

ПОТЕНЦІЙНА РОЛЬ ЛІТІУ В ЛІКУВАННІ ПОСТТРАВМАТИЧНИХ РОЗЛАДІВ (ОГЛЯД)

Пихтєєва О.Г., Большой Д.В., Пихтєєва О.Д.

Український НДІ медицини транспорту МОЗ України, м. Одеса

КП Одеський обласний клінічний центр

pyhteevaeg@gmail.com

POTENTIAL ROLE OF LITHIUM IN THE TREATMENT OF POST-TRAUMATIC DISORDERS (REVIEW)

Pykhtieieva O.G., Bolshoy D.V., Pykhtieieva O.D.

Ukrainian Research Institute of Transport Medicine, Ministry of Health of Ukraine,
Odessa

KP Odessa Regional Clinical Center

pyhteevaeg@gmail.com

Summary/Резюме

This review explores the potential role of lithium in the treatment and prevention of Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD). The urgency of this topic has dramatically increased due to the military actions in Ukraine, leading to a critical rise in the number of individuals affected by PTSD. PTSD is a chronic, disabling condition characterized by trauma re-experiencing (nightmares), avoidance, negative mood alterations, and hyperarousal (aggression, anxiety), significantly diminishing the quality of life.

While lithium is the traditional “gold standard” for treating bipolar disorder (often comorbid with PTSD), its role in the direct treatment of core PTSD symptoms remains understudied. The review analyzes lithium’s extensive neurobiological profile, including its neuroprotective, anti-inflammatory, and antioxidant properties, which theoretically align with the underlying pathophysiology of PTSD (neuroinflammation, impaired neuroplasticity). The authors hypothesize that lithium may be beneficial as an adjuvant therapy for managing aggression, anger, and impulsivity, and holds potential for preventing the disorder’s progression at a biological level.

Keywords: *post-traumatic stress disorder, lithium*

У цьому огляді досліджено потенційну роль літію у лікуванні та профілактиці пост-травматичних стресових розладів (ПТСР). Актуальність теми значно зросла в контексті військових дій на території України, що призвело до критичного збільшення кількості осіб із ПТСР. ПТСР є хронічним, інвалідизуючим станом, що характеризується повторним переживанням травми (кошмари), уникненням, негативними змінами в настрої та гіперзбудженням (агресія, тривога), що серйозно знижує якість життя.

Незважаючи на те, що літій традиційно є “золотим стандартом” у лікуванні біполярного розладу (часто коморбідного з ПТСР), його роль у безпосередній терапії основних симптомів ПТСР залишається маловивченою. Огляд аналізує великий нейробіологічний профіль дії літію, включаючи його нейропротекторні, протизапальні та антиоксидантні властивості, які теоретично відповідають патофізіологічним основам ПТСР (нейрозапалення, порушення нейропластичності). Автори припускають, що літій може бути корисним як ад’ювантна терапія для контролю агресії, гніву та імпульсивності, а також має потенціал для профілактики прогресування розладу на біологічному рівні.

Ключові слова: *посттравматичні стресові розлади, літій*

Вступ

Військові дії на території України призвели до зростання кількості людей із посттравматичним стресовим розладом (ПТСР). ПТСР є станом, який зачіпає підгрупу осіб, які перенесли попередню травматичну, шоковую, лякаючу або небезпечну подію, здатну генерувати зміни на психологічному та поведінковому рівні. Близько 8 % чоловіків та 20 % жінок, які пережили травматичні події, мають ПТСР. ПТСР глибоко впливає як на конкретну людину, так й у суспільство загалом.

Основні симптоми ПТСР включають повторне переживання травми (нав'язливі спогади, кошмари), уникнення (старання уникати місць, людей або думок, пов'язаних з травмою), негативні зміни в мисленні та настрої (почуття провини, усунення) та гіперзбудження (постійна тривога, проблеми зі сном, спалахи агресії). ПТСР може серйозно знизити якість життя, призводячи до проблем у особистих відносинах, на роботі та у соціальній сфері. Люди з ПТСР часто стикаються з ізоляцією, депресією та залежностями.

На рівні суспільства ПТСР створює низку проблем:

1. Соціальна дезадаптація. Ветерани війни та інші постраждалі можуть мати труднощі з реінтеграцією в громадянське життя. Це проявляється у проблемах з працевлаштуванням, спілкуванням та участю у суспільному житті.
2. Економічні витрати. Лікування та реабілітація людей з ПТСР потребують значних державних та приватних ресурсів.
3. Збільшення навантаження системи охорони здоров'я. Зростання числа випадків ПТСР призводить до додаткового навантаження на систему психіатричної допомоги, що потребує збільшення числа кваліфікованих фахівців та розширення програм підтримки.

Голова Департаменту охорони здоров'я Міністерства оборони України Оксана Сухорукова зазначає, що кількість військово-вслужбовців із невралгічними захворюван-

нями, пов'язаними зі стресом, поступово зростає. У 2025 р. ПТСР становить 29 % цих захворювань [1]. За останні два роки в українській електронній системі охорони здоров'я (ЕСЗ) зафіксовано значне збільшення кількості пацієнтів із ПТСР. Так, за перші два місяці 2024-го діагноз встановили таку кількість пацієнтів, як за весь 2021 рік. [2].

Інші дослідження, що ґрунтуються на невеликих вибірках, показують, що з ПТСР стикалися від 19 до 63 % ветеранів [3, 4].

Україна активно працює над програмами психологічної реабілітації для ветеранів та їхніх сімей. Міністерство у справах ветеранів у 2023 році виділило 540 млн гривень на програми психологічної реабілітації, професійної адаптації та санаторно-курортного лікування, що вдвічі більше, ніж у 2022 році. У серпні 2022 року було запущено Реєстр послуг із психологічної реабілітації для ветеранів та їхніх сімей. Сімейні лікарі пройшли навчання за програмою BOOЗ mhGAP і можуть допомогти у питаннях ментального здоров'я. У разі потреби відбувається перенаправлення до вузького фахівця — психолога, психотерапевта чи психіатра в рамках Програми медичних гарантій.

Незважаючи на наявність програм груповий та індивідуальний реабілітації існують проблеми з працевлаштуванням ветеранів, так як роботодавці іноді уникають найму людей з ПТСР з-травматичного досвіду.

Т.ч., ясно, що ПТСР являє собою хронічний та інвалідизуючий стан. Терапевтичні виклики при ПТСР значні, оскільки ефективні методи лікування часто обмежені, а висока поширеність коморбідних станів, таких як розлади настрою та зловживання психоактивними речовинами, ще більше ускладнює клінічну картину та ускладнює ефективне управління захворюванням.

Для лікування тяжких випадків ПТСР разом із психотерапією використовуються медикаментозне лікування. Найчастішими препаратами для лікування ПТСР є селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СИЗС). Вони вважаються препаратами першої лінії, оскільки допомагають

знижити рівень тривожності та покращують сон. До схвалених Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (FDA) препаратами цієї групи для лікування ПТСР належать сертралін та пароксетин. Крім СИОЗС, для лікування ПТСР також можуть використовуватися інші групи препаратів.

У деяких випадках, особливо при лікуванні стійкого до терапії ПТСР, вивчається ефективність психodelічних препаратів, таких як МДМА, кетамін та псилоцибін. Однак їх використання поки що не є стандартною практикою.

Солі лиття широко використовувалися в психіатрії більше 60 років при лікуванні біполярного розладу (БР). Автори [5] проаналізували 59 досліджень з використанням різних параметрів. Дослідження було поділено на різні підгрупи. Це монотерапія літієм, літій проти плацебо/препарату та літій + додаткова терапія. Літій перевершував арипіпразол, вальпроєву кислоту та кветіапін з точки зору покращення маніакальних симптомів. Терапія літієм призвела до нижчої частоти рецидивів порівняно з терапією вальпроєвою кислотою. Літій був більш ефективний у нейропротекторному відношенні, ніж кветіапін. Показано, що літій є безпечним та ефективним варіантом лікування для дітей. Однак рисперидон і кветіапін перевищували літій за деякими параметрами, тому ці препарати слід розглядати як альтернативний варіант лікування для дітей. У сукупності поточні клінічні дослідження наголошують на актуальності літію в лікуванні біполярного розладу [6]. Він визнаний ефективним у захисті від депресії та манії, а також у зниженні ризику суїциду у пацієнтів із БР. Однак, терапевтичні властивості солей літію повинні розглядатися у світлі значного профілю побічних ефектів та надзвичайно вузького терапевтичного індексу, що потребує ретельного моніторингу концентрації у сироватці крові [7].

Незважаючи на те, що літій є “золотим стандартом” у лікуванні біполярного розладу (стану, який часто супроводжує ПТСР), його роль у безпосередньому лікуванні або профілактиці ПТСР залишається

маловивченою.

Фармакологія та передбачувані нейробиологічні механізми дії літію

Літій є малим одновалентним катіоном, що має властивості, схожі зі властивостями натрію. Він зазвичай застосовується перорально у вигляді цитрату або карбонату літію. Препарати негайного вивільнення майже повністю абсорбуються, досягаючи пікових концентрацій у сироватці (Li^+) через 30 хвилин — 2 години, тоді як препарати модифікованого вивільнення досягають пікових концентрацій зазвичай через 4–5 годин. [7]. У разі передозування, особливо з карбонатом літію, у шлунку утворюються малорозчинні сполуки (хлорид літію), що створює резервуар для тривалої абсорбції.

Літій розподіляється у рідинах організму і не зв'язується з білками сироватки. Розподіл літію в тканинах відповідає багатоканальній моделі із затримкою дифузії із позаклітинного простору у внутрішньоклітинний. Важливо відзначити, що дифузія у спинномозкову рідину та мозок затримується приблизно на 24 години порівняно з його появою у плазмі, що може впливати на швидкість настання центральних ефектів. Літій не піддається метаболізму, вільно фільтрується в клубочках і повністю виводиться із сечею [7]. Приблизно 80 % відфільтрованого літію реабсорбується у ниркових каналцях. Клінічні стани, що знижують швидкість клубочкової фільтрації (СКФ) або збільшують проксимальну канальцеву реабсорбцію (наприклад, об'ємне виснаження, тіазидні діуретики), підвищують концентрацію літію у сироватці, що потребує ретельного моніторингу. Період напіввиведення літію сильно варіюється (12–27 годин), але може досягати 58 годин у літніх або при хронічному прийомі [7].

Незважаючи на значні дослідження, механізм дії літію залишається недостатньо вивченим. Відомо, що літій модулює ефекти двох сигнальних шляхів та трьох нейротрансмітерів. Зокрема, літій пригнічує інозитолову сигналізацію шляхом виснаження внутрішньоклітинного інозиту та інгібує глікогенсинтазкіназу-3 (GSK-3), що літій

посилює сигнальний шлях Wnt /в -катеніна [8, 9]. GSK-3 є конститутивно активним ферментом, який, ймовірно, знижує нейротрофічні та нейропротективні процеси (відповідно, інгібування GSK-3 пов'язане з посиленням нейротрофічних та нейропротективних процесів). Літій також показав здатність знижувати вивільнення норадреналіну та дофаміну з нервових закінчень та може тимчасово збільшувати вивільнення серотоніну.

Літій має широкий спектр нейропротективних властивостей, діючи на множинні нейропатологічні мішені [10]. Він посилює нейрогенез та синаптичну пластичність, інгібує нейрозапалення та окислювальний стрес, а також послаблює запалення через блокаду активації мікроглії та стимуляції циклооксигенази-2 (COX-2) [11]. Іон Li^+ захищає мозок від набряку, нейродегенерації, гіпокампа та втрати півкульних тканин після черепно-мозкової травми (ЧМТ). Крім того, літій послаблює патологічні процеси, такі як апоптоз, окислювальний стрес, а також мітохондріальну та ендоплазматичну дисфункцію. Він здатний знижувати набряк, відновлюючи зруйнований гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ). В експерименті на мишах показано, що літій може бути терапевтичним кандидатом для лікування ушкодження гематоенцефалічних бар'єрів на ранній стадії ішемічного інсульту після реперфузійної терапії [12].

Дослідження показують, що літій зрушує циркадні ритми, зменшуючи денну активність, прискорюючи час її початку та збільшуючи мінливість (гнучкість) у пацієнтів із біполярним розладом [13]. Ці циркадні зміни можуть передувати і опосередковувати ефекти літію, що стабілізують настрій. Більш того, рівні літію більш виражені в гіпокампі, таламусі, неокортексі, нюхової цибулини, мигдалеподібному тілі та сірій речовині мозочка після лікування ЧМТ, що вказує на його вплив на ключові області мозку, що беруть участь у регуляції настрою, пам'яті та емоцій [7].

Якщо у світі люди з ПТСР становлять 6–9 % загальної популяції [14, 15, 16], нашої країні у зв'язку з активними військо-

вими діями, кількість людей з ПТСР критично виросло. Хоча прямі клінічні докази ефективності літію при основних симптомах ПТСР обмежені, його великий нейробіологічний профіль дії напрощуд добре узгоджується з кількома передбачуваними нейробіологічними основами ПТСР.

Патолофізіологія ПТСР включає нейрозапалення, окислювальний стрес, зміни в обсязі та функції гіпокампу, порушення нейропластичності та розлади циркадних ритмів. Таким чином, теоретично, механізми дії літію можуть бути корисними при цих станах, що підкреслює значну область майбутніх, цілеспрямованих досліджень.

Деякі дослідження вказують на “хворобу-модифікуючі”, а не тільки симптоматичні, ефекти літію [17]. Його нейропротективні дії, такі як зниження відкладень амілоїду та фосфорилування тау-білка при хворобі Альцгеймера [18, 19], а також захист від нейронального пошкодження при ЧМТ [20], вказують на здатність літію впливати на фундаментальні патологічні процеси на клітинному та молекулярному рівні.

ПТСР все частіше розглядається не тільки як психологічна реакція, але і як розлад зі значними нейробіологічними змінами, включаючи структурні зміни в областях мозку, таких як гіпокамп та мигдалеподібне тіло, та стійкі нейрозапальні стани, особливо у хронічних або тяжких випадках. Ці зміни можуть нагадувати аспекти нейродегенеративних процесів чи хронічного ушкодження мозку. Якщо літій може модифікувати прогресування захворювання при нейродегенеративних станах та захищати від нейрональних ушкоджень, його “хвороба-модифікуючий” потенціал може теоретично впливати на основні нейробіологічні зміни при ПТСР, а не просто керувати симптомами. Це відкриває гіпотезу для майбутніх досліджень: чи може низька доза або раннє втручання літієм, що використовує його нейропротективні властивості, запобігти прогресуванню або тяжкості ПТСР у осіб із групи ризику (наприклад, після гострої травматичної дії)? Це являє собою значне концептуальне зрушення від традиційного симптоматичного лікування до по-

тенційної профілактики на біологічному рівні.

В табл. 1 систематизовані нейробіологічні механізми дії літію та їхню потенційну релевантність для патофізіології ПТСР.

Літій у лікуванні основних симптомів ПТСР

Наукові дані, що безпосередньо досліджують літій як монотерапію для *основних симптомів* ПТСР, вкрай обмежені та переважно представлені відкритими клінічними випробуваннями, які за своєю природою мають нижчий рівень доказовості через відсутність засліплення та контрольної групи [6]. Критична заява з недавнього огляду вказує, що літій вважається ефективним антисуїцидальним засобом тільки у осіб з ПТСР та коморбідною імпульсивністю та дратівливістю, але *не для основної симптоматики ПТСР* [14].

Незважаючи на відсутність доказів для основних симптомів, деякі дані з відкритих досліджень, проведених за участю ветеранів, показали, що літій (при рівнях у сироватці 0,2-0,4 мкг/мл) знижував гнів та агресію, а також посилював дію супутніх анальгетиків та анксиолітиків у ветеранів. [1]. Інше дослідження показало зниження автономного збудження, стресової реакції та споживання алкоголю у 14 з 22 пацієнтів, які отримували літій. Окремі повідомлення про випадки також відзначали зниження агресивної поведінки у двох ветеранів із ПТСР, які отримували літій [21].

Т.ч., хоча літій не продемонстрував прямого впливу на *визначальні* характеристики ПТСР (повторне переживання, уникнення,

негативні зміни в пізнанні/настрої), наявні дані, хоч і обмежені і менш суворі, вказують на його потенціал в управлінні *конкретними поведінковими та афективними проявами*, часто супутніми ПТСР. Це включає зниження агресії та гніву [21], що узгоджується з його відомою дією при біполярному розладі, де він ефективний при симптомах ажитації або агресії [2]. Ці симптоми, хоч і не є основними при ПТСР, значно погіршують якість життя пацієнтів та їх оточення. Також відзначалося зниження автономного збудження та споживання алкоголю, що може бути опосередковано корисним у комплексному лікуванні ПТСР, враховуючи високу поширеність супутнього зловживання психоактивними речовинами та гіперзбудження [21]. Таким чином, якщо літій використовується у пацієнтів з ПТСР, його корисність, ймовірно, полягає в ад'ювантній терапії, спрямованій на специфічні, проблемні поведінкові симптоми, які поширені в цій популяції і можуть значно погіршувати фун. Це уточнює його потенційну клінічну нішу від широкого лікування ПТСР

Таблиця 1

Нейробіологічні механізми дії літію потенційно релевантні для патофізіології ПТСР

Механізм дії	Потенційна релевантність для ПТСР	Джерела
Інгібування глікогенсинтазкінази-3 (GSK-3)	Збільшення нейротрофічних та нейропротективних процесів, потенційне відновлення нейропластичності, порушеної при ПТСР.	[7]
Модуляція інозитолової сигналізації	Вплив на клітинні сигнальні шляхи, пов'язані з регуляцією настрою та стресовою реакцією.	[7]
Вплив на нейротрансмітери (норадреналін, дофамін, серотонін)	Стабілізація настрою, зменшення гіперзбудження та покращення емоційного регулювання.	[7]
Нейропротекція / Нейрогенез	Захист нейронів, посилення утворення нових нейронів (особливо в гіпокампі), що може протидіяти атрофії гіпокампу, що спостерігається при ПТСР.	[20]
Протизапальна дія	Зниження нейрозапалення, яке пов'язане з хронічним стресом та патофізіологією ПТСР.	[20]
Антиоксидантна дія	Захист клітин від окисного стресу, що відіграє роль у пошкодженні нейронів при травмі.	[20]
Модуляція циркадних ритмів	Поліпшення порушених циркадних ритмів та сну, що є частою проблемою при ПТСР та впливає на його тяжкість.	[13]
Відновлення гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ)	Потенційне зниження набряку мозку та покращення його цілісності після травми.	[20]
Атенуація апоптозу/мітохондріальної дисфункції	Захист клітин від програмованої клітинної смерті та поліпшення клітинної енергетики, що є актуальним при нейродегенеративних аспектах ПТСР.	[20]

до цілеспрямованішого втручання при специфічних, часто коморбідних, поведінкових проблемах.

Літій при коморбідних станах: Біполярний розлад та ПТСР

ПТСР значно частіше зустрічається у пацієнтів із біполярним розладом (до 55 %), що підкреслює патогенетичний зв'язок.

Незважаючи на високу коморбідність та її вплив на тяжкість захворювання, пацієнти з біполярним розладом не систематично проходять скринінг на травматичний досвід і, отже, на коморбідну ПТСР. Це створює критичну діагностичну та терапевтичну "сліпу пляму" в поточній клінічній практиці. В результаті значна частина пацієнтів зі складними проявами, ймовірно, отримує неоптимальне або неповне лікування, оскільки існуючі рекомендації неадекватно враховують цю специфічну коморбідність. Це також означає, що справжня ефективність літій в цій коморбідній групі може бути прихована через неадекватну діагностику та відсутність цілеспрямованих, суворих випробувань. Наявність психіатричної коморбідності при біполярних розладах (БР) зустрічається частіше, ніж виняток [3]. Такі коморбідності значно ускладнюють перебіг хвороби при БР та пов'язані з більш раннім початком, швидкою зміною фаз, багаторазовою госпіталізацією, вищим рівнем суїцидальності та зниженням якості життя, а також більшим тяжкістю перебігу хвороби.

У систематичному огляді [25] літій було визначено як *потенційно корисну* фармакотерапію при коморбідному БР та ПТСР, хоча результати були обмежені та потребують обережної інтерпретації.

Пілотне, порівняльне дослідження (28 тижнів, 34 пацієнти з коморбідним БР та ПТСР) показало, що комбінована терапія літій та кветіапіном знижує ризик рецидиву будь-якого епізоду настрою порівняно з монотерапією [14]. Відзначалися значні відмінності між вихідними даними та кінцевою точкою за шкалами YMRS, MADRS та CGI-BP, що вказує на покращення афективної стабілізації. Дослідження, що порівнюють літій і кветіапін при тяжкій біполярній

депресії з психотичними симптомами (включаючи випадки з коморбідним ПТСР), не виявили відмінностей у ефективності, що передбачає схожу ефективність для стабілізації настрою в цій складній групі [14].

Досі літій розглядався як ефективний антисуїцидальний терапевтичний засіб тільки для осіб з ПТСР із супутніми імпульсивністю та дратівливістю, але не для основної симптоматики ПТСР [4].

Пацієнти з коморбідним ПТСР і БР повідомляють про найгірші наслідки, включаючи більш високі рівні симптомів манії та депресії, що підкреслює тяжкість та складність цього коморбідного стану [5]. У дослідженні STEP-BD (когортне дослідження) використання літій було нижчим у групі з коморбідним БР та ПТСР, тоді як використання антидепресантів, антипсихотиків та бензодіазепінів було значно вищим. Це може відображати клінічну практику, де літій менш кращий, можливо, через його профіль побічних ефектів або відсутність прямих доказів для ПТСР [25].

Щодо впливу травматичного анамнезу на відповідь на літій, деякі дослідження вказують, що пацієнти з БР, які мали високі показники емоційного та фізичного насильства, демонстрували погану відповідь на довгострокове лікування літій [14]. Ця область вимагає подальших високоякісних досліджень, можливо, з більшими, одноріднішими вибірками та стандартизованими оцінками травми, щоб прояснити точну роль травматичного анамнезу у прогнозуванні ефективності літій, що має значні наслідки для персоналізованої медицини при БР+ПТСР.

Табл.2 підсумовує ключові клінічні дослідження літій в контексті ПТСР та коморбідних станів.

Літій та профілактика суїцидальної поведінки

Традиційно літій вважається одним із найбільш ефективних засобів для зниження ризику суїциду, особливо при біполярному розладі [7]. Деякі автори навіть називають його найбільш ефективним препаратом у психіатрії через його хворобо-моди-

Таблиця 2

Зведення ключових клінічних досліджень літію при ПТСР та коморбідних станах (2000-2025 рр.)

Дизайн дослідження	Населення	Втручання	Основні результати/Висновки	Обмеження/Сила доказів	Джерело
Пілотне, порівняльне	34 пацієнти з коморбідним БР+ПТСР	Літій + кветіапін vs. монотерапія	Знижує ризик рецидиву епізодів настрою; покращення за шкалами YMRS, MADRS, CGI-BP.	Пілотне, мала вибірка, не РКИ.	[14]
Огляд/Мета-аналіз (Wrobel et al., 2022a)	Пацієнти з БР та дитячою травмою	Літій	Не виявлено відмінностей у відповіді на лікування між групами з травмою та без неї.	Висока гетерогенність, мала вибірка включених досліджень.	[14]
Огляд	Пацієнти з БР+ПТСР	Літій	Вважається ефективним для імпульсивності/дратівливості, але не для основної симптоматики ПТСР.	Оглядовий висновок, пряме дослідження.	[14]
Відкриті клінічні випробування	Ветерани війни з ПТСР, резистентні до терапії	Літій (0.2-0.4 мг/мл)	Зниження гніву, агресії, автономного збудження, споживання алкоголю; посилення дії анальгетиків/ансіолітиків.	Відкритий дизайн, відсутність контрольної групи, низький доказ.	[21]
РКИ (NCT01928446)	1862 пацієнти з БР або депресією та суїцидальною поведінкою (VA)	Літій ER vs. плацебо	Дослідження передчасно припинено; літій не показав переваги над плацебо у запобіганні суїцидальної поведінки.	РКД, але передчасне припинення, що може впливати на інтерпретацію.	[26]
РКИ (NCT02862210)	60 пацієнтів з лобово-скроневою деменцією (ЛВД) та поведінковими симптомами	Низькодозовий карбонат літію vs. плацебо	Ціль: оцінити вплив на ажитацию/агресію. (Дослідження продовжується/результати не представлені у СНІПЕТ)	Дизайн РКД, але результати для ПТСР не прямі	[241]
Систематичний огляд	Пацієнти з коморбідним БР+ПТСР	Фармакотерапія (включаючи літій)	Літій ідентифікований як потенційно корисний, але мало досліджень	Обмежені результати, що потребують обережної інтерпретації	[25]

фікуючі ефекти, включаючи профілактику суїциду. [1]. Екологічні дослідження (наприклад, аналіз літію в питній воді) та більшість неконтрольованих/відкритих досліджень також повідомляли про зниження суїцидального ризику при тривалому застосуванні літію, що призвело до гіпотези про його внутрішню антисуїцидальну властивість, незалежну від його ефективності як стабілізатора настрою.

Лікування пацієнтів із суїцидальною поведінкою є одним із найскладніших завдань для медичних працівників. У зв'язку з високою смертністю, захворюваністю та витратами, пов'язаними зі спробами самогубства, розробка стратегій лікування та профілактики суїцидальної поведінки була в центрі уваги більшої частини досліджень суїцидальності. З початку 1970-х років кілька міжнародних досліджень підтвердили антисуїцидальний ефект літію. Незважаючи на подібні докази та відповідні рекомендації в національних та міжнародних посібниках щодо застосування літію для гострої та підтримуючої терапії афективних розладів, застосування літію, як і раніше, зустрічається рідко [2].

Інший підхід до визначення захисної дії літію від самогубств полягає у вивченні епідеміологічного зв'язку між рівнем самогубств і вмістом літію в питній воді. У чотирьох дослідженнях порівнювалися рівні літію в питній воді з рівнем самогубств у різних країнах та регіонах. Два дослідження, одне з яких було проведено в Японії [3],

а інше — в Австрії [4], дійшли висновку, що у районах із вищим вмістом літію у питній воді спостерігається нижчий рівень самогубств.

Незважаючи на прогрес у лікуванні депресії за останні десятиліття, сучасні препарати виявляють виражену дію лише через 1-3 тижні постійного прийому; скорочення цього періоду очікування значно зменшить страждання та погіршення стану, пов'язані з депресією. Автори метааналізу [5] показали, що літій можна використовувати для посилення терапії для пацієнтів з депресією, які приймають антидепресанти першого та другого покоління.

Таким чином, незважаючи на десятиліття клінічної практики та безліч обсерваційних досліджень, що вказують на антисуїцидальний ефект літію, сучасні, суворіші рандомізовані контрольовані дослідження

не змогли переконливо підтвердити цю гіпотезу. Це не означає, що літій марний, але вказує на необхідність переоцінки його ролі і, можливо, на те, що його антисуїцидальні ефекти можуть бути більш специфічними для певних підгруп пацієнтів чи контекстів, або що вони опосередковано пов'язані з його стабілізуючим настроєм, а не є прямим, незалежним ефектом. У контексті ПТСР, де суїцидальна поведінка є серйозною проблемою, ця невизначеність ще критичніша.

Побічні ефекти та профіль безпеки

Літій має вузький терапевтичний індекс, що означає, що різниця між терапевтичною та токсичною дозою невелика [7]. Клінічно побічні ефекти класифікуються за органами або системами, такими як ниркові, неврологічні (когнітивні), кардіологічні, шлунково-кишкові, метаболічні (щитовидна залоза), дерматологічні та сексуальні. [6].

Серед неврологічних побічних ефектів, особливо при типових дозах, що використовуються для лікування біполярного розладу, відзначалися сплутаність свідомості та делірій [18]. Ці серйозні побічні ефекти можуть обмежувати його застосування, особливо у пацієнтів похилого віку або осіб з когнітивними порушеннями, такими як деменція [18]. Важливо, що літій повністю виводиться із сечею, і його концентрація в сироватці може значно підвищуватися при станах, що знижують ШКФ, таких як об'ємне виснаження або використання тіазидних діуретиків. Це вимагає ретельного моніторингу рівня літію в крові для підтримки його у безпечному та ефективному діапазоні.

Управління побічними ефектами часто передбачає використання антидотів для специфічних побічних ефектів, а також модифікацію прийому препарату (зниження дози або перехід на іншу формулу літію). В окремих випадках може знадобитися припинення прийому літію або перехід на інший стабілізатор настрою [32]. При тяжкому отруєнні літієм рекомендується екстракорпоральне лікування, таке як гемодіаліз, особливо якщо концентрація літію в сироватці перевищує 5,0 мекв/л, присутня значна сплутаність свідомості, або очікуваний час зниження концентрації літію до менше 1,0 мекв/л перевищує 3

Профіль безпеки літію, особливо при більш високих дозах, є важливим фактором, що обмежує його застосування як широкомасштабний засіб для ПТСР, особливо враховуючи відсутність переконливих доказів його ефективності для основних симптомів. Низькі дози літію, однак, можуть бути краще переносимими, як це було помічено в дослідженнях у пацієнтів з деменцією [18].

Основні висновки:

1. **Обмежена ефективність для основних симптомів ПТСР:** Незважаючи на обширний і багатообіцяючий нейробіологічний профіль дії літію, що включає нейропротективні, протизапальні ефекти, модуляцію нейротрансмітерів і циркадних ритмів, прямі докази його ефективності для *основних симптомів* ПТСР (повторне переживання) вимагають додаткових досліджень
2. **Потенційна роль в управлінні супутніми симптомами:** Літій може бути корисним як ад'ювантна терапія для специфічних поведінкових та афективних проявів, часто супутніх з ПТСР, таких як агресія, гнів, імпульсивність, ажитація та, можливо, зловживання алкоголем. Ця роль узгоджується з відомими ефектами при розладах настрою.
3. **Значення при коморбідному біполярному розладі та ПТСР:** ПТСР надзвичайно поширений у пацієнтів з біполярним розладом. У цій коморбідній популяції літій, особливо у комбінації з іншими препаратами, такими як кветіапін, може знижувати ризик рецидивів афективних епізодів. Однак дані про вплив травматичного анамнезу на відповідь на літій залишаються суперечливими, що потребує подальших досліджень для персоналізації лікування.
4. **Суперечності у профілактиці суїци-**

дальної поведінки: Традиційне уявлення про літій як про потужний антисуїцидальний засіб було поставлено під сумнів сучасними, суворішими рандомізованими контрольованими дослідженнями. Це вказує на необхідність переоцінки його антисуїцидальної ролі та, можливо, на те, що його ефекти більш специфічні для певних підгруп або опосередковані стабілізацією настрою.

5. **Профіль безпеки:** Вузький терапевтичний індекс літію та значний профіль побічних ефектів потребують ретельного моніторингу, що обмежує його широке застосування, особливо за відсутності переконливих доказів для основних симптомів ПТСР.

Рекомендації для майбутніх досліджень та клінічної практики:

Цілеспрямовані дослідження: Необхідні високоякісні, рандомізовані, плацебо-контрольовані дослідження, спеціально розроблені для вивчення літію при ПТСР, з акцентом на специфічні ендотипи або біологічні маркери, які можуть бути сприйнятливішими до його нейробіологічних ефектів.

Коморбідні стани: Вкрай важливо проводити систематичний скринінг на ПТСР у пацієнтів з біполярним розладом та розробляти інтегровані протоколи лікування для цієї складної коморбідності. Дослідження мають бути спрямовані на визначення оптимальних стратегій фармакотерапії, включаючи літій, у цій групі.

Вивчення “хворобо-модифікуючих” ефектів: Враховуючи нейропротективні властивості літію, майбутні дослідження могли б вивчити його потенціал у запобіганні прогресу нейробіологічних змін, пов’язаних з хронічним ПТСР, або як раннє втручання після гострої травми.

Подальше вивчення антисуїцидальної дії: Необхідно провести додаткові, добре розроблені дослідження для остаточного прояснення ролі літію у профілактиці суїцидальної поведінки, можливо, з урахуванням специфічних підгруп пацієнтів чи механізмів дії.

На закінчення, хоча літій не є основним засобом для лікування ПТСР, його роль в управлінні коморбідними розладами настрою та специфічними поведінковими симптомами, а також його потенційні нейробіологічні ефекти, заслуговують на подальше вивчення. Майбутні дослідження мають бути більш цілеспрямованими та враховувати складності патофізіології ПТСР та його коморбідностей, щоб визначити точне місце літію у терапевтичному арсеналі. **Наша лабораторія має досвід та можливості визначення літію в біосередовищах та закликає науковців та лікарів до співпраці.**

References/Література

1. <https://hromadske.ua/ru/obshchestvo/228557-ptsr-sostavlyaet-29-ot-nevralgicheskikh-zabolevaniy-kotorymi-stradayut-voennyye-minoborony>
2. <https://moz.gov.ua/uk/kilkist-pacientiv-zivstanovlenim-diagnozom-ptsr-v-ukraini-zrostaescho-treba-znati-pro-posttravmatichnij-stresovij-rozlad>
3. Haagen J. F. G. et al. The efficacy of recommended treatments for veterans with PTSD: A metaregression analysis //Clinical psychology review. – 2015. – Т. 40. – С. 184-194.
4. Li W. W. et al. The effectiveness of mindfulness-based stress reduction (MBSR) on depression, PTSD, and mindfulness among military veterans: A systematic review and meta-analysis //Health Psychology Open. – 2024. – Т. 11. – С. 20551029241302969.
5. Airciner M., Seifert R. Lithium, the gold standard drug for bipolar disorder: analysis of current clinical studies //Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology. – 2024. – Т. 397. – №. 12. – С. 9723-9743.
6. Geddes JR, Burgess S, Hawton K, Jamison K, Goodwin GM: Long-term lithium therapy for bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Psychiatry 161: 217–222, 2004
7. Decker B. S. et al. Extracorporeal treatment for lithium poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup //Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2015. – Т. 10. – №. 5. – С. 875-887.
8. Jope R. S. Lithium and GSK-3: one inhibitor, two inhibitory actions, multiple outcomes //Trends in pharmacological sciences. – 2003. – Т. 24. – №. 9. – С. 441-443.
9. Ali M. et al. Lithium-containing surface pre-

- reacted glass fillers enhance hDPSC functions and induce reparative dentin formation in a rat pulp capping model through activation of Wnt/ β -catenin signaling // *Acta Biomaterialia*. – 2019. – Т. 96. – С. 594-604.
10. Shen Y. et al. Molecular mechanisms and therapeutic potential of lithium in Alzheimer's disease: repurposing an old class of drugs // *Frontiers in Pharmacology*. – 2024. – Т. 15. – С. 1408462.
11. Nassar A, Azab A N. Effects of lithium on inflammation // *ACS chemical neuroscience*. – 2014. – Т. 5. – №. 6. – С. 451-458.
12. Ji Y. B. et al. Lithium alleviates blood-brain barrier breakdown after cerebral ischemia and reperfusion by upregulating endothelial Wnt/ β -catenin signaling in mice // *Neuropharmacology*. – 2021. – Т. 186. – С. 108474.
13. Xu N. et al. Effect of lithium on circadian rhythm in bipolar disorder: A systematic review and meta analysis // *Bipolar Disorders*. – 2021. – Т. 23. – №. 5. – С. 445-453.
14. Guillen-Burgos H. F. et al. Prospective, comparative, pilot study of maintenance treatment in comorbid bipolar disorders with post-traumatic stress disorder // *International Clinical Psychopharmacology*. – 2025. – Т. 40. – №. 2. – С. 75-83.
15. Daruy Filho L. et al. Childhood maltreatment and clinical outcomes of bipolar disorder // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2011. – Т. 124. – №. 6. – С. 427-434.
16. Guillén-Burgos H. F., Gutiérrez-Ruiz K. Genetic advances in post-traumatic stress disorder // *Revista Colombiana de Psiquiatría (English Ed.)*. – 2018. – Т. 47. – №. 2. – С. 108-118.
17. Crossley N. A, Bauer M. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2007. – Т. 68. – №. 6. – С. 935-940.
18. Drangowska-Way A Low-Dose Lithium Reverses Features of Alzheimer's in Mice Lithium deficiency's gene expression impact is similar to that of Alzheimer's disease.
19. Bush A I. Does lithium deficiency contribute to Alzheimer's disease?. – 2025.
20. Richard S. A Elucidating the pivotal molecular mechanisms, therapeutic and neuroprotective effects of lithium in traumatic brain injury // *Brain and Behavior*. – 2024. – Т. 14. – №. 6. – С. e3595.
21. Kozarić-Kovaić D. Psychopharmacotherapy of posttraumatic stress disorder // *Croatian medical journal*. – 2008. – Т. 49. – №. 4. – С. 459-475.
22. Devanand D. P. et al. Low-dose lithium treatment for agitation and psychosis in Alzheimer disease and frontotemporal dementia: a case series // *Alzheimer Disease & Associated Disorders*. – 2017. – Т. 31. – №. 1. – С. 73-75.
23. Grande I. et al. Bipolar disorder // *The Lancet*. – 2016. – Т. 387. – №. 10027. – С. 1561-1572.
24. Gupta M. A, Knapp K. Lithium carbonate decreases acute suicidality in posttraumatic stress disorder // *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. – 2013. – Т. 47. – №. 12.
25. Russell S. E. et al. Pharmacotherapy in Comorbid Bipolar Disorder and Post Traumatic Stress Disorder From the STEP BD Cohort // *Bipolar Disorders*. – 2025. – Т. 27. – №. 2. – С. 108-118.
26. Study Details | Lithium for Suicidal Behavior in Mood Disorders - ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01928446>
27. 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 // *American Journal of Psychiatry*. – 2000. – Т. 157. – №. 9. – С. 1429-1435.
28. Lewitzka U. et al. The suicide prevention effect of lithium: more than 20 years of evidence—a narrative review // *International journal of bipolar disorders*. – 2015. – Т. 3. – №. 1. – С. 15.
29. Ohgami H. et al. Lithium levels in drinking water and risk of suicide // *The British Journal of Psychiatry*. – 2009. – Т. 194. – №. 5. – С. 464-465.
30. Kapusta N. D. et al. Lithium in drinking water and suicide mortality // *The British Journal of Psychiatry*. – 2011. – Т. 198. – №. 5. – С. 346-350.
31. Nelson J. C. et al. A systematic review and meta-analysis of lithium augmentation of tricyclic and second generation antidepressants in major depression // *Journal of affective disorders*. – 2014. – Т. 168. – С. 269-275.
32. Richard S. A Elucidating the pivotal molecular mechanisms, therapeutic and neuroprotective effects of lithium in traumatic brain injury // *Brain and Behavior*. – 2024. – Т. 14. – №. 6. – С. e3595.

*Вперше надійшла до редакції 07.05.2025 р.
Рекомендована до друку на засіданні
редакційної колегії після рецензування*