

Ενδιαφέρουσα περίπτωση Case report

Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια μετά από μακροχρόνια χρήση λιθίου

Β. Μποζίκας,¹ Θ. Ξαφένιας,² Χ. Ανδρέου,¹ Ε. Μάνου,³ Γ. Γαρυφαλλος,²
Γ. Σακελλαρίου,^{3†} Θ. Καράβατος,¹ Κ. Φωκάς²

¹Α' Ψυχιατρική Κλινική, ²Β' Ψυχιατρική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη,
³Νεφρολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη

Ψυχιατρική 2007, 18:168–172

Το λίθιο αποτελεί, στην εποχή της επιστημονικά τεκμηριωμένης Ψυχιατρικής, μια αποτελεσματική και ταυτοχρόνως οικονομική θεραπεία της διπολικής διαταραχής, παρά την ύπαρξη άλλων εναλλακτικών θεραπειών (αντιεπιληπτικά, άτυπα αντιψυχωσικά). Κατά τη χορήγησή του, όμως, απαιτείται η εξασφάλιση της συνεργασίας του ασθενούς για την παρακολούθηση των επιπέδων του φαρμάκου στο αίμα αλλά και για τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο της θυρεοειδικής και νεφρικής λειτουργίας. Όσον αφορά στη λειτουργία των νεφρών, το λίθιο μπορεί να προκαλέσει μείωση της νεφρικής συμπεκνωτικής ικανότητας με αποτέλεσμα πολυουρία, αύξηση των επιπέδων κρεατινίνης και σπανιότατα νεφρική ανεπάρκεια. Στη συγκεκριμένη εργασία παρουσιάζουμε την περίπτωση ενός ασθενούς με διπολική διαταραχή, ο οποίος ανέπτυξε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια προτελικού σταδίου ύστερα από συνεχή 25ετή λήψη λιθίου.

Λέξεις ευρετηρίου: Λίθιο, νεφρική δυσλειτουργία, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, διπολική διαταραχή.

Εισαγωγή

Το λίθιο, 55 περίπου χρόνια μετά την πρώτη του χορήγηση στην αντιμετώπιση της μανίας από τον Cade¹ και 50 χρόνια από την πρώτη του ελεγχόμενη με placebo κλινική μελέτη των Schou et al,² παραμένει μια αποτελεσματική και ταυτοχρόνως οικονομική θεραπεία της διπολικής διαταραχής, παρά την ύπαρξη άλλων εναλλακτικών θεραπειών (αντιεπιληπτικά, άτυπα αντιψυχωσικά).³ Αν και στο παρελθόν είχαν διατυπωθεί ενστάσεις για την ποιότητα των επιστημονικών δεδομένων που υποστηρίζουν τη χρήση του λιθίου,⁴ τα σύγχρονα δεδομένα δείχνουν πως είναι αποτελεσματικό στην αντιμετώπιση της οξείας μανίας, της διπολικής κατάθλιψης, αλλά και στην προφυλακτική θεραπεία της διπολικής διαταραχής.³ Ως αποτέλεσμα, το λίθιο συμπεριλαμβάνεται μεταξύ των φαρμάκων πρώτης εκλογής στη θεραπεία της διπολικής διαταραχής στις διάφορες θεραπευτικές κατευθυντήριες οδηγίες.⁵ Συγκεκριμένες, πάντως, διαγνωστικές κατηγορίες (μικτά επεισόδια, διπολική διαταραχή με ταχέως εναλλασσόμενες φάσεις, συννοσηρότητα με κατάχρηση αλκοόλ ή άλλων ουσιών, ύπαρξη νευρολογικών ανωμαλιών) όντως παρουσιάζουν ανεπαρκή απάντηση στο λίθιο.⁶ Επίσης, αν και γενικά ελαττώνει τον κίνδυνο υποτροπής των ασθενών με διπολική διαταραχή, ο προστατευτικός του ρόλος είναι πιο σαφής για τα μανιακά παρά για τα καταθλιπτικά επεισόδια.^{7,8} Ένα από τα σημαντικότερα πλεονεκτήματα της θεραπείας με λίθιο είναι η μείωση του κινδύνου αυτοκτονίας των ασθενών με διπολική διαταραχή,^{9,10} και μάλιστα ανεξάρτητα από τις θυμοσταθεροποιητικές του ιδιότητες.¹⁰

Περίπου 25–50% των ασθενών που λαμβάνουν λίθιο διακόπτουν ή ελαττώνουν τη δόση του φαρμάκου λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλεί¹² και κυρίως λόγω της αύξησης βάρους και της μείωσης της νοητικής ικανότητας,¹³ συγκεκριμένα της μνήμης.¹⁴ Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η νευροτοξικότητα, σχετιζόμενη και με αυξημένα επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα, η υπερβολική δίψα και η πολουρία, ο τρόμος, η ναυτία και η διάρροια, ενώ η μακροχρόνια λήψη του λιθίου προκαλεί θυρεοειδική και νεφρική δυσλειτουργία.^{3,15}

Η πολουρία, συμπεριλαμβανομένης και της νυχτουρίας, εμφανίζεται στο 50% των ασθενών που λαμβάνουν λίθιο, ενώ ποσοστό 20% αποβάλλουν περισσότερα από 3 L ούρων το 24ωρο.¹⁶ Η προκαλούμενη από το λίθιο πολουρία φαίνεται ότι οφείλεται στη βλαπτική δράση του στη συμπυκνωτική ικανότητα των νεφρών¹⁷ και η θεραπεία με λίθιο

αποτελεί την κυριότερη αιτία νεφρογενούς άποιου διαβήτη.¹⁸ Στο 5–10%, η μειωμένη νεφρική συμπυκνωτική ικανότητα είναι μόνο μερικώς ή καθόλου αντιστρεπτή μετά τη διακοπή της θεραπείας.¹⁶ Το λίθιο φαίνεται να αναστέλλει την ενεργοποίηση της αδενυλικής κυκλάσης, που επιφέρει η αντιδιουρητική ορμόνη, προκαλώντας μείωση του σχηματισμού του δεύτερου μηνύτορα, της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης, στα κύτταρα των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων.¹⁹ Οι Turan et al υποστήριξαν ότι η μειωμένη συμπύκνωση των ούρων σε ορισμένους ασθενείς που λαμβάνουν λίθιο μπορεί να οφείλεται σε καταστολή της απελευθέρωσης της αντιδιουρητικής ορμόνης από τον υποθάλαμο.²⁰ Υπάρχουν όμως και έρευνες που δεν βρήκαν μείωση της νεφρικής συμπυκνωτικής ικανότητας σε ασθενείς που ελάμβαναν λίθιο.^{21,22}

Παλαιότερες ανασκοπήσεις, που αφορούσαν στην –πέραν της συμπύκνωσης των ούρων– επίδραση του λιθίου στη νεφρική λειτουργία, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι δεν οδηγούσε σε αλλαγές του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης ή σε νεφρική ανεπάρκεια.^{23,24} Οι περισσότερες μετέπειτα έρευνες^{21,22,25,26} επιβεβαίωσαν τα ανωτέρω συμπεράσματα, αν και δεν έλειψαν και κάποιες που ανέφεραν μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης σε ασθενείς που ελάμβαναν λίθιο, σε ποσοστά από 10–21%.^{27,28} Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με νεφρική δυσλειτουργία σε ασθενείς υπό αγωγή με λίθιο είναι η τοξίκωση από λίθιο, οι υψηλές δόσεις και τα αυξημένα επίπεδα του λιθίου στο πλάσμα, η συγχορήγηση άλλων φαρμάκων, η ύπαρξη κάποιας χρονίας σωματικής νόσου και, τέλος, η ηλικία, παρά αυτή καθαυτή η μακροχρόνια έκθεση στο φάρμακο.¹⁶ Η μη φυσιολογική συμπυκνωτική ικανότητα των νεφρών λόγω της λήψης λιθίου δεν αποτελεί προβλεπτικό παράγοντα μελλοντικής αύξησης των επιπέδων κρεατινίνης.^{13,29} Έχουν, πάντως, αναφερθεί περιστατικά νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς χωρίς την ύπαρξη άλλου επιβαρυντικού παράγοντα για τους νεφρούς εκτός από τη λήψη του λιθίου.^{13,21,29,30}

Στην παρούσα εργασία παρουσιάζεται ένας ασθενής με διπολική διαταραχή, ο οποίος ανέπτυξε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια μετά από μακροχρόνια θεραπεία με λίθιο.

Παρουσίαση περιπτώσεως

Ασθενής, 51 ετών, με διάγνωση «διπολική διαταραχή-I», προσήλθε στην Κλινική μας εκούσια και ζήτησε να εισαχθεί λόγω απροσδιόριστης υποκειμενικής δυσφορίας. Η έναρξη της διπολικής διαταραχής προσ-

διορίζεται προ 25ετίας, οπότε ο ασθενής είχε τεθεί σε φαρμακευτική αγωγή με λίθιο και αλοπεριδόλη. Έκτοτε, είχε επανειλημμένες νοσηλείες, η τελευταία των οποίων έγινε το 1998. Μετά την τελευταία έξοδο, την εξωνοσοκομειακή του φροντίδα ανέλαβαν μη ψυχιατρικές υπηρεσίες του τόπου διαμονής του. Ο ασθενής δεν επέδειξε την απαιτούμενη συνεργασία για κλινική παρακολούθηση και εργαστηριακό έλεγχο και περιορίστηκε μόνο στη λήψη της φαρμακευτικής του αγωγής.

Κατά την πρώτη συνέντευξη με τον ασθενή, η επικοινωνία ήταν δυσχερής και τέθηκε η υποψία οργανικής βλάβης. Ο ασθενής ήταν ψυχοκινητικά ήρεμος, συνεργάσιμος, με παραμελημένη εμφάνιση, προσανατολισμένος ως προς το χώρο, τα πρόσωπα και τον εαυτό, όχι όμως και ως προς το χρόνο. Δεν υπήρχαν εμφανείς διαταραχές της σκέψης ή της αντίληψης και οι πληροφορίες που έδινε δεν μπορούσαν να διασταυρωθούν λόγω φτωχού συγγενικού περιβάλλοντος. Το συναίσθημά του ήταν ρηχό, με απρόσφορα ανόητα γέλια. Οι ανώτερες γνωστικές λειτουργίες του (μνήμη, κρίση, αφαιρετική ικανότητα, προσοχή και συγκέντρωση) υπολείπονταν (Mini Mental State Examination, MMSE: 15). Ελάμβανε ανθρακικό λίθιο 1200 mg/24ωρο, αλοπεριδόλη 15 mg/24ωρο και βιπεριδίνη 3 mg/24ωρο. Τέλος, όταν ρωτήθηκε σχετικά, δεν ανέφερε πολυουρία ή πολυδιψία αλλά νυχτερινή ενούρηση, γεγονός που δεν μπορούσε να αξιολογηθεί γιατί χρονολογείτο από την παιδική του ηλικία.

Από τον πρώτο εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκαν αυξημένα επίπεδα λιθίου στο αίμα (2,32 mmol/L) και αυξημένη τιμή κρεατινίνης ορού (2,26 mg/dL, φυσιολογικές τιμές: 0,6–1,3 mg/dL), ενώ η θυρεοειδική λειτουργία και το ηλεκτροκαρδιογράφημα ήταν φυσιολογικά. Εκτός από ελαφρά διεύρυνση των σχισμών και των αυλάκων, η αξονική τομογραφία εγκεφάλου ήταν φυσιολογική. Μετά τη λήψη των πρώτων εργαστηριακών εξετάσεων η χορήγηση λιθίου μειώθηκε σταδιακά μέχρι την πλήρη διακοπή της και το λίθιο αντικαταστάθηκε από βαλπροϊκό νάτριο, 15 μέρες μετά την εισαγωγή. Στο ίδιο χρονικό διάστημα διακόπηκε η χορήγηση της αλοπεριδόλης και της βιπεριδίνης και προστέθηκαν 30 mg/24ωρο ολανζαπίνης. Οι τιμές της κρεατινίνης παρέμειναν στα ίδια περίπου επίπεδα καθόλη τη διάρκεια νοσηλείας (80 μέρες), ενώ μετά τις πρώτες 30 μέρες παρουσιάστηκαν οριακή υπερνατρίαμία (148 mmol/L, φυσιολογικές τιμές: 135–145 mmol/L) και αξιοσημείωτη υπερκαλιαιμία (5,8 mmol/L, φυσιολογικές τιμές: 3,5–4,5 mmol/L), που αντιμετωπίστηκαν με διαιτητικά μέ-

σα. Το υπερηχογράφημα νεφρών έδειξε αύξηση της ηχογένειας αυτών αμφοτερόπλευρα, με φυσιολογικό πάχος του φλοιού και μείωση της επιμήκους διαμέτρου (δεξιός νεφρός: 92 mm, αριστερός νεφρός: 91 mm, φυσιολογικό μέγεθος: 110–120 mm). Μετά από συλλογή ούρων 24ώρου διαπιστώθηκε χαμηλή τιμή κάθαρσης κρεατινίνης (16,15 mL/min) και τέθηκε οριστικά η διάγνωση της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας προτελικού σταδίου επί εδάφους χρόνιας λήψης λιθίου (φυσιολογικές τιμές κάθαρσης κρεατινίνης: 97–137 mL/min).

Ο ασθενής έλαβε εξιτήριο έχοντας αξιοσημείωτη βελτίωση στις ανώτερες γνωστικές λειτουργίες του (MMSE: 28) συγκριτικά με την εισαγωγή του και λαμβάνοντας ολανζαπίνη 30 mg/24ωρο, βαλπροϊκό 2000 mg/24ωρο και κλοναζεπάμη 2 mg/24ωρο.

Συζήτηση

Ο ασθενής που περιγράφηκε παρουσίασε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια μετά από 25 χρόνια λήψης λιθίου. Στο συγκεκριμένο ασθενή δεν βρέθηκε κάποιος άλλος παράγοντας, εκτός της χρόνιας λήψης λιθίου, που θα μπορούσε να εξηγήσει τη νεφρική βλάβη. Υπάρχουν, βέβαια, και περιπτώσεις εμφάνισης χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας σε κατά τα άλλα υγιή άτομα χωρίς τελικά να ανευρίσκεται κάποιος επιβαρυντικός παράγοντας, όπως σωματική νόσος ή λήψη κάποιου φαρμάκου με γνωστή βλαπτική δράση στους νεφρούς. Συνεπώς, έχει υποστηριχθεί ότι ίσως και οι ασθενείς που λαμβάνουν λίθιο και αναπτύσσουν νεφρική ανεπάρκεια ανήκουν σε αυτή την κατηγορία και ότι αυτό καθαυτό το λίθιο δεν εμπλέκεται στην ανάπτυξη της νεφρικής βλάβης.²⁹ Πρακτικά, πάντως, η αύξηση της κρεατινίνης στα 1,6 mg/dL ή και περισσότερο δεν αποτελεί λόγο αυτόματης διακοπής της θεραπείας με λίθιο. Σε ασθενείς που λαμβάνουν το φάρμακο απαιτείται παρακολούθηση των επιπέδων της κρεατινίνης ορού κάθε 6 μήνες και μόνο αν τα επίπεδά της αυξηθούν πολύ περισσότερο από τα παραπάνω αναφερόμενα όρια καθίσταται αναγκαία η διακοπή του φαρμάκου.³⁰ Στον προαναφερθέντα ασθενή, λόγω της πλημμελούς ψυχιατρικής παρακολούθησής του, τα επίπεδα κρεατινίνης ορού δεν είχαν ελεγχθεί για 7 χρόνια περίπου, με αποτέλεσμα να μην έχει διακοπεί εγκαίρως το λίθιο. Πάντως, η μη φυσιολογική συμπυκνωτική ικανότητα των νεφρών λόγω της λήψης λιθίου δεν αποτελεί προβλεπτικό παράγοντα μελλοντικής αύξησης των επιπέδων κρεατινίνης.^{13,29}

Το λίθιο αποτελεί, στην εποχή της επιστημονικά τεκμηριωμένης Ψυχιατρικής, φάρμακο πρώτης εκλο-

γής στην αντιμετώπιση της οξείας μανίας, της διπολικής κατάθλιψης, αλλά και των υποτροπών, ιδίως των μανιακών επεισοδίων.^{3,8} Για την καλύτερη αντιμετώπιση της διπολικής κατάθλιψης και των υποτροπών των καταθλιπτικών επεισοδίων σε ασθενείς όπου αυτό δεν επιτυγχάνεται με μονοθεραπεία λιθίου, ίσως χρειάζεται και η προσθήκη άλλου φαρμάκου, όπως της λαμοτριγίνης. Κάτι τέτοιο, όμως, ισχύει και για άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της διπολικής διαταραχής, όπως της καρβαμαζεπίνης και του βαλπροϊκού.³¹ Στο πλαίσιο αυτό γίνεται προσπάθεια να προσδιοριστούν και άλλα χαρακτηριστικά της διπολικής διαταραχής, κυρίως κλινικά ή από το ιστορικό, που εκ προοιμίου θα επέτρεπαν την ασφαλή επιλογή του λιθίου στην προφυλακτική αγωγή της νόσου.³²

Στη θεραπεία με λίθιο, μεγάλη σημασία έχει η εξασφάλιση συνεργασίας με τον ασθενή για την παρακολούθηση των επιπέδων του φαρμάκου στο αίμα αλλά και για τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο της θυρεοειδικής και νεφρικής λειτουργίας, κάθε 2–3 μή-

νες για τους πρώτους 6 μήνες και στη συνέχεια ανά 6–12 μήνες ή όποτε υπάρχει κλινική ένδειξη.³³ Τα θεραπευτικά επίπεδα λιθίου στο αίμα για την πρόληψη της υποτροπής μπορεί να είναι και χαμηλότερα από 0,8 mmol/L, καθώς δεν βρέθηκε διαφορά στη συχνότητα των υποτροπών σε ασθενείς με επίπεδα λιθίου 0,5–0,8 mmol/L, σε σύγκριση με αυτούς με επίπεδα 0,8–1,0 mmol/L, μετά από παρακολούθηση δύο ετών. Φαίνεται, λοιπόν, ότι η καλύτερα ανεκτή³⁴ για τον ασθενή δόση λιθίου είναι και η καλύτερη θεραπευτική δόση γι' αυτόν.⁷ Η εμφάνιση προβλημάτων στη νεφρική λειτουργία, με τη μορφή της μειωμένης νεφρικής συμπεκνωτικής ικανότητας που δεν ανταποκρίνεται στη μείωση της δόσης του λιθίου και της αύξησης των επιπέδων κρεατινίνης ορού >1,6 mg/dL, αλλά και προβλημάτων στη θυρεοειδική λειτουργία, με τη μορφή του υποθυρεοειδισμού, απαιτεί τη συνεργασία του ψυχιάτρου με κάποιον ειδικό γιατρό, νεφρολόγο ή ενδοκρινολόγο, για την αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου και την απόφαση διακοπής ή συνέχισης της θεραπείας με λίθιο.

Chronic renal insufficiency after long term lithium treatment

V.P. Bozikas,¹ T. Xafenias,² C. Andreou,¹ E. Manou,³
G. Garyfallos,² G. Sakellariou,^{3†} T. Karavatos,¹ K. Fokas²

¹1st Department of Psychiatry, ²2nd Department of Psychiatry, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece, ³Nephrology Department, "Papageorgiou" General Hospital, Thessaloniki, Greece

Psychiatriki 2007, 18:168–172

Lithium is, in the era of evidence-based psychiatry, an efficacious and, simultaneously, cost-effective treatment for bipolar disorder, despite the existence of alternative mood-stabilizers (antiepileptics, atypical antipsychotics). A prerequisite for lithium administration in patients with bipolar disorder is the patient's cooperation, in order to ensure monitoring of drug plasma levels as well as thyroid and renal function. Lithium-related renal complications include impairment in renal concentrating ability resulting in polyuria, increase of plasma creatinine levels and, more rarely, renal insufficiency. In this paper we present the case of a patient with bipolar disorder, who developed chronic renal insufficiency after 25 years of treatment with lithium.

Key words: Lithium, renal dysfunction, chronic renal insufficiency, bipolar disorder.

Βιβλιογραφία

- Cade J. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Austr* 1949, 3:349–352
- Schou M, Juul-Nielsen N, Stomgren R et al. The treatment of manic psychosis by the administration of lithium salts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1954:250–260
- Freeman MP, Wiegand C, Gelenberg AJ. Lithium. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB (eds) *Textbook of psychopharmacology*. 3rd ed. American Psychiatric Publ, Washington, DC, 2004:547–565
- Moncrieff J. Lithium: Evidence reconsidered. *Br J Psychiatry* 1997, 171:113–119
- Fountoulakis KN, Vieta E, Sanchez-Moreno J et al. Treatment guidelines for bipolar disorder: A critical review. *J Affect Disord* 2005, 86:1–10
- Gershon S, Soares JC. Current therapeutic profile of lithium. *Arch Gen Psychiatry* 1997, 54:16–20
- Goodwin GM, Geddes JR. Latest maintenance data on lithium in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003, 13: S51–S55
- Geddes JR, Burgess S, Hawton K et al. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004, 161:217–222
- Brodersen A, Licht RW, Vestergaard P et al. Sixteen-year mortality in patients with affective disorder commenced on lithium. *Br J Psychiatry* 2000, 176:429–433
- Ahrens B, Muller-Oerlinghausen B. Does lithium exert an independent antisuicidal effect? *Pharmacopsychiatry* 2001, 34:132–136
- Kessing LV, Sondergard L, Kvist K et al. Suicide risk in patients treated with lithium. *Arch Gen Psychiatry* 2005, 62:860–866
- Dubovsky SL, Buzan RD. Novel alternatives and supplements to lithium and anticonvulsants for bipolar affective disorder. *J Clin Psychiatry* 1997, 58:224–242
- Gitlin MJ, Altshuler LL. Unanswered questions, unknown future for one of our oldest medications. *Arch Gen Psychiatry* 1997, 54:21–23
- Christodoulou GN, Kokkevi A, Lykouras EP et al. Effects of lithium on memory. *Am J Psychiatry* 1981, 138:847–848
- Christodoulou GN, Siafakas A, Rinieris PM. Side-effects of lithium. *Acta Psychiatr Belg* 1997, 77:260–266
- Johnson G. Lithium – Early development, toxicity, and renal function. *Neuropsychopharmacology* 1998, 19:200–205
- Coşkunol H, Vahip S, Mees ED et al. Renal side-effects of long-term lithium treatment. *J Affect Disord* 1997, 43:5–10
- Garofeanu CG, Weir M, Rosas-Arellano MP et al. Causes of reversible nephrogenic diabetes insipidus: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2005, 45:626–637
- Hyman S, Arana GW, Rosenbaum JF. *Handbook of psychiatric drug therapy*. 3rd ed. Little, Brown, Boston, 1995
- Turan T, Eşel E, Tokgöz B et al. Effects of short- and long-term treatment on kidney functioning in patients with bipolar mood disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002, 26:561–565
- Hetmar O, Povlsen JU, Laderorged J et al. Lithium: Long-term effects on the kidney. A prospective follow-up study in ten years after kidney biopsy. *Br J Psychiatry* 1991, 158:53–58
- Povlsen JU, Hetmar O, Laderorged J et al. Kidney functioning during lithium treatment: A prospective study of patients treated with lithium for up to ten years. *Acta Psychiatr Scand* 1992, 85:56–60
- Schou M. Effects of long-term lithium treatment on kidney function: An overview. *J Psychiatr Res* 1988, 22:287–296
- Waller DG, Edwards JG. Lithium and the kidney: An update. *Psychol Med* 1989, 19:825–831
- Kehoe R. A cross-sectional study of glomerular function in 740 unselected lithium patients. *Acta Psychiatr Scand* 1994, 89:68–71
- Kallner G, Patterson U. Renal, thyroid, and parathyroid function during lithium treatment: Laboratory tests in 207 people treated for 1–30 years. *Acta Psychiatr Scand* 1995, 91:46–51
- Bendz H, Aurell M, Balldin J et al. 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
- Walker R, Burrows G, Schweitzer I et al. Renal function after 20 years of lithium therapy. Paper presented at the Congress CINP, Melbourne, 1996
- Schou M. Forty years of lithium treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1997, 54:9–13
- Gitlin MJ. Lithium-induced renal insufficiency. *J Clin Psychopharmacol* 1993, 13:276–279
- Keck PE, McElroy SL. Treatment of bipolar disorder. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB (eds) *Textbook of psychopharmacology*. 3rd ed. American Psychiatric Publ, Washington, DC, 2004:865–883
- Καράβατος Θ. Τα άλατα λιθίου στην Ψυχιατρική: Παρελθόν, παρόν και μέλλον. *Ψυχιατρική* 2001, 12:193–201
- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2002, 159(Suppl):1–50
- Vestergaard P, Licht RW, Brodersen A 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* 1998, 98:310–315

Αλληλογραφία: Β. Μποζίκας, Ιατρού Μάγγου 19, 581 00 Γιαννιτσά,
Τηλ.: 2310-64 72 24, Fax: 2310-65 59 41,
e-mail: vbpozikas@oneway.gr