med. Hypotheses 1987; 23(2): 157–170.
16. Spuch C, López-García M, Rivera-Baltanás T, Rodríguez-Amorím D, Olivares JM. *Does lithium deserve a place in the treatment against COVID-19? A preliminary observational study in six patients, case report*. Front. Pharmacol. 2020; 11: 557629.
17. Rybakowski J. *COVID-19 infection in 50 patients receiving lithium*. Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology/Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii 2021; 37(2): 113–121.
18. Suwanwongse K, Shabarek N. *Lithium toxicity in two coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients*. Cureus 2020; 12(5): e8384.

Adres: Marcin Siwek
Katedra Psychiatrii UJ CM
Zakład Zaburzeń Afektywnych
31-501 Kraków, ul. Kopernika 21A
e-mail: marcin.siwek@uj.edu.pl

Otrzymano: 2.03.2022
Przyjęto do druku: 4.03.2022