

## ЛИТИЕВА ПРОФИЛАКТИКА НА АФЕКТИВНИТЕ РАЗСТРОЙСТВА – ЕФЕКТИВНОСТ В УСЛОВИЯТА НА ПРОДЪЛЖИТЕЛНО ЛЕЧЕНИЕ

В. Стоянова<sup>1</sup> и Г. Генчев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клиника по психиатрия – УМБАЛ „Александровска” – София

<sup>2</sup>Секция по медицинска информатика и биостатистика, Медицински университет – София

## LITHIUM PROPHYLAXIS OF AFFECTIVE DISORDERS – EFFECTIVENESS DURING LONG-TERM TREATMENT

V. Stoyanova<sup>1</sup> and G. Genchev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Psychiatric Clinic, University Hospital “Alexandrovskia” – Sofia

<sup>2</sup>Department of Medical Information and Biostatistics, Medical University – Sofia

<p><b>Резюме:</b></p> <p><b>Ключови думи:</b></p> <p><b>Адрес за кореспонденция:</b></p>	<p>Афективните разстройства са широко разпространени, често рецидивиращи, социалнозначими заболявания, като навременната диагноза и правилното лечение са от съществено значение за благоприятния им ход. Поддържащото лечение, известно още като тимопрофилактика, е важна част от управлението на тези състояния. Целта на проучването е да оцени ефективността на литиевата тимопрофилактика в условията на продължително лечение. Дизайнът на изследването е натуралистичен, като се проследяват 34 пациенти с афективно разстройство с уни- и биполярен ход, провеждащи лечение с литий минимум 2 години при редовно серумно проследяване и придържане към терапевтични нива. Броят на афективните фази след започване на литиевото лечение се редуцира повече от 3 пъти, а суицидните опити се редуцират приблизително 12 пъти, като тези промени достигат значима статистическа достоверност (<math>p &lt; 0.001</math>). Диагнозата по отношение на поляритета няма предиктивна стойност. По-важно значение има наличието на психотични симптоми, които са указание за липса на терапевтичен отговор на лития, като и този факт е със статистическа значимост (<math>p &lt; 0.05</math>). В заключение, литиевата тимопрофилактика има висока ефективност в натуралистични условия при продължително лечение, като честите визити и редовното серумно мониториране са важни условия за този резултат.</p> <p>афективни разстройства, литий, профилактика, терапевтична ефективност</p> <p><i>Д-р Весела Стоянова, Клиника по психиатрия, УМБАЛ „Александровска”, ул. „Св. Г. Софийски” № 1, 1431 София, e-mail: vestoyan@yahoo.com</i></p>
<p><b>Summary:</b></p> <p><b>Key words:</b></p> <p><b>Address for correspondence:</b></p>	<p>Affective disorders are widespread, often recurrent, socially significant diseases, therefore timely diagnosis and correct treatment are essential for their favorable course. Maintenance treatment, also known as prophylaxis is an important part of management of these conditions. The purpose of this study is to evaluate the effectiveness of lithium prophylaxis in terms of long-term treatment. The design of the study is naturalistic, following up 34 patients with affective disorders with unipolar and/or bipolar course, who undergo therapy with lithium for at least 2 years with regular serum monitoring and adherence to therapeutic levels. The number of mood episodes after the start of lithium treatment is reduced more than 3 times, and suicide attempts are reduced approximately 12 times. These changes reach statistical significance (<math>p &lt; 0.001</math>). Diagnosis regarding polarity does not have predictive value. More important is the presence of psychotic symptoms which are an indication of the lack of therapeutic response to lithium, and this fact has a statistical significance (<math>p &lt; 0.05</math>). It is concluded that lithium prophylaxis has a high efficiency in naturalistic conditions in long-term treatment of affective disorders, with frequent visits and regular serum monitoring being important conditions for this result.</p> <p>affective disorders, lithium, prophylaxis, therapeutic effectiveness</p> <p><i>Vesela Stoyanova, M. D., Psychiatric Clinic, University Hospital “Alexandrovskia”, 1, Sv. G. Sofiiski Str., Bg – 1431 Sofia, e-mail: vestoyan@yahoo.com</i></p>

## Увод

Афективните разстройства (АР) са разнородна група заболявания с разнообразна клинична картина, мултифакторна етиопатогенеза, със спонтанен и понякога непредвидим ход. Те са широко разпространени, често рецидивиращи състояния, с изразена коморбидност и висок суициден риск [16, 26]. Смъртността от успешно реализиран суицид при пациенти с биполарно афективно разстройство (БАР) е 60 пъти по-голяма, отколкото в общата популация, което се определя и от значително по-леталните методи за самоубийство, които пациентите с афективни разстройства избират [5]. Наред с това, началото на тези заболявания често е преди 30-годишна възраст, респ. се засяга изключително важна в социален и личен аспект част от човешкия живот [18]. Тези важни характеристики правят афективните разстройства една от водещите причини за нарушено функциониране във възрастта между 15 и 44 год. [26]. В този смисъл навременното диагностициране, както и адекватното лечение и поведение нямат алтернатива. Дихотомията уни-биполарно се оказва недостатъчна както по отношение на терапията, така и по отношение на прогнозата. Много по-голяма предиктивна стойност има качеството на постигната ремисия, нейната продължителност, респективно склонността към рецидивирание. Следователно не е случаен фактът, че към момента повечето усилия са насочени не само към лечение на острите епизоди, но и към стабилизиране на ремисията и тимопрофилактика (превенция на следващи афективни епизоди). Идеалният тимостабилизатор трябва да поддържа състоянието на ремисия и/или да разреши фазите, и то най-вече тези, които налагат хоспитализация. Няма точно определение за това що е тимостабилизатор, но повечето автори се обединяват около следното: разнородна (по химичен състав) група от медикаменти, които би следвало да имат антиманийна, антидепресивна и антифазова активност едновременно, т.е. говорим за т.нар. тримодален ефект. Към тази група средства спадат: литий, антиконвулсанти – предимно валпроати, карбамазепин и ламотрижин (с недостатъчен ефект спрямо мания) и някои атипични антипсихотици – предимно оланзапин, кватиепин и арипипразол (с недостатъчен ефект спрямо депресия). Независимо че няма консенсусно становище относно понятието стабилизатор на настроението, за сметка на това има единомислие по отношение на последиците от забавяне на лечението с тимостабилизатори, а именно: налице са повече хоспитализации, повече суицидни опити, повече коморбидност, неподходящо лечение, циклиране, значително психосоциално увреждане [12].

Прилагането на литиеви соли е с приблизително 60-годишна традиция и все още е средство номер едно за лечение и профилактика на афективните разстройства, като присъства на практика във всички съвременни терапевтични алгоритми [11]. Основанията за това са емпирични, благодарение на този дългогодишен опит, а така също и множеството открития, свързани с невробиологичните и молекулярни механизми на литиевото действие. От нас бе направен опит за обобщеното им представяне [1]. Литиевият карбонат е първото лекарство, одобрено от Американската Food and Drug Administration (FDA) за лечение при БАР – през 1970 г. Чест прави, че приблизително по същото време е създаден Кабинетът по литиева профилактика към УМБАЛ „Александровска“ на принципа на т.нар. литиеви клиники. Пациентите са предимно с афективна и шизоафективна патология, проследяват се редовно както клинично, така и лабораторно и основен критерий да посещават кабинета е необходимостта от литиева терапия и желание за нейното провеждане. Към пациентите се отправят следните препоръчителни изисквания – клинични визити поне веднъж на 3 месеца, мониториране на серумните нива на лития поне 3 пъти годишно, а при нестабилни концентрации – колкото е необходимо, както и поне веднъж годишно – консултация с ендокринолог и веднъж на 2 години – с нефролог.

**Целта** на нашето изследване е да се оцени ефективността на продължителното поддържащо лечение с литий и антисуицидната ефективност на този препарат при пациенти с АР.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Настоящото проучване има натуралистичен дизайн, като се проследяват ретроспективно и проспективно пациенти, които посещават редовно и провеждат литиево лечение в Кабинета по литиева профилактика към УМБАЛ „Александровска“. В това изследване са включени пациенти, които отговарят на следните критерии:

- Наличие на стриктно водена медицинска документация (ЛАК), което позволява коректно катамнезно проследяване във времето.
- Минимална продължителност на литиевата терапия като поддържащо лечение поне 2 години.
- Редовно документиране както на клиничното състояние, така и на резултатите от лекарственото мониториране на литий.
- Серумните литиеви нива са изследвани поне 3 пъти годишно чрез метода на йон-селек-

тивен анализ. За терапевтични се смятат нивата в диапазона 0.6-0.9 mmol/l. За стабилни серумни нива приемаме тези, които се поддържат в терапевтични граници при постоянна дозировка на препарата.

- Основен критерий за ефективност е успешната литиева монопрофилактика и отсъствие на болнично лечение. Емоционални колебания, инсомния и други отклонения, които се овладяват амбулаторно и/или отзвучават спонтанно, без да нарушават сериозно ежедневно функциониране, не се считат за клинично изразено влошаване.

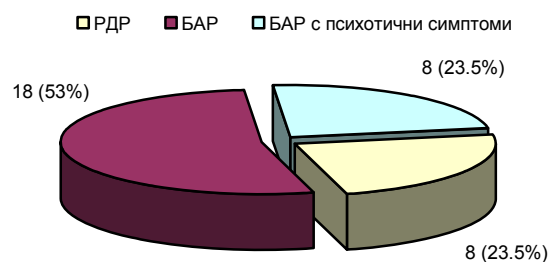
- Следователно за липса на ефективност смятаме наличието на стационарно лечение поради влошаване на клиничното състояние и необходимостта от друга и/или комбинирана тимопрофилактика (литий с антиконвулсант или атипичен антипсихотик).

Резултатите са обработени със статистически пакет SPSS 13.01, като са използвани следните анализи: дескриптивен, вариационен, екзактен тест на Fisher, Shapiro-Wilk, t-критерий на Student за две зависимы извадки, Mann-Whitney.

## РЕЗУЛТАТИ

Независимо от относително големия контингент болни, преминаващи през кабинета, на включващите критерии отговориха 34 пациенти със средна възраст 52.71 ( $\pm$  17.02) год., като възрастовият диапазон е от 24 до 79 год. Всичките към момента на проучването са редовни пациенти на кабинета. Продължителността на литиевата терапия е средно 12.88 ( $\pm$  10.44) год., като варира от 2 до 38 год. Разпределението на пациентите по пол е следното: 9 (26.47%) мъже и 25 (73.53%) жени. Диагнозата е поставена съгласно диагностичните критерии на МКБ-10, верифицирана най-малко от двама психиатри. Разпределението по диагнози е следното – 8 пациенти (23.5%) са с диагноза рекурентно депресивно разстройство (РДР); 18 пациенти (53%) са с класически протичащо БАР и останалите 8 (23.5%) са с диагноза БАР с психотични симптоми. Графично това е показано на фиг. 1. Наличната подробна документация ни позволява да сравним средния брой епизоди годишно преди и след започване на литиевата терапия, включително и тези, налагащи хоспитализация, както и проявите на суицидно поведение. Установява се статистически значимо редуциране на броя на фазите след започване на литиевата тимопрофилактика в групата на изследваните от

нас пациенти, независимо от диагнозата и от въведените критерии за ефективност. Данните са показани на табл. 1. Антисуицидната активност се оценява при 19 пациенти, при които е налице анамнеза за суицидни опити преди започване на поддържащата литиева монотерапия. И тук се отчита статистически значимо редуциране на суицидните опити на фона на системно поддържащо лечение с литий (табл. 1). Останалите 15 пациенти, които нямат анамнеза за суицидно поведение преди литиевата терапия, запазват този статут и след това.



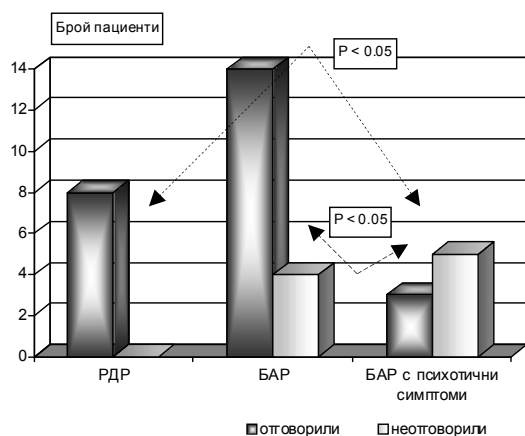
Фиг. 1. Разпределение на контингента болни по диагнози

Таблица 1. Сравнение на средния брой пристъпи годишно и броя опити за самоубийство преди и по време на лечението с литий

Показател	n	Преди лечението		По време на лечението		p
		$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	
Среден брой пристъпи годишно	34	0,87	0,60	0,27	0,35	<0.001
Брой опити за самоубийство	19	1,32	0,48	0,11	0,32	<0.001

В нашето проучване повечето пациенти – 25 (73.53%), отговарят на предварително заложения критерий за ефективност (приемат поддържаща монотерапия с литий и не са хоспитализирани). Останалите 9 пациенти (26.47%), наблюдавани във времето, поради неефективност изискват хоспитализация, последвана от нова и/или комбинирана тимопрофилактика. Дозирането на литиевия препарат се извършва съгласно серумните нива, които трябва да са в терапевтичния диапазон (0.6-0.9 mmol/l). Половината от пациентите постигат това с относително стабилен във времето дозов режим (стабилни серумни концентрации). Там, където по различни причини стойностите са извън този диапазон (нестабилни концентрации), дозировката се променя, за да се придържама макси-

мално стриктно към терапевтичните нива. Сравнявайки групите на ефективно и неефективно повлияли се от литий пациенти по фармакокинетични и времеви показатели, установяваме, че няма статистически значима връзка между продължителността на литиевата терапия, както и стабилността на серумните концентрации и наличието или отсъствието на терапевтичен отговор. Данните са показани на табл. 2. По отношение на предиктивната стойност на клиничната диагноза и ефекта от поддържащото лечение с литий са налице следните резултати: Статистически значима разлика между групата с РДР и БАР не се установява. Най-много пациенти с лош отговор на литиева профилактика се срещат в групата с диагноза БАР с психотични симптоми, като разликата с останалите две диагностични категории е сигнификантна (фиг. 2).



Фиг. 2. Връзка между диагностичната принадлежност и терапевтичния отговор на литий

Таблица 2. Разпределение на фармакокинетични и времеви показатели съгласно терапевтичната ефективност от литиевото лечение

Стабилност на литиевото ниво	Терапевтична ефективност	
	Наличие на ефективност (отговорили)	Липса на ефективност (неотговорили)
Има	13	4
Няма	12	5
Общо пациенти	25	9
Продължителност на литиевата терапия (год.)	13.24 (± 11.57)	11.89 (± 6.83)

Най-често документираните странични ефекти са: полидипсия, полиурия, увеличение на щитовидната жлеза. Струмата обикновено е дифузна, с еутиреоидна функция. Среща се при 12 па-

циенти (35.29%) и се появява средно след 8.55 (± 3.78) години в интервала от 2 до 17 години .

## ОБСЪЖДАНЕ

Напоследък все повече се дискутира разликата между ефикасност и ефективност на препаратите. Това важи както за телесните, така и за психичните заболявания, включително и за афективните разстройства. Ефикасността на препаратите се доказва в експерименталните условия на клинични изпитвания – многоцентрови, двойнослепи, плацебо-контролирани. Тук се включват пациенти от порядъка на десетки и стотици при строго регламентирани включващи и изключващи критерии. На тази база съответното лекарство се одобрява с определена индикация от контролните органи. Ефективността на препаратите се доказва в реалните условия на клиничната практика. Пациентите, на които се прилагат вече одобрените препарати, са много повече – от порядъка на стотици и хиляди, и далеч по-разнообразни като клиничен контингент.

Като цяло ефикасността (в експериментални условия) надвишава понякога значително ефективността (в клиничната практика). В този смисъл провеждането на клинични проучвания с натуралистичен дизайн има предимства поради възможността да се наблюдава и анализира клиничната реалност такава, каквато е при лечението на нашите пациенти. Една от основните причини за разликата между ефикасност и ефективност при лечение с литий, която е съответно 2/3 към 1/3 е липсата на сътрудничество от страна на пациентите и непродържането към терапията [15]. В 40% от случаите пациентите спират приема на литий още през първите 2 години [2]. Според едно по-скорошно проучване липсата на придържане към лечението при пациенти с афективни разстройства варира от 10 до 60% [20]. Все пак, за да действа един препарат, той трябва да бъде приеман. В нашето проучване на базата на минимум трикратното лекарствено мониториране тази „клинична реалност“ на практика е коригирана, което е и обяснението за високия процент на ефективност от прилаганата литиева монотерапия – приблизително 74%, въпреки натуралистичния дизайн.

За друга основателна причина се смята продължителността на поддържащото лечение. За да разгърне своята терапевтична ефективност като тимостабилизатор, е необходимо литият да

бъде приеман достатъчно време [10]. Според различните проучвания този срок варира – от поне 6 мес. [10] до препоръчителен срок от 2 години [6]. Обяснението е, че за да се разгърне същинската противорецидивна активност, е необходимо ангажиране на сложни молекулярно-биологични механизми, въвличащи системата на вторични и третични посредници със синтеза на невропротективни фактори и потискане експресията на болестните гени. За този процес са необходими месеци и години [1]. В нашето проучване като включващ критерий е въведена минимална продължителност на редовния литиев прием поне 2 години, при терапевтични серумни нива. Средната продължителност на поддържащото лечение е приблизително 13 години, което го прави уникално по отношение на времетраенето на провежданата тимопрофилактика.

Добре известен е тесният терапевтичен диапазон на литиевата концентрация (0.6-0.9 mmol/l), който е достатъчен за поддържащата ефективност [3], но отвъд който се появяват сериозни и понякога летални странични ефекти [31]. Връзката серумни нива–терапевтични ефекти е по-малко сигурна [29], отколкото серумни нива–странични ефекти, следователно лекарственото мониториране е по-важно за превенция на страничните ефекти, отколкото за прогнозиране на терапевтичната ефективност [24]. Някои автори обаче са на мнение, че има сигурна корелация между нива над 0.5 mmol/l и по-ниската вероятност за хоспитализации [3, 22]. Придържането към установен терапевтичен диапазон на серумните нива в нашето проучване предполага оптимални профилактични при свеждане до минимум на риска от странични ефекти.

Както вече стана дума, афективните разстройства са фазови и рекурентни и тук важи принципът „колкото повече..., толкова повече“. Всъщност колкото по-често рецидивира афективното разстройство, независимо от неговата полярност, толкова по-лошо е качеството на ремисията, по-изразени са когнитивните и социалните увреждания, което влошава и прогнозата [9, 17]. Множество проучвания показват, че литият разгръща ефекта си във времето, като не само намалява относителния брой на афективните епизоди, но намалява тяхната продължителност, смекчава интензивността им, редуцира необходимостта от стационарно лечение и/или скъсява болничния престой [21, 28]. В нашето проучване е налице статистически значима редукция на броя на фазите след започване на литиевата профилактика, независимо от диа-

нозата. Сходни резултати се наблюдават и при други проучвания [6, 19].

Суицидното поведение при афективните разстройства има сложна и комплексна генеза, като литият е с безспорно доказана ефективност при превенция на такъв тип поведение [14, 32]. Рискът от суицид при пациенти, провеждащи литиева тимопрофилактика, спада от 7-8 пъти [4] до повече от 20 пъти [7] и това важи за всички типове афективни разстройства независимо от техния характер [8]. В наблюдаваната от нас група от 19 пациенти се установяват приблизително 12 пъти по-малко суицидни опити след започване на литиево лечение, като тази разлика е с високо ниво на статистическа значимост. Тук е мястото да подчертаем, че литият има самостоятелна антисуицидна активност, която се демонстрира дори когато профилактичната му сила спрямо епизодите не е толкова изразена. Тя обаче е време-зависима и се разгръща постепенно при продължително лечение [25]. В нашето проучване фактори като продължителна тимопрофилактика с литий и добро сътрудничество на пациента са в основата на превенцията на този тип рисково поведение.

По отношение на ролята на диагнозата като предиктор за ефекта от литиевата профилактика литературните данни са противоречиви. Повечето автори се обединяват около становището, че литият е изключително подходящ за превенция на манични епизоди. По отношение на депресивните епизоди данните са противоречиви. Налице са публикации, според които този препарат не е ефективен при превенция на депресия, но според други автори това е точно обратното. Има и такива, според които, ако не намалява броя на фазите, то със сигурност „омекотява“ проявите на депресия. Това е от изключителна важност и по отношение на уникалната антисуицидна активност на лития, която естествено се демонстрира по време на депресивните епизоди. Подробен анализ по отношение на клиничната ефективност на лития е направен в литературния ни обзор, публикуван в предходния брой на списанието (Мед. преглед, 45, 2009, № 2, 23-33). В нашето проучване това също се потвърждава, като не се установява статистически значима разлика между двете диагностични категории – РДР и БАР. От това следва, че по-важно значение има не полярността, а рекурентността на афективните разстройства. Наличието на психотични симптоми обаче както според литературни данни [13], така и в нашия контингент болни е указание за лош отговор на

литиева монотерапия. Налице са и публикации, които застъпват обратната теза, че психотичните симптоми не са причина да не прилагаме тимостабилизация с литий [23]. Такива пациенти са с по-тежко протичащо афективно разстройство и поради по-изразените когнитивни смущения и липса на критичност по-често не сътрудничат на лечението, но и при тях има редуциране на времето, прекарано в болница.

Увеличаването на обема на щитовидната жлеза е добре познат страничен ефект от продължителното литиево лечение – наблюдава се при 15-20%. В повечето случаи се отнася за еутиреоидна струма и/или за хипотиреоидизъм, но предимно субклинично проявен. Литият има висока концентрация в щитовидната жлеза [30] и стимулира пролиферацията на тиреоцитите в отсъствието на TRH. Той също така инхибира освобождаването на тиреоидни хормони – процес, стимулиран от тиреотропина и медиран от cAMP вътре в тиреоцитите. Смята се обаче, че хипотиреоидизъм се наблюдава предимно при генетично уязвими пациенти, при по-възрастни и по-често – при женския пол [27]. В изследвания от нас контингент болни процентът на пациенти със струма е по-висок, приблизително 35%, като вероятна причина може да бъде по-продължителният период на наблюдение и приемане на литий. По-прецизни заключения в тази област обаче изискват задължително изследване на щитовидния статус преди започване на терапията с литий, тъй като много често промени има и при пациенти, които не провеждат литиева тимопрофилактика.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. За да разгърне същинската си профилактична роля, литият трябва да се прилага достатъчно дълго време – поне 2 години.

2. Редовното плазмено мониториране позволява придържане към терапевтични нива и минимизиране на страничните ефекти от терапията.

3. Честите визити, освен за фармакокинетичен контрол, се използват за отчитане на субсиндромните прояви и вземане на навременни мерки, а така също и за психообучение и подобряване сътрудничеството на пациента – фактори, които са от изключителна важност за повишаване ефективността от терапията в условията на клиничната реалност.

4. След включването на литий броят на фазите се редуцира повече от 3 пъти, като тази разлика е със статистическа значимост ( $p < 0.001$ ), т.е. литият не е просто антиманиен и антидепресивен

препарат, но притежава изразена антифазова активност.

5. Литият демонстрира безспорна ефективност при превенцията на суицидно поведение, като в настоящото проучване опитите за самоубийство се редуцират приблизително 12 пъти и този спад е с изразена статистическа значимост ( $p < 0.001$ ).

6. Клиничната ефективност на литиевата тимопрофилактика не се различава при пациентите с РДР и с БАР, което е косвено доказателство, че не поляриността определя избора и резултата от поддържащото лечение.

7. Диагнозата има предиктивна стойност по-скоро на симптомно ниво, като най-много пациенти с лош отговор на литиева монотерапия се срещат при БАР с психотични симптоми ( $p < 0.05$ ).

8. Нашето дълбоко убеждение е, че поддържащото лечение има много по-голяма роля в прогнозата на афективното разстройство, отколкото лечението на острата фаза. Усилията ни като терапевти са незаменими в този етап, тъй като значение има не просто медикаментозната терапия, а психообучението и партнирането на пациента в терапевтичния процес.

---

*Изключителен принос в дейността на Кабинета по литиева профилактика имат имена в българската психиатрия като: проф. Заимов, д-р Кючукова, д-р Меворах и проф. Миланова. От 1995 г. кабинетът е обслужван от д-р В. Стоянова с близкото сътрудничество на нефролог – д-р Вретенарска, и ендокринолог – д-р Попиванов.*

### Библиография

1. Стоянова, В. и Т. Христова. Поддържащо лечение на афективните разстройства с литий (част 1). Механизми на литиевото действие. – Психосом. мед., 17, 2009, 180-209.
2. Aagaard, J. et P. Vestergaard. Predictors of outcome in prophylactic lithium treatment: a 2-year prospective study. – J. Affective Disord., 18, 1990, 259-266.
3. Baethge, C. et al. Effectiveness and outcome predictors of long-term lithium prophylaxis in unipolar major depressive disorder. – J. Psychiatry Neurosci., 28, 2003, № 5, 355-361.
4. Baldessarini, R. J. et L. Tondo. Suicide risk and treatments for patients with bipolar disorder. – JAMA, 290, 2003, № 11, 1517-1518.
5. Baldessarini, R. J., M. Pompili et L. Tondo. Suicide in bipolar disorder: risk and management – CNS Spectr., 11, 2006, 465-471.
6. Biel, M. G. et al. Continuation versus discontinuation of lithium in recurrent bipolar illness: a naturalistic study. – Bipolar Disord., 9, 2007, № 5, 435-442.
7. Bocchetta, A. et al. Suicidal behavior on and off lithium prophylaxis in a group of patients with prior suicide attempts. – J. Clin. Psychopharmacol., 18, 1998, № 5, 384-389.
8. Cipriani, A. et al. Lithium in prevention of suicidal beha-

- viour and all-cause mortality in patient with mood disorders: A systematic review of randomized trials. – *Am. J. Psychiatry*, 162, 2005, 1805-1819.
9. C u s i n , G. et al. Impact of clinical variables on illness time course in mood disorders. – *Psychiatry Res.*, 97, 2000, 217-227.
  10. D e v a k i , R., S. Shankar Rao et S. M. Nadgir. The effect of Lithium on the adrenoreceptor-mediated second messenger system in the rat brain. – *J. Psychiatry Neurosci.*, 31, 2006, № 4, 246-252.
  11. F o u n t o u l a k i s , K. N. et al. Treatment of bipolar disorder: a complex treatment for a multi-faceted disorder. – *Ann. Gen. Psychiatry*, 2007, № 6, 27. Published online 2007 October 9. doi: 10.1186/1744-859X-6-27.
  12. G o l d b e r g , J. F. et C. L. Ernst. Features associated with the delayed initiation of mood stabilizers at illness onset in bipolar disorder. – *J. Clin. Psychiatry*, 63, 2002, № 11, 985-991.
  13. G o o d w i n , F. K. Rationale for long-term treatment of bipolar disorder and evidence for long-term lithium treatment. – *J. Clin. Psychiatry*, 63, 2002, Suppl. 10, 5-12.
  14. G o o d w i n , F. K. et al. Suicidal risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. – *JAMA*, 290, 2003, 1467-1473.
  15. G u s c o t t , R. et L. Taylor. Lithium prophylaxis in recurrent affective illness. – *Br. J. Psychiatry*, 164, 1994, 741-746.
  16. H a r r i s , E. C. et B. Barraclough. Suicide as an outcome for mental disorders: a meta-analysis. – *Br. J. Psychiatry*, 170, 1997, 205-228.
  17. H o p k i n s , H. S. et A. J. Gelenberg. Treatment of bipolar disorder: how far have we come? – *Psychopharm. Bull.*, 30, 1994, 27-38.
  18. K e s s l e r , R. C. et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the national comorbidity survey replication. – *Arch. Gen. Psychiatry*, 62, 2005, 593-602.
  19. K u l h a r a , P. et al. Lithium prophylaxis of recurrent bipolar affective disorder: long term outcome and its psychosocial correlates. – *J. Affective Disord.*, 54, 1999, № 1-2, 87-96.
  20. L i n g a m , R. et J. Scott. Treatment non-adherence in affective disorders. – *Acta Psychiatr. Scand.*, 105, 2002, 164-172.
  21. M a j , M. et al. Pattern of recurrence of illness after recovery from an episode of major depression: A prospective study. – *Am. J. Psychiatry*, 149, 1992, 795-800.
  22. M a j , M. et al. Long-term outcome of lithium prophylaxis in bipolar disorder: a five year prospective study of 402 patients at a lithium clinic. – *Am. J. Psychiatry*, 155, 1998, 30-35.
  23. M a j , M. et al. Long-term outcome of lithium prophylaxis in bipolar disorder with mood-incongruent psychotic features: a prospective study. – *J. Affective Disorder.*, 71, 2002, № 1-3, 195-198.
  24. M e d h i , B. et al. Lithium therapeutic drug monitoring pattern at a tertiary care hospital in India. – *JK-Practitioner*, 13, 2006, № 1, 15-17.
  25. M ü l l e r - O e r l i n g h a u s e n , B., A. Berghöfer et B. Ahrens. The antisuicidal and mortality-reducing effect of lithium prophylaxis: Consequences for guidelines in clinical psychiatry. – *Can. J. Psychiatry*, 48, 2003, 433-439.
  26. M u r r a y , C. S. et A. D. Lopez. Global mortality disability and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. – *Lancet*, 349, 1997, 1436-1442.
  27. S a r l i s , N. J. et B. Hirshberg. Goiter, lithium-induced. – <http://www.emedicine.medscape.com/article/12043-overview> Dec, 18, 2008.
  28. T o n d o , L., R. J. Baldessarini et G. Floris. Long-term clinical effectiveness of lithium maintenance treatment in types I and II bipolar disorders. – *Br. J. Psychiatry*, 178, 2001, Suppl. 41, S184-S190.
  29. V e s t e r g a a r d , P. et al. Outcome of lithium prophylaxis: a prospective follow-up of affective disorder patients assigned to high and low serum lithium levels. – *Acta Psychiatr. Scand.*, 98, 1998, № 4, 310-315.
  30. V e s t e r g a a r d , P. et R. W. Licht. 50 years with lithium treatment in affective disorders: present problems and priorities. – *Biol. Psychiatry*, 2001, № 2, 18-26.
  31. W a r i n g , W. S. Management of lithium toxicity. – *Toxicol. Rev.*, 25, 2006, № 4, 221-230.
  32. Y o u n g , A. H. et J. I. Newham. Lithium in maintenance therapy for bipolar disorder. – *J. Psychopharmacol.*, 20, 2006, Suppl. 2, 17-22.

*Постъпила за печат на 4 май 2009 г.*