

Арустамян О.М., Ткачишин В.С., Кондратюк В.Є.
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Застосування солей літію в медицині та ознаки отруєння ними

Резюме. Препарати літію — психотропні лікарські засоби з групи нормотиміків. Їх найважливіше значення полягає в лікуванні афективних розладів, перш за все маніакальних фаз біполярного розладу, а також у профілактиці їх загострень і лікуванні тяжких і резистентних депресій, вони здатні запобігати самогубствам. В основі лікування біполярних розладів препаратами літію лежить їх властивість селективно інгібувати кіназу-3-глікогенсинтетазу шляхом конкуренції з іонами магнію. Літій — лужний метал, тому в медицині він застосовується у вигляді солей, в основному у вигляді карбонату, а також цитрату, сукцинату, оротату, хлориду й сульфату літію. Окрім галузі психіатрії, літій та його сполуки застосовуються при виробництві пластмас, органічному синтезі, у складовій промисловості, фармацевтичній хімії. Отруєння літієм у психіатричній практиці часто має ятрогенну природу. Літій впливає на вивільнення серотоніну й чутливість рецепторів, а також модулює дію норадреналіну. На сьогодні вважається, що механізм дії літію пов'язаний з виснаженням запасів інозитолу в центральній нервовій системі (ЦНС). Неврологічний симптомокомплекс отруєння літієм складається з атаксії, погіршення зору, втрати пам'яті, запаморочення, втрати орієнтації, судом, ступору й коми. Чим довше зберігається токсичний рівень літію в крові, тим більша ймовірність необоротних змін ЦНС. При інтоксикації літієм хворий повинен бути госпіталізований. Перша допомога: всередину натрію хлорид і розчин калію хлориду. Необхідно кілька разів на день вимірювати концентрацію літію в плазмі крові. Для швидкого зниження концентрації літію часто ефективно введення фізіологічного розчину внутрішньовенно зі швидкістю 150–200 мл на годину. Перш за все проводять промивання шлунка й кишечника (особливо при отруєнні препаратами тривалої дії). Оскільки в шлунковому соку часто виявляється висока концентрація літію, показана тривала аспірація шлунка. При епілептичних нападах, пригніченні ЦНС, артеріальній гіпотонії й аритміях лікування патогенетичне. Найбільш ефективним методом є гемодіаліз. Проте потрібно відзначити, що об'єктивно позитивні зміни при літієвій терапії (якщо вона успішна) набагато перевершують негативний вплив можливих побічних ефектів.

Ключові слова: солі літію; біполярні афективні розлади; маніакальний стан; депресія, отруєння солями літію; літію оксидутират; психіатрія; гострі та хронічні інтоксикації

Історичні дані й застосування солей літію

Препарати літію — психотропні лікарські засоби з групи нормотиміків. Історично це перші препарати даної групи, відкриті в 1949 році; проте вони й досі відіграють найважливішу роль у лікуванні афективних розладів, перш за все маніакальних і гіпоманіакальних фаз біполярного розладу, а також у профілактиці його загострень і застосовуються для лікування тяжких і резистентних депресій, оскільки мають здатність запобігати самогубствам [2, 4].

Уперше для лікування афективних розладів солі літію почали застосовуватися античними медиками. Вони відкрили їх якості емпіричним шляхом, застосовуючи мінеральні води з високою концентрацією цих солей, і не мали наукового уявлення про їх біохімічні властивості. Існують згадки про використання давньоримськими лікарями лужних мінеральних вод, що містять літій, із джерел у Північній Італії для лікування хворих, які перебували в стані «ейфорії». Наприклад, у II столітті н.е. римський медик грецького походження Соран Ефесь-

кий рекомендував «природні води, такі як лужні джерела», для лікування «манії». Приблизно в цей же час з аналогічною метою їх призначав як ванни Гален. У середньовічній Європі вважалося, що деякі джерела, збагачені солями літію, мають особливі властивості [1, 5].

Уперше солі літію були використані в науковій медицині для лікування подагри, оскільки в лабораторних умовах вони підвищують розчинність кристалів сечової кислоти. Проте рівні літію в організмі, що вимагалися для цього, виявилися токсичними. У 1949 році в Австралії Джон Кейд, досліджуючи гіпотезу про те, що маніакально-депресивні захворювання викликані інтоксикацією якимось продуктом природного метаболізму, проводив експерименти з ін'єкціями сечі хворих в черевну порожнину морських свинок. Експерименти показали, що ін'єкції карбонату літію мають на тварин сильний заспокійливий вплив. Після тестування літію на собі (щоб показати його безпеку для людини) Кейд почав у невеликих обсягах проводити дослідження дії літію (цитрату й карбонату) на деяких своїх пацієнтах з діагнозом манії, шизофренії та депресії й у випадку манії отримав неймовірні результати. Заспокійливий ефект був настільки сильним, що Кейд припустив: манія викликається дефіцитом літію в організмі [7]. Однак побічні ефекти препаратів літію викликали серйозні питання. Використання солей літію як заміників кухонної солі в низькосольовій дієті гіпертоніків (у дозуванні до 14 грам на день) призвело до смерті чотирьох пацієнтів, і після цих трагічних інцидентів використання літію в США було заборонено FDA в тому ж році, в якому було відкрито його лікувальну дію. Заборона залишалася в силі до 1970 року [8, 10].

На сучасному етапі препарати літію перш за все застосовують для лікування маніакальних і депресивних станів різного походження (особливо при частих нападах), у тому числі вони широко застосовуються для профілактики й лікування афективних психозів (біполярного, шизоафективного). При стійкості депресії до терапії антидепресантами додавання до терапії літію часто дає сприятливий ефект [9].

Є дані про ефективність літію не тільки при ендогенних психозах, а й у пацієнтів, які страждають від органічних психозів, епілепсії, фазних афективних коливань, що не досягають рівня біполярного розладу. При класичних маніях препарати літію надають найбільш виражену терапевтичну дію; вони менш ефективні при «змішаних» станах, а при швидкій циклічності позитивний ефект досягається лише у 22–30 % пацієнтів. У пацієнтів, які страждають від фазної депресії в рамках біполярного розладу, літій, призначений окремо, чинить помірну антидепресивну дію, але в інших пацієнтів з депресією відзначається незначна реакція на цей препарат, якщо разом з ним не призначаються антидепресанти. Однак додавання літію до терапії антидепресантами різко зменшує число рецидивів депресії [11]. При всіх афективних розладах лікування препаратами літію

вірогідно знижує частоту самогубств приблизно в п'ять разів. Це відбувається не тільки за рахунок лікування захворювання, але й тому, що літій знижує агресивність та імпульсивність. При лікуванні літійем частота самогубств знижується порівняно з лікуванням іншими препаратами, зменшується також і загальна смертність. За даними досліджень, після відміни літію маніакальні або депресивні епізоди можуть відновитися, навіть якщо протягом року стан був стабільним. Після раптового припинення прийому літію частіше виникають маніакальні стани, рецидиви депресії зазвичай починаються пізніше. Різка відміна прийому літію призводить до підвищення суїцидального ризику [5, 12].

Літій — лужний метал, тому в медицині він застосовується у вигляді солей, в основному у вигляді карбонату, а також цитрату, сукцинату, оротату, хлориду й сульфату літію. Бромід літію в медицині більше не використовується, тому що викликає хронічне отруєння — бромізм [6, 14].

Є препарати літію короткої й довготривалої дії. Перевага пролонгованих лікарських форм полягає в тому, що вони створюють більш тривалу стабільну концентрацію іонів літію в крові, тому більш зручні для застосування й мають більш виражену профілактичну й лікувальну дію [13].

Які лікарський засіб використовується перш за все карбонат літію. Він проявляє спільні для всіх препаратів літію нормотимічні й седативні властивості. Карбонат літію також успішно використовувався для корекції нейтропенії при променевої терапії лімфогранулематозу. Препарати літію викликають посилену проліферацію білих клітин крові в кістковому мозку й можуть використовуватися при лейкопенії. При агранулоцитозі препарати літію застосовуються замість мерказолілу для лікування гіпертиреозу [2, 13, 14].

Літію оксибутират, крім загальних властивостей літієвих препаратів, проявляє всі ефекти, властиві оксибутирату натрію. Побічні ефекти порівняно з карбонатом літію виражені значно слабше, оскільки для розвитку терапевтичного ефекту потрібна менша концентрація літію в крові. Відзначається більш вираженою седативною дією, має більш високу активність. Крім лікування афективних розладів, він застосовується також при психопатіях, неврозах, органічних захворюваннях нервової системи з рецидивуючими афективними порушеннями і, крім того, може використовуватися для антигіпоксичної терапії. Є дані про антиаритмічну дію оксибутирату літію [4, 10].

Гідроокис літію — луг, що нагадує за своїми властивостями їдкі натрій і калій, але має слабку дію [11].

Препарати літію застосовуються для профілактики й лікування афективних порушень у хворих на хронічний алкоголізм. Сіль літію й нікотинової кислоти, нікотинат літію, була запропонована як допоміжний засіб для комплексної терапії алкоголізму. Нікотинова кислота покращує обмінні процеси й показники гемодинаміки, а літій послаблює

афективні порушення. Його застосовували для зниження тяги до алкоголю, для ослаблення явищ алкогольної абстиненції, а також при гострому сп'янінні в поєднанні з іншими засобами й способами лікування [7, 15].

Викликає зацікавлення зовнішнє застосування солей літію при дерматологічних захворюваннях, таких як вірусні інфекції, мікози, себорейний дерматит і навіть злоякісні пухлини. На даний час для зовнішнього застосування використовується сукцинат літію [16].

Окрім галузі психіатрії, літій та його сполуки (оцтовокислий літій, хлористий літій, вуглекислий літій тощо) застосовуються у виробництві пластмас, органічному синтезі, складувній промисловості, фармацевтичній хімії. Харчові отруєння літієм спостерігаються досить рідко. Інтوکсикація літієм часто має ятрогенну природу (отруєння препаратами літію зустрічаються в психіатричній практиці) [13, 17].

Патогенез

Незважаючи на простоту хімічної будови, літій має складний, до кінця не вивчений механізм дії.

Літій впливає на вивільнення серотоніну й чутливість рецепторів, а також модулює дію норадреналіну. Однак великий латентний період між прийомом літію й початком його дії свідчить, що ефект літію не обумовлений тільки швидкими біохімічними процесами. Останніми роками вивчався вплив літію на внутрішньоклітинні сигнали, зростання й розвиток нейронів. На сьогодні вважається, що механізм дії літію пов'язаний з виснаженням запасів інозитулу в центральній нервовій системі (ЦНС) [13, 14, 18].

Іони літію чинять різноманітний вплив на нервову систему, зокрема, є антагоністами іонів натрію в нервових і м'язових клітинах. Таким чином вони послаблюють проведення нервового імпульсу (одна з частих побічних дій препаратів літію — м'язова слабкість). Літій також впливає на метаболізм і транспорт моноамінів (норадреналіну, серотоніну), підвищує чутливість деяких ділянок мозку до дофаміну. За деякими даними, основну роль у механізмі дії літію відіграє його здатність блокувати активність ферментів, які беруть участь в синтезі інозитулу, що відіграє певну роль у регуляції чутливості нейронів [18].

В основі лікування препаратами літію біполярних розладів лежить їх властивість селективно інгібувати кіназу-3-глікогенсинтетазу (GSK-3) шляхом конкуренції з іонами магнію. Крім того, було встановлено, що при маніях відбувається нерегулярне посилення активності протеїнкінази С (РкС), і недавнє дослідження показало, що літій, як і інший відомий нормотимік, вальпроат натрію, пригнічує її активність, а з іншого боку, нові інгібітори РкС проявляють антиманіакальні властивості [13, 18].

Літій впливає на механізми гомеостазу натрію, калію, магнію й кальцію. При тривалому впливі літію зазвичай розвивається гіперкаліємія й дисбаланс Na/K. Катіони літію конкурентно витісняють

натрій, калій и кальцій. Відбувається пригнічення синтезу циклічного аденозин-3'-5'-монофосфату (цАМФ). Вважається, що солі літію порушують чутливість нирок до антидіуретичного гормону, знижуючи експресію гена AQP2, відповідального за синтез білка аквапорину-2 [19]. Саме цей білок утворює водні канали, що вбудовуються в мембрану дистальних звивистих каналців і збірних трубочок під дією антидіуретичного гормону. Також літій пригнічує альдостерон-стимулюючу реабсорбцію натрію в дистальних каналцях нирок, чим зумовлює дефіцит натрію. Зменшення надходження іонів натрію в проксимальні каналці посилює реабсорбцію літію, що підвищує його сироватковий рівень і створює хибне коло літійової інтоксикації [19, 20].

Отруєння солями літію

Здебільшого отруєння солями літію мають ятрогенне походження. Підвищення концентрації може статися в результаті передозування солями літію, частіше це відбувається в результаті порушення балансу натрію. Підвищення концентрації літію може відбуватися з будь-якої причини, що призводить до виснаження натрію, це, наприклад, дегідратація, зміна дієти (з обмеженням солі або для зниження ваги) або застосування діуретиків, що викликають втрату натрію [11, 20]. Літій затримується в організмі в результаті порушення ниркового кровотоку, що може бути викликане прийомом великої кількості НПЗП у сприйнятливих хворих, хворих із захворюваннями нирок і системними захворюваннями (серцева недостатність і цироз). Етиловий спирт та інші засоби, що пригнічують ЦНС, включаючи психотропні та антигіпертензивні препарати, взаємодіють з літієм, викликаючи седативний ефект або сплутаність свідомості. Нестероїдні протизапальні препарати та тіазидні діуретики підвищують концентрацію літію і призводять до інтоксикації. Описані випадки тяжкої ниркової інтоксикації при комбінованому застосуванні літію з метронідазолом [20].

Солі літію проникають в організм пероральним шляхом і уражають у першу чергу шлунково-кишковий тракт, нирки й ЦНС. Смертельна доза — понад 4 г солі всередину. Токсичні ефекти солей літію починають проявлятися при концентрації літію в плазмі крові понад 10 мкг/л. При концентрації літію в межах 11–13 мкг/л з'являються слабкі симптоми інтоксикації. Ці симптоми стають вираженими при зростанні концентрації літію до 14–17 мкг/л, і при рівні 21 мкг/л і вище розвивається клінічно виражена поліорганна патологія [21].

При гострій інтоксикації літій в організмі до моменту отруєння відсутній, і ступінь прояву токсичних ефектів залежить від швидкості всмоктування й розподілу препарату. При хронічному отруєнні, навпаки, в організмі є певна постійна концентрація літію, при якому сироваткова концентрація знаходиться в межах терапевтичного діапазону; потім з якихось причин ця рівновага порушується за рахунок посилення всмоктування або, частіше, зниження елімінації. При тривалому прийомі препарату

навіть невеликі зрушення рівноваги між всмоктуванням і елімінацією можуть призвести до отруєння [21, 22]. Гостре отруєння літієм на тлі хронічного розвивається при прийомі великих доз препаратів літію в умовах вже наявного постійного вмісту літію в організмі, при цьому додатковий прийом літію на тлі насичення тканинних депо викликає симптоми отруєння [13].

На ранніх стадіях переважають шлунково-кишкові порушення. Неврологічні порушення розвиваються пізніше, тому що літій повільно проникає в ЦНС. До ранніх симптомів отруєння солями літію відносять тремор кистей, поліурію й помірну спрагу. Симптомами середньої інтоксикації є діарея, блювання, м'язова слабкість, млявість і втрата координації. Симптомокомплекс тяжкого отруєння літієм складається з неврологічних розладів: атаксії, погіршення зору, втрати пам'яті, запаморочення, втрати орієнтації, судом, ступору й коми [17, 19].

Гостре отруєння літієм — критичний стан, що проявляється характерним клінічним синдромом і розвивається при концентрації літію понад 3,0 ммоль/л. Тяжкість і оборотність інтоксикації визначаються концентрацією літію і тривалістю прийому високих доз препарату. Тому навіть за відсутності клінічних проявів необхідне екстрене лікування. Дійсно, на ранніх стадіях отруєння, незважаючи на високий рівень літію, клінічні прояви можуть бути відносно легкими, тому лікар може недооцінити небезпеку ситуації [23].

Найчастіше першими проявами інтоксикації є підвищення глибоких сухожильних рефлексів і м'язові посмикування. Передозування проявляється загальною слабкістю, металевим присмаком у роті, спрагою й сухістю в роті, періодичною гіперсалівацією, вираженим тремором, дизартрією, атаксією, ністагмом, нудотою, блюванням, діареєю (переважно водяниста з кров'ю), сплутаністю свідомості, занепокоєнням, сонливістю й дизартрією, у разі подальшого зростання інтоксикації — фасцикулярними посмикуваннями м'язів, міоклонусом, судомами, комою, серцевими аритміями. Чим довше зберігається токсичний рівень літію в крові, тим більша ймовірність необоротних змін ЦНС [5, 12, 24].

Для тяжкого отруєння характерні як загальні, так і неврологічні симптоми: нудота, блювання, діарея, ниркова недостатність, підвищення нервово-м'язової збудливості або м'язова слабкість, атаксія, дизартрія, тремор, сплутаність свідомості, делірій, галюцинації, епілептичні напади й ступор, розлади зору, хореоатетоз. Описані випадки тривалої коми й інтолерантності до глюкози. Тяжке отруєння літієм може також стати причиною смерті. У хворих, які пережили тяжке отруєння літієм, може розвинутися тривала мозочкова атаксія й тяжка антеградна амнезія. Тяжка інтоксикація літієм нагадує за клінічними ознаками інтоксикацію при передозуванні барбітуратами; смерть настає від пригнічення дихання [24, 28].

При гострому отруєнні літієм мішенями шкідливого впливу також є шкіра (токсичний дерматит) і слизові оболонки. Слід відмітити, що при отруєнні літієм не уражається дихальна система [15].

Найбільш часті й неприємні симптоми хронічної інтоксикації — тремор пальців рук, запаморочення, сонливість, відчуття втоми, м'язова слабкість, спрага й поліурія. При хронічній інтоксикації літієм має місце ураження нирок — нефрогенний нецукровий діабет та тубулоінтерстиціальний нефрит. Розвивається хронічна ниркова недостатність [23].

Страждають також серцево-судинна система (аритмія, зниження артеріального тиску) й щитоподібна залоза (пригнічення вироблення тиреоїдних гормонів), може спостерігатися гіпотермія. Необоротні психоневрологічні порушення при хронічному отруєнні літієм відомі як синдром SILENT (від англ. Syndrome of Irreversible Lithium-Effectuated Neurotoxicity — синдром викликаного літієм необоротної нейротоксичності) [18]. Він характеризується неврологічними й психічними розладами, які викликані прийомом літію за відсутності попередніх неврологічних захворювань і зберігаються не менше від 2 міс. після відміни препарату. Хворі з психічними порушеннями зазвичай приймають кілька препаратів, тому віддалені неврологічні порушення описані в основному при прийомі літію одночасно з іншими лікарськими препаратами (нейролептиками, карбамазепіном, фенітоїном, вальпроєвою кислотою). Для синдрому SILENT характерне насамперед ураження мозочка. Фактором ризику є гіпертермія, що погіршує прогноз при отруєннях літієм [24].

Діагностика та лікування. Літій широко застосовується в клінічній психіатричній практиці. Рівень літію в крові підлягає постійному контролю при використанні лікарських форм довготривалої дії. Необхідно враховувати, що концентрація літію в крові може не відображати його концентрацію в ЦНС. Важливо підкреслити також, що рівень літію необхідний для діагностики отруєння, але не для корекції терапії. Пробірка з кров'ю не повинна містити літій (наприклад, як антикоагулянт іноді використовують літієву сіль гепарину): це може привести до завищених або хибнопозитивних результатів [25].

При підозрі на симптоми інтоксикації слід припинити прийом літію й негайно виміряти його концентрацію в плазмі крові. Рівень літію необхідно виміряти як мінімум двічі з інтервалом не менше від 4 годин, причому другий замір повинен бути нижчим, ніж перший. При стандартному токсикологічному дослідженні літій не виявляється, тому визначення його сироваткової концентрації треба замовляти спеціально. При хронічному отруєнні виражена симптоматика спостерігається вже при сироватковій концентрації літію близько 3–4 ммоль/л, а при гострому вона може бути мізерною навіть при концентрації 8 ммоль/л і вище. Оскільки при отруєнні всмоктування літію може сповільнюватися, його сироваткову концентрацію слід визначати кілька разів [25, 26].

При легкому ступені інтоксикації слід тимчасово припинити прийом літію до нормалізації концентрації. Якщо причини підвищення концентрації не знайдено, слід перевірити роботу нирок — провести аналіз сечі й визначити кліренс креатиніну [3, 27].

При лабораторному дослідженні виявляють лейкоцитоз, гіперглікемію, альбумінурію, глюкозурію, а також поліурію й гіпоосмоляльність сечі (ознаки нефрогенного нецукрового діабету). Електрокардіографія виявляє синусову тахікардію або брадикардію, сплюснені або інвертовані зубці Т, атріовентрикулярну блокаду, подовження інтервалу QT. Необхідно зробити токсикологічне обстеження для того, щоб з'ясувати, які ще препарати приймав хворий. Це особливо важливо в разі навмисного передозування [4].

При інтоксикації середнього ступеня тяжкості хворий повинен бути госпіталізований. Перша допомога: всередину натрію хлорид (кухонна сіль) і розчин калію хлориду. Необхідно кілька разів на день вимірювати концентрацію літію в плазмі крові. При відсутності серцевої й ниркової недостатності для швидкого зниження концентрації літію часто є ефективним введення фізіологічного розчину внутрішньовенно зі швидкістю 150–200 мл на годину. Даний метод безпечний при адекватному діурезі. Якщо після прийому літію минуло не більше ніж 4 год, проводять заходи з видалення отруйної речовини з шлунково-кишкового тракту. Активоване вугілля погано адсорбує літій [25]. Блювання зазвичай виникає спонтанно, і тому перш за все проводять промивання шлунка й кишечника (особливо при отруєнні препаратами тривалої дії). Оскільки в шлунковому соку часто виявляється висока концентрація літію, показана тривала аспірація шлунка. При епілептичних нападах, пригніченні ЦНС, артеріальній гіпотонії й аритміях лікування патогенетичне. При сироватковій концентрації літію більше від 2 ммоль/л і наявності клінічних проявів розчин в/в. Для збільшення ниркової екскреції літію проводять форсований діурез з олужненням сечі. Лікування нефрогенного нецукрового діабету включає відміну літію, відновлення водного та електролітного балансу [28].

Не слід застосовувати форсований діурез петльовими діуретиками, осмотичними засобами, інгібіторами карбоангідрази або інгібіторами фосфодіестерази (амінофілін) для прискорення елімінації літію. Першочергова екскреція літію дещо посилюється, проте потім розвивається зневоднення й підвищується реабсорбція літію [26, 28].

Якщо хворий знаходиться в стані коми або ступору, у першу чергу слід забезпечити прохідність дихальних шляхів (при необхідності — з інтубацією) і кардіореспіраторну допомогу.

Якщо концентрація літію не перевищує 3 ммоль/л і ознаки інтоксикації виражені слабо, можна скоригувати порушення водно-електролітного балансу й нормалізувати діурез, вводячи фізіо-

логічний розчин зі швидкістю 150–200 мл/год (при адекватному діурезі). У випадках, коли концентрація літію перевищує 3 ммоль/л і ознаки інтоксикації виражені значно, а також у випадках зниженого діурезу або ниркової недостатності необхідно негайно провести діаліз. Якщо концентрація літію вище від 4 ммоль/л і не знижується протягом декількох годин при швидкості введення фізіологічного розчину 250 мл/год, діаліз проводиться незалежно від клінічних проявів. Гемодіаліз показаний при тяжких неврологічних порушеннях, включаючи пригнічення свідомості, а також при нирковій недостатності та інших факторах, що ускладнюють інтенсивну інфузійну терапію [11, 15, 18].

Найбільш ефективним методом є гемодіаліз, однак можна застосовувати й менш ефективний ритонеальний діаліз. Після проведення діалізу літій надходить у кров з тканин, тому необхідно визначити концентрацію літію в плазмі крові. Якщо через 6 годин після діалізу концентрація літію знизилася до 1,0 ммоль/л або менше, можна припинити проведення діалізу. При отруєнні літієм ефективні результати можуть дати безперервний вено-венозний гемодіаліз і гемодіафільтрація. У випадках, коли передозування загрожує смертю, вдаються до ниркового гемодіалізу або гемоперфузії з активованим вугіллям, але інтоксикація рідко буває настільки значною, щоб виникла необхідність у цих процедурах [25].

Отже, навіть при дотриманні правильних терапевтичних або профілактичних (підтримуючих) концентрацій літію в організмі його побічні ефекти можуть бути тяжкими. Проте слід відзначити, що об'єктивно позитивні зміни при літійовій терапії (якщо вона успішна) набагато перевершують негативний вплив можливих побічних ефектів. Профілактика препаратами літію в пацієнтів із біполярними афективними розладами часто призводить до радикальної зміни життя цих хворих [24, 28]. Афективні епізоди (манії й депресії) слабшають, виникають рідше або навіть зникають повністю. Це позитивно впливає на працездатність, соціалізацію й загальну якість життя хворих. Стан пацієнтів стає більш стійким і безпечним, зникає очікування погіршення, госпіталізації.

Список літератури

1. Джадд Л.Л. *Терапевтическое использование психотропных средств* // Браунвальд Е., Иссельбахер К.Дж., Петерсдорф Р.Г. *Внутренние болезни*. — М.: Медицина, 1997. — Т. 10. — С. 27-45.
2. Шейдер Р.Г. *Маниакально-депрессивный психоз* // Психиатрия / Под ред. Шейдера Р. (пер. с англ. Пациенкова М.В. при участии Вельтищева Д.Ю.; под ред. Алипова Н.Н.). — М.: Практика, 1998. — С. 11-45.
3. *Фармакотерапия в неврологии и психиатрии: [Пер. с англ.] / Под ред. С.Д. Энна и Дж.Т. Коила*. — М.: Медицинское информационное агентство, 2007. — 800 с.
4. Джекобсон Дж.Л., Джекобсон А.М. *Секреты психиатрии*. Пер. с англ. / Под общ. ред. акад. РАМН П.И. Сидорова. — 2-е изд. — М.: МЕДпресс-информ, 2007. — 576 с.

5. Подкорытов В.С., Чайка Ю.Ю. Депрессии. Современная терапия. — Харьков: Торнадо, 2003. — 352 с.
6. Морозова М.А. Новые подходы к лечению депрессий при аффективных расстройствах биполярного типа // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2001. — Т. 3, № 1. — С. 2-15.
7. Малин Д.И. Лекарственные взаимодействия психотропных средств (Ч. II) // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2001. — № 1. — С. 20-25.
8. Рустанович А.В., Шамрей В.К. Клиническая психиатрия в схемах, таблицах и рисунках. — Издание 3-е, перераб. и доп. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2006. — 216 с.
9. Петрова Т.Р., Сибицкий В.В. и др. Опыт клинического применения лития оксидутирата у больных с нарушениями ритма сердца // Терапевтический архив. — 1987. — № 6. — С. 115-119.
10. Нуллер Ю.Л., Михаленко И.Н. Побочные действия препаратов лития // Аффективные психозы. — Л.: Медицина, 1988. — 264 с.
11. Клинические рекомендации по терапии маниакальных и смешанных состояний при биполярном расстройстве (проект) // Современная терапия психических расстройств. — 2007. — Т. 4. — С. 33-46.
12. Ильин Н.В. и др. Коррекция нейтропении карбонатом лития при лучевом лечении больных гранулематозом // Тер. арх. — 1986. — № 9. — С. 65-67.
13. Geddes J.R., Burgess S., Hawton K. et al. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // The American Journal of Psychiatry. — 2004. — 161(2). — P. 217-222.
14. Bauer M. et al. Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of the Use of Lithium to Augment Antidepressant Medication in Continuation Treatment of Unipolar Major Depression // Am. J. Psychiatry. — 2000. — 157. — P. 429-435.
15. Bauer M., Döpfmer S. Lithium Augmentation in Treatment-Resistant Depression: Meta-Analysis of Placebo-Controlled Studies // Journal of Clinical Psychopharmacology. — 1999. — 18(5). — P. 123-213.
16. Malhi G.S., Tanious M. Optimal Frequency of Lithium Administration in the Treatment of Bipolar Disorder // CNS Drugs. — April 2011. — 25(4). — P. 289-298.
17. Nieper H.A. The clinical applications of lithium orotate. A two years study // Agressologie. — 1973. — 14(6). — P. 47-81.
18. Kamienski C.W. (consultant), McDonald D.P., Stark M.W., Papcun J.R. Lithium and Lithium Compounds // Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology. — V. 15. — P. 139-140.
19. Doongaji D.R., Jathar V.S., Satoskar R.S. Manic depressive psychosis in India and the possible role of lithium as a natural prophylactic. I Hypothesis // Journal of Postgraduate Medicine. — 1980. — 26(1). — P. 34-38.
20. Gielen M., Tiekink ERT. The history of lithium therapeutics // Metallotherapeutic Drugs and Metal-Based Diagnostic Agents: The Use of Metals in Medicine. — John Wiley & Sons, 2005. — P. 3-4.
21. Shosuke Watanabe, Hiroshi Ishino, Saburo Otsuki. Lithium Ion and Affective Psychoses // Psychiatry and Clinical Neurosciences. — 1974. — 28(4). — P. 267-305.
22. Marmol F. Lithium: bipolar disorder and neurodegenerative diseases Possible cellular mechanisms of the therapeutic effects of lithium // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. — 2008. — 32(8). — P. 61-71.
23. Mitchell P.B., Hadzi-Pavlovic D. Lithium treatment for bipolar disorder (PDF) // Bulletin of the World Health Organization. — 2000. — 78(4). — P. 15-72.
24. Baum A.E. et al. A genome-wide association study implicates diacylglycerol kinase eta (DGKH) and several other genes in the etiology of bipolar disorder (Genome-wide association study of bipolar disorder) // Mol. Psychiatry. — 2008. — 13. — P. 197-207.
25. Ryves W.J. et al. Glycogen Synthase Kinase-3 Inhibition by Lithium and Beryllium Suggests the Presence of Two Magnesium Binding Sites // Biochem. Biophys. Res. Comm. — 2002. — V. 290, № 3. — P. 967-972.
26. Freland L., Beaulieu J.M.M. Inhibition of GSK3 by lithium, from single molecules to signaling networks // Frontiers in molecular neuroscience. — 2012. — V. 5. — P. 14-19.
27. Richter D.L. et al. Differential sensitivity of fungi to lithium chloride in culture media // Mycological Research. — 2008. — 112(6). — P. 717-724.
28. Drone B. et al. Lithium gluconate in the treatment of seborrheic dermatitis: a multicenter, randomised, double-blind study versus placebo // Eur. J. Dermatol. — 2002. — 12(6). — P. 49-52.

Отримано 03.11.2017 ■

Арустамян О.М., Ткачишин В.С., Кондратюк В.Е.
 Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Применение солей лития в медицине и признаки отравления ими

Резюме. Препараты лития — психотропные лекарственные средства из группы нормотимиков. Их важнейшее значение заключается в лечении аффективных расстройств, прежде всего маниакальных фаз биполярного расстройства, а также в профилактике его обострений и лечении тяжелых и резистентных депрессий, они способны предотвращать самоубийства. В основе лечения препаратами лития биполярных расстройств лежит их свойство селективно ингибировать киназу-3-гликогенсинтазу путем конкуренции с ионами магния. Литий — щелочной металл, поэтому в медицине он применяется в виде солей, в основном в виде карбоната, а также цитрата,

сукцината, оротата, хлорида и сульфата лития. Кроме области психиатрии литий и его соединения применяются в производстве пластмасс, органическом синтезе, стеклотрующей промышленности, фармацевтической химии. Отравление литием в психиатрической практике часто имеет ятрогенную природу. Литий влияет на высвобождение серотонина и чувствительность рецепторов, а также модулирует действие норадреналина. В настоящее время считается, что механизм действия лития связан с истощением запасов инозитола в центральной нервной системе (ЦНС). Неврологический симптомокомплекс отравления литием состоит из атаксии, ухудшения зре-

ния, потери памяти, головокружения, потери ориентации, судорожных припадков, мышечных подергиваний, ступора и комы. Чем дольше сохраняется токсичный уровень лития в крови, тем больше вероятность необратимых изменений ЦНС. При интоксикации литием больной должен быть госпитализирован. Первая помощь: внутрь натрия хлорид и раствор калия хлорида. Необходимо несколько раз в день измерять концентрацию лития в плазме крови. Для быстрого снижения концентрации лития часто эффективно введение физиологического раствора внутривенно со скоростью 150–200 мл в час. Прежде всего проводят промывание желудка и кишечника (особенно при отравлении препаратами длительного действия).

Так как в желудочном соке часто оказывается высокая концентрация лития, показана длительная аспирация желудка. При эпилептических припадках, угнетении ЦНС, артериальной гипотонии и аритмиях лечение патогенетическое. Наиболее эффективным методом является гемодиализ. Однако нужно отметить, что объективные положительные изменения при литиевой терапии (если она успешна) намного превосходят негативное влияние возможных побочных эффектов.

Ключевые слова: соли лития; биполярные аффективные расстройства; маниакальное состояние; депрессия; отравления солями лития; лития оксидутират; психиатрия; острые и хронические интоксикации

*O.M. Arustamian, V.S. Tkachishin, V.E. Kondratiuk
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

The use of lithium salts in medicine and symptoms of the poisoning with them

Abstract. Lithium preparations are psychotropic medicines from the group of mood stabilizers. Their major importance is the treatment of affective disorders, primarily manic phases of bipolar disorder, as well as prevention of its exacerbations and therapy of severe and resistant depressions, they also can prevent suicide. Treatment of bipolar disorders with lithium drugs is based on their ability to inhibit selectively kinase-3-glycogen synthase by competition with magnesium ions. Lithium is an alkali metal, therefore in medicine it is used in the form of salts, mainly carbonate, as well as citrate, succinate, orotate, chloride and lithium sulphate. In addition to psychiatry, lithium and its compounds are used in the production of plastics, organic synthesis, glass blowing industry, pharmaceutical chemistry. Lithium poisoning is often of iatrogenic nature in psychiatric practice. Lithium affects the release of serotonin and receptor sensitivity, and modulates the action of norepinephrine. At present, it is believed that the mechanism of lithium action is associated with inositol depletion in the central nervous system. The neurological symptoms of lithium poisoning include: ataxia, impaired vision, memory loss, dizziness, loss of orientation, convulsive seizures, mus-

cle twitching, stupor and coma. The longer the toxic level of lithium in the blood persists, the greater the likelihood of irreversible changes in the central nervous system. Patient with lithium intoxication must be hospitalized. First aid: sodium chloride and potassium chloride solution *per os*. It is necessary to measure the concentration of lithium in the blood plasma several times a day. To reduce the concentration of lithium rapidly, it is often effective to administer the physiological solution intravenously at a rate of 150–200 ml per hour. First of all, gastric and intestinal lavage should be done (especially with long-acting drug poisoning). Since gastric juice often has a high concentration of lithium, prolonged aspiration of the stomach is indicated. Pathogenetic treatment to be carried out in epileptic seizures, central nervous system depression, arterial hypotension and arrhythmias. The most effective method is hemodialysis. However, it should be noted that objectively positive changes in lithium therapy (if it is successful) far exceed the negative impact of possible side effects.

Keywords: lithium salts; bipolar affective disorders; manic state; depression; lithium salt poisoning; lithium hydroxybutyrate; psychiatry; acute and chronic intoxications