

Wpływ długotrwałego podawania litu na czynność nerek

The effect of long-term lithium treatment on kidney function

Janusz Rybakowski¹, Joanna Drogowska¹, Maria Abramowicz¹,
Maria Chłopocka-Woźniak¹, Stanisław Czekalski²

¹Klinika Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu

Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Rybakowski

²Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych UM w Poznaniu

Kierownik: prof. dr hab. med. S. Czekalski

Summary

In 1963 it was first demonstrated that long-term lithium administration exerts a “mood-stabilising” effect, preventing recurrences of mania and depression in bipolar affective disorder. Despite the introduction of many other drugs having mood-stabilising effect, lithium still remains the first choice drug for the prophylaxis of affective episodes in mood disorder. Lithium is eliminated nearly exclusively by the kidneys: lithium clearance is proportional to creatinine clearance and is influenced by natriuretic and antinatriuretic factors. Nowadays, nearly 40-year experience with long-term lithium treatment point to a possibility of nephrotoxic effects of this ion. Impaired urinary concentrating ability, which, in a few patients can reach an intensity of diabetes insipidus, can occur after several weeks of lithium administration. Favourable results in the treatment of diabetes insipidus have been obtained with amiloride, the drug which block epithelial sodium channel. However, after 10-20 years of treatment, lithium-induced interstitial nephropathy may be demonstrated in some patients, which, in small proportion of the latter may lead to end-stage renal disease. Lithium-induced hypercalcemia and nephrotic syndrome are rare complications of lithium therapy. In patients on long-term lithium therapy periodic monitoring of kidney function by measuring serum creatinine concentration and glomerular filtration rate is necessary. In case of detecting nephropathy, a discontinuation of lithium should be considered. The patient in whom lithium was discontinued due to nephropathy should remain in nephrological treatment.

Słowa klucze: lit, nerki, moczówka prosta, nefropatia

Key words: lithium, kidneys, diabetes insipidus, nephropathy

Lit jako lek normotymiczny

W roku 1963 po raz pierwszy opisano profilaktyczne działanie długotrwałego stosowania soli litu w chorobach afektywnych [1]. Lit stał się prototypem leku normotymicznego (mood stabilizer), czyli działającego terapeutycznie i profilaktycznie w odniesieniu do epizodów maniакаlnych lub/i depresyjnych choroby afektywnej

dwubiegunowej. W latach 70. wykazano działanie normotymiczne leków przeciwpadaczkowych – walproinianów i karbamazepiny [2, 3], określanych, obok litu, jako leki normotymiczne I generacji. Od połowy lat 90. stwierdza się własności normotymiczne atypowych leków przeciwpsychotycznych, takich jak klozapina, olanzapina, kwetiapina, aripiprazol, risperidon oraz nowego leku przeciwpadaczkowego – lamotryginy, które określa się jako leki normotymiczne II generacji [4]. Mimo wprowadzania nowych leków normotymicznych, lit nadal jest uznawany za lek pierwszego rzutu dla długotrwałej profilaktyki choroby afektywnej dwubiegunowej. Skuteczność takiej procedury terapeutycznej w sposób istotny zapobiegającej nawrotom epizodów zarówno maniakalnych, jak i depresyjnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej potwierdzono w ostatnich metaanalizach [5, 6]. Uzyskano również dowody na działanie litu zmniejszające tendencję do zachowań samobójczych [7]. W odniesieniu do 1/3 pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową otrzymujących lit istnieje możliwość całkowitego ustąpienia nawrotów choroby przy stosowaniu leku przez 10 lat i więcej [8]. Ostatnio duże zainteresowanie budzą własności neuroprotektoryjne tego jonu jako mogące mieć związek z terapeutycznym działaniem litu w chorobach afektywnych. Jednym z mechanizmów działania neuroprotektoryjnego litu jest hamowanie aktywności enzymu syntazy kinazy glikogenu 3 (GSK-3) w komórkach nerwowych [9]. Zjawisko to zachodzi też w komórkach innych narządów (m.in. w nerkach), gdzie może mieć również konsekwencje patogenetyczne.

Ponieważ terapia litem wymaga wieloletniego stosowania leku, istotnym elementem związanym z bezpieczeństwem leczenia jest obserwacja długoterminowych somatycznych efektów stosowania litu. Jednym z ważnych obszarów somatycznego działania litu jest jego wpływ na nerki. Obecne niemal 40-letnie doświadczenia dotyczące długotrwałego stosowania litu wskazują na możliwość nefrotoksycznego działania tego jonu u części pacjentów [10, 11]. Ostatnio coraz częściej wyrażany jest pogląd, że u chorych otrzymujących długotrwanie lit konieczne jest systematyczne monitorowanie czynności nerek i w przypadku stwierdzenia zaburzeń w tym zakresie – wspólne działanie psychiatry i nefrologa dotyczące dalszego postępowania.

W niniejszym artykule omówiony zostanie kontekst nefrologiczny terapii litem, tj. mechanizmy eliminacji litu z ustroju przez nerki, jak również nefrologiczne działania niepożądane towarzyszące stosowaniu tego leku.

Farmakokinetyka: eliminacja jonu litu z ustroju przez nerki

Farmakokinetyka litu jest stosunkowo prosta, gdyż lek ten nie jest metabolizowany i praktycznie nie wiąże się z białkami osocza. W większości stosowanych preparatów (głównie węglanu litu) wchłanianie się szybko i całkowicie w przewodzie pokarmowym. Lit jest eliminowany niemal wyłącznie przez nerki, a jego eliminacja z ustroju przez inne drogi, takie jak kał i pot, nie przekracza 2–3%.

Eliminacja litu przez nerki może być opisana w terminach kinetyki pierwszego rzędu, tzn. szybkość eliminacji jest proporcjonalna do stężenia litu w surowicy. Eliminacja litu zależy od współczynnika przesączania kłębuszkowego i koreluje z klirensiem kreatyniny. Klirens litu oblicza się dzieląc dawkę dobową w milimolach

przez 1,44 i przez stężenie litu w surowicy wyrażone w milimolach. Eliminacja litu jest szybsza w pierwszych 12–24 godzinach po przyjęciu litu niż w okresie późniejszym (36–48 godzin po przyjęciu), co zależy od redystrybucji litu między kompartmentem wewnątrz- i zewnątrzkomórkowym. Okres półtrwania eliminacji litu (elimination half-life) wynosi 18–24 godzin i ulega zwiększeniu w starszym wieku do wartości 36 godzin i większych, czego przyczynę upatruje się w zmianach transportu przez błony komórkowe w starszym wieku. Klirens litu, podobnie jak przesączanie kłębuszkowe, ulega zwiększeniu w okresie ciąży [12].

Lit, podobnie jak sód, swobodnie przechodzi przez błonę kłębuszkową i w normalnych warunkach około 80% ulega reabsorpcji w cewce bliższej, proporcjonalnie do reabsorpcji sodu w tym odcinku nefronu, a reszta zostaje wydalona z moczem. Z tego względu substancje, które hamują reabsorpcję litu w tym obszarze, mogą zwiększać eliminację tego leku. Bardziej istotne są jednak sytuacje, w których dochodzi do wzrostu reabsorpcji litu, ponieważ może to prowadzić do zwiększenia stężenia tego jonu w surowicy i potencjalnego wzrostu toksyczności. W odróżnieniu od sodu, cewka bliższa jest zasadniczym miejscem reabsorpcji litu.

Klirens litu zmienia się wraz ze zmianą szybkości przesączania kłębuszkowego, przy aktywacji mechanizmów antynatriuretycznych lub natriuretycznych, jak również przy indukcji reabsorpcji litu w cewce dalszej. Aktywacja mechanizmów zatrzymania sodu (antynatriuretycznych) powodująca większe zatrzymywanie litu w ustroju występuje w stanach odwodnienia oraz niskiej podaży sodu, jak również przy tworzeniu się obrzęków. Wzmożenie reabsorpcji litu w cewce bliższej następuje przy podawaniu środków diuretycznych, takich jak amylorid, tiazdy i spironolakton, które powodują utratę sodu i aktywację mechanizmów antynatriuretycznych. Klirens litu może również ulec zmniejszeniu przy stosowaniu leków hipotensyjnych, takich jak inhibitory konwertazy angiotensyny, leki beta-adrenolityczne i werapamil, co związane jest ze zmniejszeniem przez te leki perfuzji nerkowej. Niesteroidowe leki przeciwzapalne (z wyjątkiem aspiryny) powodują zmniejszenie klirensu litu przez indukcję reabsorpcji litu w cewce dalszej.

Klirens litu wzrasta przy aktywacji mechanizmów natriuretycznych. Ma to miejsce np. przy zwiększeniu podaży sodu. Zwiększenie przyjmowania płynów nie ma wpływu na klirens litu. Spośród środków powodujących wzrost klirensu litu należy wymienić ksantyny (teofilina i kofeina), których mechanizm działania polega na rozszerzeniu naczyń tętniczek nerkowych, nifedipinę (mechanizm rozszerzenia naczyń i hamowania reabsorpcji sodu) oraz inhibitory anhidrazy węglanowej (np. acetazolamid) działające poprzez hamowanie reabsorpcji sodu w cewce bliższej [13].

Zestawienie leków i sytuacji mogących doprowadzić do podwyższenia lub obniżenia klirensu litu ilustruje tabela 1 *na następnej stronie*.

Działania niepożądane ze strony nerek związane ze stosowaniem litu

Dysfunkcja cewkowa związana z litem – upośledzenie zagęszczania moczu

Najczęstszym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem litu jest upośledzenie zdolności zagęszczania moczu, prowadzące do wystąpienia różnego

Tabela 1. Czynniki wpływające na zwiększenie i zmniejszenie klirensu litu (zwiększenie klirensu litu powoduje wzrost eliminacji litu z organizmu i zmniejszenie jego stężenia w surowicy, podczas gdy zmniejszenie ma efekt odwrotny)

	Mechanizmy
Zwiększenie klirensu litu	
Ksantyny Teofilina Kofeina	Wzrost perfuzji kłębuszkowej
Nifedypina	Wzrost perfuzji kłębuszkowej
Inhibitory anhidrazy węglanowej (acetazolamid)	Hamowanie reabsorpcji sodu w cewce bliższej
Ciąża	Wzrost przesączania kłębuszkowego
Zmniejszenie klirensu litu	
Leki diuretyczne Amylorid Tiazydy Spironolakton	Wzrost reabsorpcji sodu w cewce bliższej
Leki hipotensyjne Inhibitory konwertazy angiotensyny Leki beta-adrenolityczne Werapamil	Zmniejszenie perfuzji kłębuszkowej
Niesteroidowe leki przeciwzapalne (oprócz aspiryny)	Wzrost reabsorpcji sodu w cewce dalszej
Niska podaż sodu	Wzrost reabsorpcji sodu w cewce bliższej
Odwodnienie	Wzrost reabsorpcji sodu w cewce bliższej
Hipertermia	Wzrost reabsorpcji sodu w cewce bliższej
Starszy wiek	Zmniejszenie przesączania kłębuszkowego

stopnia poliurii i polidypsji. Stwierdza się je u 30–80% pacjentów przy podawaniu długotrwałym, a zaburzenie to może pojawić się już po 8 tygodniach stosowania litu. U chorych otrzymujących lit zdolności zagęszczania moczu są średnio mniejsze o 10–30%, co prowadzi do zwiększenia objętości moczu o 10–60% w porównaniu z okresem przed stosowaniem litu [14]. Osłabienie zdolności zagęszczania moczu może być większe przy utrzymywaniu wyższego stężeniu jonu litu w surowicy. Skrajnie nasilonym stanem upośledzenia zdolności zagęszczania moczu pod wpływem litu jest nefrogenna moczówka prosta.

W mechanizmie powstawania upośledzenia zdolności zagęszczania moczu pod wpływem litu, którego ekstremalnym przejawem jest moczówka prosta, istotną rolę odgrywa prawdopodobnie dysregulacja aktywności akwaporyn (AQP), zwłaszcza AQP2, prowadząca do zaburzeń działalności nabłonkowego kanału sodowego (epithelial sodium channel, ENaC) w cewce zbiorczej. Przepuszczalność ENaC dla litu jest 2 razy większa niż dla sodu, natomiast lit nie jest wydalany za pomocą ATP-azy sodowo-potasowej. Powoduje to zwiększoną akumulację litu w komórkach cewek zbiorczych, co umożliwia hamowanie przez lit aktywności GSK-3 w tych komórkach, powodując w konsekwencji zaburzenia czynności zarówno AQP, jak i ENaC [10, 11].

Upośledzenie zagęszczania moczu zwykle ulega całkowitej normalizacji po odstawieniu litu. Również objawy moczówki prostej w większości przypadków stopniowo ustępują po odstawieniu litu, co zdarzyło się w opisanym w roku 1972 przypadku moczówki prostej, jaka pojawiła się u leczonej litem pacjentki poznańskiej kliniki [15]. Nefrogena moczówka prosta powstała pod wpływem litu nie ulegała istotnej poprawie po stosowaniu wazopresyny, natomiast korzystne wyniki uzyskano przy zastosowaniu amiloridu, leku blokującego ENaC [16, 17]. Pojawiły się również przypuszczenia wskazujące, że amilorid może mieć działanie protekcyjne zapobiegające zmianom w komórkach nerkowych w wyniku długotrwałego stosowania litu [10].

Nefropatia związana ze stosowaniem litu

W przypadkach długotrwałego stosowania litu może dojść do objawów nefropatii powstałej w rezultacie zmian morfologicznych w cewkach i kłębuszkach nerkowych. Zmiany morfologiczne mają charakter przewlekłej nefropatii śródmiąższowej. Zmiany o charakterze zwłóknienia śródmiąższowego korowego i rdzeniowego oraz atrofii cewkowej opisano po raz pierwszy w 1977 roku [18]. Na podstawie badań biopsyjnych – wykonanych u pacjentów z nefropatią związaną z podawaniem litu – Markowitz i wsp. [19] wykazali cechy przewlekłej nefropatii śródmiąższowej, obecność torbieli w części korowej i rdzeniowej oraz znaczną częstość globalnego i ogniskowego segmentalnego stwardnienia kłębuszków nerkowych.

Na poziomie laboratoryjnym nefropatia objawia się wzrostem stężenia kreatyniny w surowicy oraz zmniejszeniem współczynnika przesączania kłębuszkowego (glomerular filtration rate, GFR). Długość stosowania litu stanowi najważniejszy czynnik ryzyka rozwoju nefropatii. Badania stężenia kreatyniny wykazały, że u pacjentów stosujących lit przez 6,5 roku tylko 4% miało podwyższone stężenie kreatyniny [20], natomiast proporcja ta wzrosła do 12% po 19 latach stosowania [21]. Ostatnio badacze z Irlandii Północnej u 59 pacjentów wykazali dodatnią korelację między długością stosowania litu a stężeniem kreatyniny w surowicy [22].

Badania nad wpływem litu na czynność nerek wykonane do lat 90. wykazywały tylko nieznaczne obniżenie GFR w przebiegu stosowania soli litu. Analiza 14 badań wykonanych do roku 1987 stwierdza u pacjentów otrzymujących lit średnią częstość obniżonego GFR jako 15%. [23]. Natomiast prace wykonane w latach 1994–2009 wskazują, że obniżenie GFR < 60 ml/min występuje ze znacznie większą częstością [24, 25, 26]. Dotyczy to nie tylko pacjentów z chorobami afektywnymi, ale również innych rozpoznań. Janowsky i wsp. [26] porównywali GFR u otrzymujących lit 57 pacjentów z niepełnosprawnością intelektualną przez okres 1–23 lat (średnio 9 lat) i 24 osób kontrolnych pod względem płci i wieku. U 26% pacjentów stwierdzili GSF > 55 ml/min, w tym u 17,5% > 50 ml/min, czego nie stwierdzono u żadnej z osób z grupy kontrolnej.

Do innych czynników ryzyka związanych z występowaniem nefropatii należy zaliczyć starszy wiek, obecność epizodów zatrucia litem, jak również współistniejące choroby, takie jak nadciśnienie, cukrzyca, nadczynność przytarczyc oraz podwyższone stężenia kwasu moczowego [11]. Nie jest jasne, czy stosowane z litem inne leki mogą zwiększać ryzyko nefropatii. Progresa neuropatii jest zwykle powolna, a średnie

zmniejszenie klirensu kreatyniny wynosi 2,2 ml/min przez rok. Nefropatia może jednak u części pacjentów doprowadzić do schyłkowej niewydolności nerek (end-stage renal disease, ESRD). Badania przeprowadzone we Francji w grupie 74 pacjentów z nefropatią litową będących pod opieką kliniki nefrologii wykazały, że u 12 z nich wystąpiły w wieku 65 lat objawy ESRD, średnio po 20 latach leczenia litem [27].

Nefrologi i psychiatrzy szwedzcy z uniwersytetu w Lund od 30 lat prowadzą systematyczne badania nad czynnością nerek u chorych otrzymujących lit. W badaniu opublikowanym w roku 1983 obejmującym 127 pacjentów wykazali, że czynność cewek (upośledzenie zdolności zagęszczania moczu) była zaburzona u 51% chorych, natomiast czynność kłębuszków (GFR) tylko u 3% chorych. Stwierdzili istotną ujemną korelację między wielkością GFR a długością stosowania litu. Nie wykazali natomiast istotnej zależności między czynnością nerek a rodzajem preparatu litu oraz jednoczesnego stosowania leków neuroleptycznych [28]. Wyniki badania opublikowanego w roku 1994 obejmowały 142 pacjentów otrzymujących lit przez okres dłuższy niż 15 lat. U 12% pacjentów stwierdzono obecność moczówki prostej, a u 21% upośledzenie GFR. Osłabienie funkcji nerek było istotnie większe u pacjentów z towarzyszącymi schorzeniami somatycznymi oraz jednocześnie stosowanymi innymi lekami psychotropowymi [24]. W badaniu opublikowanym w roku 2001 dokonano retrospektywnej oceny 149 pacjentów w okresie 8–12 lat od początkowej oceny czynności nerek. W tym czasie 21 chorych zmarło, a u 42 lit został odstawiony. W grupie tej zdolność zagęszczania moczu (U_{max}) i GFR były podobne jak u 86 pacjentów, u których kontynuowano stosowanie litu. W tej ostatniej grupie stwierdzono dwukrotne zwiększenie ryzyka osłabienia U_{max} i GFR, związane z długością stosowania litu i z wiekiem [29]. W ostatnim badaniu podjęto próbę oceny rozpowszechnienia schyłkowej niewydolności nerek (ESRD) związanej z litem w populacji 2,7 mln mieszkańców (30% populacji Szwecji). Wśród 3369 chorych leczonych litem stwierdzono 18 pacjentów z ESRD, co stanowi 6-krotnie większe ryzyko w porównaniu z populacją generalną kwalifikowaną do przeszczepu nerki. Wszyscy pacjenci z ESRD związaną z litem byli w wieku 46 lat i starszym, a średnia długość stosowania litu wynosiła 23 lata. U 10 pacjentów przerwano stosowanie litu średnio 10 lat przed przeszczepem. Częstość przewlekłej choroby nerek (nefropatii), kwalifikowanej jako stężenie kreatyniny w osoczu $> 150 \mu\text{mol/l}$, u pacjentów leczonych litem (po wyłączeniu chorych z przeszczepem nerki) wynosiła 1,2% i była większa u mężczyzn i związana z wiekiem. Autorzy konkludują, że ESRD u chorych leczonych litem nie jest duża, ale należy o niej pamiętać i obowiązkowo wykonywać ocenę czynności nerek u pacjentów, u których lit jest podawany w sposób długotrwały [30].

Bassilios i wsp. [25] dokonali analizy monitorowania wykonywania GFR w ciągu 8 lat u 1179 pacjentów leczonych litem w Paryżu, u których jego stężenie było oznaczane w tym samym laboratorium. Okazało się, że co najmniej jedno oznaczenie kreatyniny wykonano u 59% pacjentów tej grupy, podczas gdy u 41% nigdy takiego badania nie wykonywano. Średnie stężenie litu w surowicy było podobne w obu grupach. Badacze stwierdzili znaczną częstość występowania obniżenia GFR. Odsetek pacjentów z GFR w granicach 30–59 ml/min wynosił w grupach wiekowych 20–39, 40–59, 60–69 i ≥ 70 lat odpowiednio 36%, 53%, 73% i 77%, a GSR poniżej 30 ml/min odpowiednio 3%, 5%, 5% i 8%.

Ostatnio badacze brytyjscy oceniali 61 pacjentów (21 mężczyzn, 40 kobiet) leczonych litem przez średnio 15,6 roku (3–32 lat), których porównywano z 62 chorymi (18 mężczyzn, 44 kobiety) z chorobami afektywnymi, u których nie stosowano leczenia litem. Obie grupy miały podobny średni wiek (odpowiednio 56,7 i 54,9 roku). Procent pacjentów z GFR poniżej 60 ml/min był istotnie większy w grupie osób otrzymujących lit (34,4%) w porównaniu z osobami grupy kontrolnej (13,1%). W grupie osób otrzymujących lit stwierdzono nieznamienną korelację ($p = 0,1$) między obniżonym GFR a długością stosowania litu [31].

W przypadku stwierdzenia objawów nefropatii u pacjenta leczonego litem wskazane jest odstawienie litu. W przypadku stężenia kreatyniny $< 220 \mu\text{mol/l}$ oraz $\text{GFR} > 40 \text{ ml/min}$ istnieje duże prawdopodobieństwo poprawy czynności nerek. W pozostałych przypadkach mimo odstawienia litu może stopniowo dojść do schyłkowej niewydolności nerek. Pacjent po zaprzestaniu podawania litu w związku z nefropatią winien pozostawać pod kontrolą nefrologiczną.

Hiperkalcemia

Jednym z objawów niepożądanych długotrwałego stosowania litu jest nadczynność przytarczyc z towarzyszącym wzrostem stężenia wapnia w surowicy (hiperkalcemia) i zmniejszeniem wydalania wapnia w moczu (hipokalcjiuria). Częstość występowania nadczynności przytarczyc u pacjentów otrzymujących długotrwanie lit wynosi ok. 10 (nie stosowano 15%) [32], a hiperkalcemii 7 (nie stosowano 10%) [25, 27] i jest wielokrotnie wyższa niż w populacji generalnej [33]. Częstość hiperkalcemii jest wyższa u pacjentów z niewydolnością nerek, u których wydalanie wapnia jest osłabione. Mechanizmu tych zaburzeń upatruje się w działaniu litu na receptory dla wapnia w gruczole przytarczczym, powodujące zmiany ich wrażliwości [10, 11]. W farmakologicznym leczeniu hiperkalcemii związanej z jego stosowaniem skuteczny okazał się cinakalcet, lek działający na receptory dla wapnia [34].

Zespół nerczycowy

Zespół nerczycowy stanowi bardzo rzadko występujące powikłanie w przebiegu stosowania litu. Do roku 2006 opisano w piśmiennictwie 22 takie przypadki [13]. Istnieją również pojedyncze doniesienia w ostatnich latach [35]. U większości pacjentów nie stwierdzono istotnych zmian histopatologicznych i u takich chorych rokowanie jest dobre, a uzyskanie pełnej remisji następuje zwykle po kilku tygodniach po odstawieniu litu. W kilku opisywanych przypadkach zmiany nosiły charakter ogniskowego segmentalnego stwardnienia kłębuszków nerkowych. W tych przypadkach rokowanie jest mniej korzystne i w leczeniu można rozważyć stosowanie glikokortykoidów.

Ocena czynności nerek u pacjentów otrzymujących lit

Wykazany w niniejszym przeglądzie istotny wpływ litu na czynność nerek nakłada na lekarza prowadzącego taką kurację konieczność systematycznego monitorowania czynności nerek u chorych otrzymujących lit [36]. W początkowym okresie terapii należy głównie zwracać uwagę na nasilenie poliurii. U chorych, którzy podają dużą

ilość wydalanego moczu, można zlecić kontrolę ciężaru właściwego i osmolarności moczu, jak również 24-godzinnej zbiórki moczu. W przypadku objawów moczoówki prostej należy wszcząć odpowiednią interwencję, rozważając nawet możliwość odstawienia litu w przypadkach o znacznym nasileniu. Natomiast u pacjentów, u których długość kuracji litem przekracza 10 lat, przynajmniej raz w roku winno się dokonywać kontroli stężenia kreatyniny w surowicy i współczynnika przesączania kłębuszkowego. W przypadku stwierdzenia wartości GRF > 60 ml/min należy rozważyć odstawienie litu i zastąpienie go innym lekiem normotymicznym. U pacjentów, u których stosowanie litu całkowicie zmieniło ich funkcjonowanie i spowodowało całkowite zapobieżenie nawrotom choroby (tzw. excellent lithium responders), może to być decyzja trudna, gdyż pacjent jest zwykle niechętny przerwaniu takiej kuracji. Decyzję taką należy podjąć we współpracy pacjenta, psychiatry prowadzącego kurację litem i konsultanta nefrologa. Każdy pacjent po odstawieniu litu z powodu nefropatii winien pozostawać w systematycznym leczeniu nefrologicznym.

Влияние длительного введения лития на функцию почек

Содержание

В 1963 году впервые было показано, что длительное применение лития оказывает „нормотимное” действие, предупреждающее рецидивам мании и депрессии при двухполюсной аффективной болезни. Несмотря на введение многих иных лекарств с нормотивным действием литий остается и сейчас лекарством первого типа для профилактики болезненных эпизодов при аффективных нарушениях. Литий выделяется из организма почти исключительно почками, а его клиренс является пропорциональным до клиренса креатина и подвергается влиянию натриуретических и антинатриуретических факторов. В настоящее время с почти 40 летними опытами, относящимися к длительному применению лития, указывают на возможность нейротоксических эффектов этого иона. Ослабление способности густоты мочи, которая у небольшого процента может привести к усилению симптомов несахарного диабета и появляется после нескольких недель применения лития. При лечении несахарного диабета положительные результаты получены при введении амилорида, который блокирует эпителиальный содовый канал. У части пациентов после 10–20 лет применения лития может дойти до недостаточности почечной функции в форме паренхимальной нефропатии, которая у небольшого числа больных может привести до терминальной почечной недостаточности. К более редким осложнениям длительного применения лития большими принадлежит гиперкальцемия и нефроз. У пациентов, длительно принимающих литий, необходима периодическая оценка функции почек с определением концентрации креатина в сыворотке крови, а также коэффициента клубочкового просачивания. В случаях присутствия симптомов нефропатии, у больного леченного литием, показано его отставление, а пациент должен быть направлен в нефрологическое отделение.

L'effet du traitement de long terme de lithium sur les fonctions des reins

Résumé

En 1963 on démontre pour la première fois que l'administration de long terme de lithium a comme effet la stabilisation de l'humeur que le lithium prévient les rechutes de la manie et de la dépression au cours de troubles affectifs bipolaires. Malgré L'introduction d'autres médicaments de ce genre-là, le lithium reste toujours le plus important médicament dans la prophylaxie des épisodes des troubles affectifs. Le lithium est éliminé presque exclusivement par les reins, sa clearance est proportionnelle à la clearance de créatinine et elle est influencée par les facteurs natriurétiques et antinatriurétiques. Aujourd'hui, après presque 40 ans d'expérience de l'application de longue durée de lithium on suppose que cet ion peut aussi avoir effet neurotoxique. L'affaiblissement de l'habileté de concentration de

l'urine qui chez certains patients peut provoquer l'intensification du diabète insipide se manifeste après quelques semaines de l'application de lithium. La thérapie du diabète insipide est efficace avec l'amiloride qui bloque épithélial sodium canal (ENaC). Pourtant chez certains patients, après 10-20 ans de la thérapie de lithium, on observe l'interstitiel nephritis qui peut aboutir à l'insuffisance rénale chronique. L'hypercalcémie et le syndrome néphrotique ce sont aussi les complications assez rares après la longue thérapie de lithium. Donc chez les patients qui suivent la thérapie de longue durée de lithium il faut contrôler les fonctions des reins - mesurer la concentration de la créatinine dans le sérum et le débit de filtration glomérulaire. Dans le cas de la néphropathie on suggère la discontinuation de la thérapie de lithium et le patient doit continuer sa thérapie néphrologique.

Piśmiennictwo

1. Hartigan G. *The use of lithium salts in affective disorders*. Br. J. Psychiatry 1963; 109: 810–814.
2. Lambert PA, Borselli S, Marcou G, Bouchardy M, Cabrol G. *Action thymoregulatrice a long terme de Depamide dans la psychose maniaco-depressive*. Ann. Med. Psychol. 1971; 2: 442–447.
3. Okuma T, Kishimoto A, Inue K. *Anti-manic and prophylactic effect of carbamazepine (Tegretol) on manic depressive psychosis*. Folia Psychiatr. Neurol. Japn. 1973; 27: 283–297.
4. Rybakowski JK. *Two generations of mood stabilizers*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2007; 10: 709–711.
5. Geddes JR, Burgess S, Kawton K, Jamison K, Goodwin GM. *Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Am. J. Psychiatry 2004; 161: 217–222.
6. Nivoli AMA, Murru A, Vieta E. *Lithium: still a cornerstone in the long-term treatment in bipolar disorder?* Neuropsychobiology 2010; 62: 27–35.
7. Müller-Oerlinghausen B, Lewitzka U. *Lithium reduces pathological aggression and suicidality: A mini-review*. Neuropsychobiology 2010; 62: 43–49.
8. Rybakowski JK, Chłopočka-Woźniak M, Suwalska A. *The prophylactic effect of long-term lithium administration in bipolar patients entering lithium treatment in the 1970s and 1980s*. Bipolar Disord. 2001; 3: 63–67.
9. Quiroz JA, Machado-Vieira R, Zarate CA, Manji HK. *Novel insights into lithium mechanism of action: neurotrophic and neuroprotective effects*. Neuropsychobiology 2010; 62: 50–60.
10. Grünfeld JP, Rossier BC. *Lithium nephrotoxicity revisited*. Nat. Rev. Nephrol. 2009; 5: 270–276.
11. Oliveira JL, Silva Junior GB, Abreu KL, Rocha Nde A, Franco LF, Araujo SM, Daher Ehde F. *Lithium nephrotoxicity*. Rev. Assoc. Med. Bras. 2010; 56: 600–606.
12. Alda M. *Pharmacokinetics of lithium*. W: Bauer M, Grof P, Müller-Oerlinghausen B. red. *Lithium in Neuropsychiatry. The Comprehensive Guide*. Milton Park: Informa UK Ltd.; 2006. s. 321–328.
13. Schou M, Kampf D. *Lithium and the kidneys*. W: Bauer M, Grof P, Müller-Oerlinghausen B. red. *Lithium in Neuropsychiatry. The Comprehensive Guide*. Milton Park: Informa UK Ltd.; 2006. s. 251–258.
14. Schou M, Vestergaard P. *Prospective studies on a lithium cohort. 2. Renal function. Water and electrolyte metabolism*. Acta Psychiatr. Scand. 1988; 78: 427–433.
15. Rybakowski J, Daszyńska M. *Przypadek moczołki prostej w przebiegu kuracji węglanem litu*. Pol. Tyg. Lek. 1972; 27: 1527–1528.
16. Battle DC, von Riette AB, Gaviria M, Grupp M. *Amelioration of popyuria by amiloride in patients receiving long-term lithium therapy*. N. Eng. J. Med. 1985; 312: 408–414.
17. Bedford JJ, Leader JP, Jing R, Walker LJ, Klein JD, Sands JM, Walker RJ. *Amiloride restores renal medullary osmolytes in lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus*. Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2008; 294: F812–820.

18. Hestbech J, Hansen HE, Amdisen A, Olsen S. *Chronic renal lesions following long-term treatment with lithium*. *Kidney Int.* 1977; 12: 205–218.
19. Markowitz GS, Radhakrishnan J, Kambhan N, Valeri AM, Hines WH, D'Agati VD. *Lithium nephrotoxicity: a progressive combined glomerular and tubulointerstitial nephropathy*. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000; 11: 1439–1448.
20. Belmaker RH. *Bipolar disorder*. *N. Eng. J. Med.* 2004; 351: 476–486.
21. Müller-Oerlinghausen B, Berghofer A, Bauer M. *Bipolar disorder*. *Lancet* 2002; 359: 241–247.
22. McCann SM, Daly J, Kelly CB. *The impact of long-term lithium treatment on renal function in an outpatient population*. *Ulster Med. J.* 2008; 77: 102–105.
23. Boton H, Gaviria M, Batlle DC. *Prevalence, pathogenesis, and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy*. *Am. J. Kidney Dis.* 1987; 10: 329–345.
24. Bendz H, Aurell M, Balldin J, Mathé AA, Sjödin I. *Kidney damage in long-term lithium patients: a cross-sectional study of patients with 15 years or more on lithium*. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1994; 9: 1250–1254.
25. Bassilios N, Martel P, Godard V, Froissat M, Grünfeld JP, Stengel B, Rêscéau Néphropar. *Monitoring of glomerular filtration rate in lithium-treated outpatients – an ambulatory laboratory database surveillance*. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23: 562–565.
26. Janowsky DS, Soares J, Hatch JP, Zunta-Soares G, Hu Q, Davis JM. *Lithium effect on renal glomerular function in individuals with intellectual disability*. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2009; 29: 296–299.
27. Presne C, Fakhouri F, Noel LH, Stengel B, Even C, Kreis H, Mignon F, Grünfeld. *Lithium-induced nephropathy: Rate of progression and prognostic factor*. *Kidney Int.* 2003; 64: 585–592.
28. Bendz H, Andersch S, Aurell M. *Kidney function in an unselected lithium population. A cross-sectional study*. *Acta Psychiatr. Scand.* 1983; 68: 325–334.
29. Bendz H, Aurell M, Lanke J. *A historical cohort study of kidney damage in long-term lithium patients: continued surveillance needed*. *Eur. Psychiatry* 2001; 16: 199–206.
30. Bendz H, Schön S, Attmen PO, Aurell M. *Renal failure occurs in chronic lithium treatment but is uncommon*. *Kidney Int.* 2010; 77: 219–224.
31. Tredget J, Kirov A, Kirov G. *Effect of chronic lithium treatment on renal function*. *J. Affect. Disord.* 2010; 126: 436–440.
32. Hundley JC, Woodrum DT, Saunders BD, Doherty GM, Gauger PG. *Revisiting lithium-associated hyperparathyroidism in the area of intraoperative parathyroid hormone monitoring*. *Surgery* 2005; 138: 1027–1031.
33. Bendz H, Sjödin I, Toss G, Berglund K. *Hyperparathyroidism and long-term lithium therapy – a cross-sectional study*. *J. Intern. Med.* 1996; 240: 357–365.
34. Sloand JA, Shelly MA. *Normalization of lithium-induced hypercalcemia and hyperparathyroidism with cinacalcet hydrochloride*. *Am. J. Kidney Dis.* 2006; 48: 832–837.
35. Arnau A, Fresnedo GF, Sanz de Castro S, Arias M. *Insuficiencia renal progresiva y síndrome nefrótico en paciente en tratamiento con litio*. *Nefrología* 2009; 29: 613–614.
36. Jefferson JW. *A clinician's guide to monitoring kidney function in lithium-treated patients*. *J. Clin. Psychiatry* 2010; 71: 1153–1157.

Adres: Janusz Rybakowski
Klinika Psychiatrii Dorosłych
Uniwersytetu Medycznego
60-572 Poznań, ul. Szpitalna 27/33

Otrzymano: 28.11. 2011
Zrecenzowano: 20.06.2012
Otrzymano po poprawie: 27.06.2012
Przyjęto do druku: 2.07.2012
Adiustacja: A. K.