

616.895.4-084:546.34

NAŠE ZKUŠENOSTI S LITIOPROFYLAXÍ DEPRESÍVNÍCH STAVŮ

Pplk. MUDr. Stanislav MORÁVEK, plk. MUDr. Petr KREKULE, CSc.
Psychiatrické oddělení Ústřední vojenské nemocnice, Praha
(náčelník: plk. MUDr. P. Krekule, CSc.)

Úvod

Nálada jako součást lidského vědomí odráží přímo i zprostředkovaně dynamiku interakce organismu s okolím i stav jeho vlastních funkcí; je fyziologickým indikátorem úrovně stability, homeostázy v uvede-
ných oblastech, sama ji však také zpětně ovlivňuje.

Symptomy poruchy nálady jsou součástí projevů naprosté většiny nemocí, v řadě případů se objevují jako nejčasnější, ale i jako vedoucí. V okruhu dušev-
ních nemocí a poruch pak představují v komplexech samostatných syndromů významnou část nozologick-
kých jednotek.

Pokud u symptomatických a psychogenních afek-
tivních poruch vzhledem ke známé etiologii poměrně
spolehlivě ovládáme i kauzalitu možných preventiv-
ních opatření, u skupiny endogenních afektivních
psychóz jsou naše možnosti v tomto směru omezené.

Podle celostátních statistik představuje incidence
afektivních psychóz (maniodepresivní psychóza, smí-
šené psychózy, endoreaktivní deprese) asi 1/3 inci-
dence všech psychotických onemocnění dospělého
věku (30), výskyt v celé populaci se uvádí od 0,4 %
do 1 % (18). Podobné údaje zjišťujeme i v praxi vo-
jenské psychiatrie. Chronický průběh těchto onemoc-
nění a pravidelné exacerbace akutních fází přitom
představují i závažný společenský problém, omezují
osobní i společenský život nemocného a nezdědka ho
invalidizují.

I přesto, že dosud není spolehlivě a v žádném pří-
padě jednoznačně objasněna etiologie endogenních
afektivních psychóz (9), máme zde k dispozici nejen
široké spektrum účinných terapeutických prostředků,
ale i možnost profylaxe, která omezuje invalidizaci
nemocných a umožňuje jim bez většího omezení plnit
všechny dosavadní sociální funkce profesionálního
i osobního života. Tuto profylaxi představuje léčení
solemi litia, prvku, který byl znám již předrenesan-
čnímu lékaři Paracelsovi. Vlastní použití litia v medicíně
se datuje do poloviny minulého století, v roce 1838 je
dokumentováno léčení konkrementů močového
traktu „alkalickými solemi“, zkušenosti v této oblasti
publikuje v roce 1841 A. Lipowitz. A. Ure používá

v roce 1844 litia při léčbě revmatismu, A. Garrod
v roce 1859 u dny (1). Pro vysokou toxicitu terapeu-
tických dávek se však v těchto indikacích litium ne-
osvědčilo.

V psychiatrické indikaci použil úspěšně litium bro-
midu poprvé v roce 1871 W. Hammond u akutní má-
nie a melancholie, v prevenci periodické deprese
v roce 1886 C. Lang, jako antidepresiva F. Lang lit-
hiumcarbonica v roce 1894 (1).

Praktické využití solí litia však bylo vázáno na mož-
nost monitorování hladin v séru a na bližší poznávání
jeho farmakokinetiky. J. Cade pak v roce 1949 jako
první uvádí rozsáhlejší klinické zkušenosti terapie
mánie a deprese litiem. Zasluky o zavedení litia jako
„tymoprofylaktika“ v obecné praxi mají především
dánští psychiatři M. Schou a P. Baastrup, kteří v roce
1967 publikovali výsledky dlouhodobých klinických
sledování ověřujících tento účinek (3). Až do dnešní
doby je pak litium trvalou součástí psychofarmakolo-
gického armamentaria a litioprofylaxe předmětem
výrazného zájmu výzkumu v psychiatrii. Podle eko-
nomických rozborů zdravotnictví USA bylo za 10 let
ušetřeno díky litioprofylaxi 10 miliard dolarů při lé-
čení maniodepresivní psychózy (21).

Do praxe psychiatrického oddělení Ústřední vojen-
ské nemocnice byla terapie solemi litia zavedena sou-
běžně s praxí Státní zdravotní správy. V profylaxi
afektivních psychóz jsou litiové preparáty rutinně vy-
užívány od roku 1973. Naše sdělení shrnuje zkuše-
nosti z třináctiletého provádění litioprofylaxe.

Materiál a metodika

Profylaktické podávání litia indikujeme u nemoc-
ných, u kterých byla spolehlivě prokázána některá
z forem afektivní nebo smíšené psychózy s výrazným
podílem depresivní symptomatiky, tj. periodická en-
dogenní deprese, bipolární forma maniodepresivní

psychózy nebo schizoafektivní psychóza – depresivní typ s periodickým průběhem. Diagnostický závěr je stanovován výhradně při hospitalizaci, obligatorní je podrobné psychologické vyšetření. Výsledky podrobného biochemického a interního vyšetření zaměřeného především na kardiovaskulární a ledvinové ce spolu s výsledky neurologického vyšetření jsou jednou z limitujících podmínek zahájení litioprofylaxe. Sledujeme tělesnou hmotnost, krevní tlak, pulsovou frekvenci, sedimentaci erytrocytů, krevní obraz, jaterní testy a hodnoty transamináz, hladiny minerálů v séru a v moči, clearance kreatininu a litia, Addisův sediment, koncentrační pokus, fakultativně EEG. Oddělením klinické biochemie byly stanoveny následující hranice referenčních hodnot biochemických vyšetření: clearance litia 0,23–0,45 ml/s, clearance kreatininu víc než 1,34 ml/s, S kreatinin 44–124 mikromol/l, U kreatinin 8,8–15 mmol/l. Za optimální poměr clearance litia a clearance kreatininu před zahájením profylaxe litiem považujeme hodnoty v rozmezí 0,12–0,25.

Litioprofylaxi nezahajujeme u nemocných se známami poruchy ledvinových funkcí, u nemocných kardiálně dekompenzovaných a u nemocných s paroxysmální diatézou (známkami záchvatové pohotovosti na EEG).

Nemocným podáváme preparát Lithium carbonicum Spofa nebo retardovanou formou Contemol Spofa. Přípravek Lithium carbonicum Spofa v tabletách po 300 mg podáváme zpočátku v dávce 900 mg denně, tj. 3 × 1 tabletu denně, přípravek Contemol Spofa v tabletách po 500 mg v dávce 1000 mg denně, obvykle 2 tablety ráno nebo 1 tabletu ráno a 1 tabletu večer. Další dávkování upravujeme podle výsledků kontroly hladiny litia v krevním séru po týdnů a po měsíci medikace. Další kontroly hladiny litia v krevním séru provádíme jednou za měsíc, později v intervalech 2–3 měsíců.

K odběru krve ke kontrolnímu vyšetření litémie přicházejí nemocní ráno na lačno vždy pevně stanovený den v měsíci. Po odběru krve je provedeno kon-

trolní psychiatrické vyšetření lékařem, který litioprofylaxi zajišťuje trvale a který se zaměřuje na sledování dynamiky stavu pacientů. Zároveň je vyšetření cíleno na zjištění možných vedlejších účinků užívání litia (dotazujeme se na případný výskyt průjemové stolice, anorexie, tlaku v epigastriu, přibírání na hmotnosti, žízeň, častého močení, zvýšeného slinění, nauzey, zvracení, hrubého tremoru horních a dolních končetin, fascikulace ve svazech, poruchy rovnováhy, ponáhavé dyspnoe, kožních eflorescencí, vypadávání vlasů, malátnosti, únavy, slabosti, citlivosti na chlad, výskyt pretibiálních edémů, zhrubnutí kůže).

Každý šestý měsíc v trvání léčby je biochemicky zjišťována koncentrace kreatininu v séru a podle potřeby jsou indikována i jiná vyšetření. Potřebné změny v dávkování přípravků zajišťujeme při kontrolním vyšetření, v případě nutnosti informujeme nemocného písemně.

Výsledky

Od roku 1973 byla na psychiatrickém oddělení ÚVN zahájena profylaktická léčba litiem celkem u 30 nemocných, z toho 24 mužů a 6 žen, s dg. periodická endogenní deprese (MSK 296.1) v 15 případech, cirkulární forma maniodepresivní psychózy (MSK 296.5) u 13 nemocných a schizoafektivní psychózy (MSK 295.7) ve 2 případech. Z tohoto počtu 7 nemocných pokračuje v litioprofylaxi v příslušném OÚNZ, ve 2 případech byla léčba přerušena pro komplikace (poruchy potence), v 1 případě pro neefektivnost léčby, v 1 případě došlo k suicidii pacienta (mimo fázi onemocnění) a konečně 19 nemocných je nadále sledováno při litioprofylaxi na psychiatrickém oddělení ÚVN (tabulka 1).

Vedlejší příznaky léčby litiem jsme zaznamenali u 50 % nemocných (tabulka 2, 2a). V žádném případě se nejednalo o komplikace vážné, které by samy o sobě indikovaly přerušeni léčby; tato byla ukončena pouze u 2 případů poruch potence.

Tab. 1

Počet profylakticky léčených litiem

Dg.	Zahájena litioprofylaxe			Litioprofylaxe trvá						Litioprofylaxe ukončena			
	M	Ž	celkem	v ÚVN			v OÚNZ			úmrtí	vedl. příz.	bez efektu	celkem
				M	Ž	celkem	M	Ž	celkem	M	M	M	M
296.1	10	3	13	7	2	9	3	1	4				
296.5	12	3	15	8	2	10	2	1	3		2		2
295.7	2	/	2	/	/	/				1		1	2
Celkem	24	6	30	13	4	19	7	/	7	1	2	1	4

Spolehlivost profylaxe prokazuje výskyt exacerbace projevů choroby při přerušení litioterapie. V našem souboru celkem 4 nemocní svévolně přerušili užívání litia, vždy v témže roce byla zaznamenána nová ataka onemocnění.

Při pokračující litioprofylaxi jsme zaznamenali exacerbaci onemocnění ve 4 případech, 2krát ve skupině bipolárních maniodepresivit, 2krát u schizoafektivních psychóz (tabulka 3).

Tab. 2

Vedlejší příznaky po zahájení litioprofylaxe

Dg.	Celkem léčení	Vedlejší příznaky		Celkem
		přechodné	trvalé	
296.1	15	1	5	6
296.7	13	2	7	9
295.7	2	–	–	–
Celkem	30	3 (10 %)	12 (70 %)	15 (50%)

Tab. 2a

Vedlejší příznaky litioprofylaxe

	Trvalé	Přechodné	Celkem
Neurotoxické příznaky (tremor prstů)	6		6
Kožní projevy (akné, exacerbace psoriázy)	/	2	2
Zvýšení hmotnosti	3		3
Změny EKG-oploštění T ve V5–V6	1	1	2
Poruchy potence	2	/	2
Celkem	12	3	15

Tab. 3

Litioprofylaxe v ÚVN – průběh a výsledky

Dg.	Celkem	Trvalá remise	Ataka choroby při spontánním přerušení léčby	Ataka bez přerušení léčby
296.1	9	6	3	/
296.5	10	7	1	2
295.7	2	/	/	2
Celkem	21	15	4	4

Litioprofylaxe byla zahájena v průměru 8 let (od 1 roku do 22 let) od zjištění první ataky onemocnění, kdy bylo pacientům ve věkovém průměru 34 let (od 21 do 59 let), nyní v průměru 42 let (od 27 do 74 let). Počet atak do zahájení litioprofylaxe byl od 1 do 10. Dosavadní trvání litioprofylaxe v průměru 7 let (od 2 do 15 let).

Žádnému nemocnému nebyl přiznán pro léčené onemocnění plný invalidní důchod, 2 nemocní pobírají částečný invalidní důchod, 2 jsou již ve starobním důchodu.

Diskuse

Při indikaci jakékoliv farmakologické profylaxe řešíme komplex úzce odborných, etických i ekonomických otázek, zvažujeme přínos předpokládaného efektu pro nemocného a pro společnost vzhledem k riziku vedlejších účinků podávaného preparátu. Podstatný je především časový faktor, délka nutného opatření podle charakteru vývoje léčené choroby. Deprese jako příznak endogenní psychózy předpokládá léčbu, profylaxi trvalou, doživotní. Na jedné straně chráníme nemocného před dlouhodobým, několikaměsíčním vyřazením z normálního života (osobního, profesionálního), na straně druhé ho zatěžujeme trvalým užíváním farmaka, které může a také často vyvolává jiné poruchy zdraví svými vedlejšími účinky.

Litium je nejrozšířenějším profylaktikem u maniodepresivní psychózy (2, 3, 4, 15, 19, 20); v této indikaci je doporučováno i u schizoafektivní psychózy s periodickým průběhem (7, 14), určitý profylaktický efekt je uváděn i u schizofrenií (7) a doporučuje se jeho podávání jako prevence manických recidiv (24).

Naše zkušenosti potvrzují názory na význam vztahu míry afektivního podkladu psychózy k výslednému efektu litioprofylaxe, jak je například uvádí Koufen (16). Nepozorovali jsme však, že by prognóza onemocnění při litioprofylaxi ovlivňovala forma maniodepresivní (MD) psychózy z hlediska uni- či bipolarity tak, jak to při srovnávání s účinností profylaktického užívání antidepresiv popisuje řada autorů (2, 13, 14, 20, 24). Nemocní našeho souboru nebyli při profylaxi antidepresivy nikdy v dobré remisi onemocnění.

Prevence komplikací litioterapie a omezení vedlejších účinků podávání litia jsou do značné míry závislé na terapeutickém rozmezí litémie. Do r. 1983 jsme jako optimální akceptovali doporučení intervalu 0,8–1,2 mval/l séra, které bylo nutno kontrolovat nejméně jedenkrát měsíčně (5). V souladu s novějšími výzkumy jako zcela postačující udržujeme toto rozmezí v intervalu 0,5–0,7 mval/l séra (1, 11, 23) a kontroly přizpůsobujeme intraindividuálnímu kolísání hladin litémií tak, jak jsme popsali výše.

U nemocných našeho souboru bylo nutno přerušit litioprofylaxi pro vedlejší účinky podávaného preparátu pouze ve dvou případech, kdy se u mladých mužů (27 a 33 let věku) projevovaly funkční sexuální potíže, omezující výrazně jejich společenský život. Charakter a intenzita dalších vedlejších příznaků, které jsme zaznamenali celkem u 50 % nemocných, odpovídají literárním údajům (22, 23, 25) a v žádném případě podstatněji nenarušily výkonnost nebo pracovní schopnost postižených, kterým nebylo nutno ani dávku podávaného léku snížit. Litioprofylaxi jsme

nepřerušili ani v případě, kdy jeden z našich pacientů před 3 roky onemocněl infarktem myokardu (jeho elektrokardiogram předtím nevykazoval žádné patologické odchylky).

Nefrotoxická litia v terapeutických koncentracích je malá, klinické zkušenosti vyvracejí původní předpoklady o pravděpodobnosti ledvinového selhání při dlouhodobém podávání litia (10, 27, 28), Johnson aj. soudí, že progresivní poškození glomerulárních a tubulárních funkcí ledvin při litioprofylaxi je spíše podmíněno věkem a současným podáváním dalších psychofarmak (12). Litioprofylaxi jsme zahájili u nemocného s nálezem mikroskopické hematurie při chronické ložiskové nefropatii, neomezující funkční výkonnost ledvin; po 2letém podávání litia nedošlo ke zhoršení nálezu. Shodné zjištění uvádí i Danion aj. (6), kteří sledovali skupinu 11 nemocných při litioprofylaxi s preexistujícím mírným postižením ledvinových funkcí.

U dvou nemocných souboru se vyskytly po zahájení litioprofylaxe psoriatické eflorescence, které však při odpovídající léčbě rychle vymizely.

Neurotoxické příznaky jako vedlejší účinky litioprofylaxe jsme zaznamenali celkem v 6 případech, z toho u jedné nemocné došlo po zahájení léčby k hrubému třesu prstů rukou a poruše fonace, které však po 7 dnech spontánně odezněly, u dalších nemocných přetrvává stále jemný tremor prstů rukou, který v praktickém životě nijak nemocné neobtěžuje, dále se nezhoršuje a nevyžaduje léčbu beta blokátory. Rektor a Horká (22) považují neurotoxické příznaky léčby litiem za reverzibilní.

Nejstarší nemocný našeho souboru (74 let), který byl v minulosti na našem oddělení opakovaně (6krát) hospitalizován pro těžkou paranoidní melancholii a při litioterapii je již bez další psychofarmakologické léčby 3 roky v trvalé remisi, potvrzuje názor uvedený v práci Novotného aj. (17), že litioprofylaxe je možná i v gerontopsychiatrické populaci a že její efektivita odpovídá výsledkům v mladších věkových skupinách.

Suicidální aktivita představuje nejzávažnější nebezpečí depresivního stavu a do jisté míry může její výskyt sloužit ve statistice pro hodnocení efektu léčby. Hanuš a Zapletálek (8) v souboru 95 nemocných profylakticky léčených litiem zaznamenali celkem 4 sebevražedné pokusy, z toho 3 u nemocných schizofrenií a 1 u nemocné maniodepresivní psychózou. Uvažují o větší účinnosti litia v profylaxi „čisté“ maniodepresivní psychózy než u atypií, tak jak postupoval ve své práci již výše citovaný Koufen (16). Nemocný našeho souboru, který spáchal dokonanou sebevraždu, trpěl také schizoaфекtivní psychózou; rozbor případu však s velkou pravděpodobností vyloučil relaps onemocnění a podpořil domněnku o bilančním charakteru suicidia (úmrtí matky, na kterou byl nemocný silně fixován již od dětství a která protektivně zajišťovala všechnu jeho společenskou i profesionální aktivitu).

Při hodnocení volby lékové formy pro litioprofylaxi považujeme za výhodnější „klasické“ lithium carbonicum oproti přípravku contemol. Vystává otázka, zda je vůbec účelné podávat takový „retardovaný“ litiový preparát, který je nutno aplikovat 2krát až 3krát denně a k dosažení potřebné litémie podávat více lithium carbonicum v miligramech pomocí tohoto přípravku. Toto konstatoval již v roce 1981 Zapletálek aj. (29).

Za zcela signifikantní pro hodnocení úspěšnosti litioprofylaxe považujeme závislost exacerbací psychózy na přerušení litioprofylaxe a jejich vymizení po znovuzahájení profylaxe litiem (samozřejmě po předcházející adekvátní léčbě). Toto jsme pozorovali u 4 nemocných z našeho souboru, kdy po několikaleté dobré remisi došlo po vysazení litia k exacerbaci psychózy, ale po přeléčení ataky a při obnovení litioprofylaxe opět nastoupila velmi dobrá remise.

Závěr

Litium jako prostředek profylaxe afektivních psychóz má za více než 20 let obecného použití své pevné místo v psychofarmakologii. Za uvedenou dobu došlo ke zpřesnění i rozšíření indikací této léčby, prohloubení znalostí o farmakokinetice litia omezilo riziko poškození nemocných vedlejšími toxickými účinky litia. Litioprofylaxe významně omezuje praceneschopnost a invalidizaci nemocných. Z tohoto hlediska je významná pro udržení zdraví a schopnosti ke službě i u příslušníků ČSLA.

Souhrn

Profylaktické podávání solí litia u afektivních psychóz je významným pokrokem v oblasti farmakoterapie duševních onemocnění. Do rutinní praxe psychiatrického oddělení Ústřední vojenské nemocnice byla litioprofylaxe zavedena již v roce 1973, zejména díky spolupráci s oddělením klinické biochemie, které zajišťuje spolehlivé hodnocení litémií a clearance litia u léčených.

Autoři referují o zkušenostech s dlouhodobým podáváním solí litia, které významně snižuje praceneschopnost či invalidizaci postižených osob, diskutují o indikacích litioprofylaxe u maniodepresivního onemocnění, smíšených psychóz a schizofrenie a o indikacích litioprofylaxe a profylaxe antidepresiv u maniodepresivního onemocnění z hlediska uni- či bipolarní. Podrobné klinické interní vyšetření před zahájením léčby spolu s pravidelnými kontrolami prakticky vylučuje vážnější riziko komplikací litioprofylaxe. Zjištěné vedlejší příznaky neomezily pracovní výkonost léčených osob. Nebyla zjištěna závislost efektu litioprofylaxe na pohlaví a věku pacientů; tento efekt je však závislý na vyhraněnosti afektivní symptomatologie psychózy. Jako postačující a plně účinné pro léčbu jsou uváděny hladiny 0,5–0,7 mval Li/1 séra.

Literatura

1. AMDISEN, A.: Lithium som medikament. Psychiatriská nemocnice Århus, Dánsko 1985, 27 s.
2. ANGST, J. – WEIS, P. – GROF, P. – BAASTRUP, P. C. – SCHOU, M.: Lithium prophylaxis in recurrent affective disorders. *Brit. J. Psychiat.*, 1970, č. 6, s. 604–614.
3. BAASTRUP, P. C. – SCHOU, M.: Lithium as a prophylactic agent. Its effect against recurrent depressions and manic-depressive psychosis. *Arch. gen. Psychiat.*, 1967, č. 16, s. 162–172.
4. COPPEN, A. – NOGUERA, R. – BAILEY, J. – BURNS, H. H. – SWANI, M. S. – HARE, I. H. – GARDNER, R. – MAGGS, R.: Prophylactic lithium in recurrent affective disorders. *Lancet*, 1971, č. 2, s. 275–279.
5. CRAMMER, J. L. – ELITHORN, A. C. – LENNOX, R.: Lithium concentrations and clinical responses. *Excerpta med.*, Amsterdam 1980, s. 81–98.
6. DANION, J. M. – WELSCH, M. – SINGER, L. – IMBS, J. L. – SCHWARTZ, J.: Long-term treatment with lithium in patients with mild chronic renal insufficiency. 14 th C.I.N.P. Congress, June 1984, Florence, Book of abstracts, F 183.
7. DELVA, N. J. – LETEMENDIA, F. J. J.: Lithium treatment in schizophrenia and schizo-affective disorders. *Brit. J. Psychiat.*, 141, 1982, s. 387–400.
8. HANUŠ, K. – ZAPLETÁLEK, M.: Sebevražedná aktivita nemocných afektivními poruchami v průběhu litioprofylaxe. *Čs. Psychiat.*, 80, 1984, č. 2, s. 97–100.
9. HANZLÍČEK, L.: Psychiatrická encyklopedie. Zprávy VÚPS, 28, Praha 1978, s. 287–295.
10. HENINGER, G. R. – FORREST, J. N. – COX, M. – STOKES, P. E. – GERSHON, S. – COWDRY, R.: Long term effects of lithium on the kidney. *Clin. Neuropharmacol.*, 7, 1984, č. 1, s. 864–865.
11. HULLIN, R. P.: Minimum serum lithium levels for effective prophylaxis. In: Johnson, F.N.: Handbook of lithium therapy. MTP Press, Lancaster 1980, s. 243–247.
12. JOHNSON, G. F. S. – HUNT, G. E. – DUGGIN, G. G.: Renal function and lithium treatment: a two years prospective study. 14 th C.I.N.P. Congress, June 1984, Florence, Book of abstracts, F 184.
13. KANE, J. – QUITKIN, A. – RIFKIN, A.: The prophylactic effect of lithium and imipramine in unipolar and bipolar II patients. NCDEU Annual Meeting, Key Biscayne, Florida 1980.
14. KIELHOLZ, P. – ADAMS, C.: Vermeidbare Fehler in Diagnostik und Therapie der Depression. Köln, Deutsche Ärzte Verlag 1984.
15. KIELHOLZ, P. – PÖLDINGER, W. – ADAMS, C.: Masked Depression. Köln, Deutsche Ärzte Verlag 1982.
16. KOUFEN, H.: Indikationen und Nebenwirkungen der Lithium Medikation. *Med. Welt*, 30/37, 1979, s. 1339–1342.
17. NOVOTNÝ, V. – MOLČAN, J. – KOLIBÁŠ, E.: Lithium u afektivních psychóz v starším věku. *Čs. Psychiat.*, 83, 1987, č. 3, s. 155–159.
18. PLZÁK, M. – BŘEZINOVÁ, V. – ZVOLSKÝ, P.: Depresivní stavy v dospělém věku. Praha 1967.
19. PRIEN, R. F. – CAFFEY, E. M. Jr. – KLETT, C. J.: Prophylactic of lithium carbonate in manic-depressive illness. *Arch. Gen. Psychiat.*, 28, 1973, s. 337–341.
20. QUITKIN, F. – KANE, J. – RIFKIN, A.: The prophylactic effect of lithium and imipramine in unipolar and bipolar II patients. NCDEU Annual Meeting, Key Biscayne, Florida 1980.
21. REIFMAN, A. – WYATT, R. J.: Lithium a brake in the rising cost of mental illness. *Arch. gen. Psychiat.*, 37, 1980, s. 156–162.
22. REKTOR, L. – HORKÁ, E.: Neurotoxicita lithia II. *Čs. Psychiat.*, 76, 1980, č. 1, s. 8–15.
23. SALEM, R. B.: Recommendations for monitoring lithium therapy. *Frug intelligence and Clin. Pharmacy*, 1983, č. 17, s. 346–350.
24. SOUČEK K.: Lithium a ostatní profylaktika afektivních poruch v roce 1984. *Čs. Psychiat.*, 81, 1985, č. 6, a s. 363–366.
25. VENCOVSKÝ, E. – SOUČEK, K. – ŽATECKÁ, I.: Srovnání vedlejších účinků lithia a dipropylacetamidu (Depamide). *Čs. Psychiat.*, 79, 1983, s. 223–227.
26. VESTERGAARD, P.: Side effect so long term lithium treatment a longitudinal study. 14th C.I.N.P. Congress, June 1984, Florence, Book of abstracts, F 228.
27. VESTERGAARD, P. – AMDISEN, A. – HANSEN, H. E. – SCHOU, M.: Recent developments in lithium treatment: is the kidney affection dangerous? New advances in the diagnosis and treatment of depressive illness. Amsterdam – Oxford – Princeton, J. Mendlewicz ed., *Excerpta med.*, 1980, s. 155–162.
28. VESTERGAARD, P. – SCHOU, M. – THOMSEN, K.: Monitoring of patients in prophylactic lithium treatment. An assesment based on recent kidney studies. *Brit. J. Psychiat.*, 140, 1982, s. 185–187.
29. ZAPLETÁLEK, M. – HANUŠ, H. – KINDERNAYOVÁ, H. – KUČEROVÁ, H.: Klinické zkušenosti s preparátem Lithium carbonicum retard v psychiatrii. *Čs. Psychiat.*, 77, 1981, č. 2, s. 97–100.
30. Zdravotnická statistika ČSSR. Psychiatrická péče 1985. ÚZIS Praha, 21, 1986.

Klíčová slova: Litium; Litioprofylaxe; Deprese; Afektivní psychózy.