

## **Leczenie litem – stan wiedzy na rok 2020**

### **Lithium treatment – the state of the art for 2020**

Janusz Rybakowski

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Klinika Psychiatrii Dorosłych

#### **Summary**

The paper presents the current state of knowledge on lithium treatment. The history of the therapeutic application of lithium began in 1859 and its introduction to modern psychiatry took place 90 years later. Since the early 1960s, lithium became a precursor of mood-stabilizing drugs and nowadays is the drug of choice for the prevention of manic and depressive recurrences in mood disorders. It remains a valuable drug for the treatment of acute episodes of mania and depression, especially for the augmentation of antidepressant drugs in treatment-resistant depression. The factors of prophylactic efficacy of lithium in the context of the so-called excellent lithium responders and the efficacy in affective episodes were discussed. Among mood-stabilizing drugs, lithium exerts the biggest effect on preventing suicidal behaviors. It also shows antiviral (mainly against herpes viruses) and immunomodulatory activity. The evidence has recently been gathered on neuroprotective and 'antidementia' properties of lithium, which prompted its use in neurodegenerative disorders. The biochemical mechanism of lithium is associated mainly with the inhibition of glycogen synthase kinase-3 and an effect on intracellular signaling. The recommendations for managing lithium-induced adverse effects both in the early and late period of treatment as well as for lithium use in pregnancy and perinatal period were given. The necessity of overcoming negative perceptions of lithium was pointed out to increase the number of possible beneficiaries of lithium treatment. Both introduction of lithium into modern psychiatry and its therapeutic effects have been reflected in literature and art.

**Słowa kluczowe:** lit

**Key words:** lithium

#### **Rys historyczny**

Medyczne zastosowanie litu rozpoczęło się w 1859 roku, gdy angielski lekarz Alfred Baring Garrod (1819–1907) wprowadził węglan litu do leczenia dny moczanowej [1]. W roku 1871 amerykański neurolog William Alexander Hammond (1828–1900)

zastosował bromek litu w leczeniu manii [2]. Natomiast w roku 1886 duński lekarz i naukowiec Carl Lange (1834–1900), opierając się na tzw. teorii moczanowej depresji (*uric acid diathesis*), opisał swoje pozytywne doświadczenia ze stosowaniem węgłanu litu w leczeniu i profilaktyce depresji okresowej [3].

Za datę wprowadzenia litu do współczesnej psychiatrii uważa się rok 1949, kiedy to australijski psychiatra John Frederick Cade (1912–1980) opisał skuteczność węgłanu litu w leczeniu stanów maniakalnych [4]. Natomiast na początku lat 60. XX wieku pojawiły się prace wskazujące na możliwość zapobiegania przez lit nawrotom chorób afektywnych. Ich autorami byli psychiatra brytyjski Geoffrey Hartigan (1917–1968) [5] oraz psychiatra duński Poul Christian Baastrup (1918–2002) [6]. W latach siedemdziesiątych stwierdzono terapeutyczne działanie litu w epizodzie depresji [7], a w początku lat osiemdziesiątych wykazano potencjalizację przez lit działania leków przeciwdepresyjnych [8].

W niniejszym artykule przedstawiony zostanie aktualny stan wiedzy na temat leczenia litem, po 161 latach od wprowadzenia leku do terapii medycznej i po 71 latach od jego zastosowania we współczesnej psychiatrii. Zagadnienie to zostało ostatnio szczegółowo omówione również w książce *Lit – niezwykle lek w psychiatrii* [9].

### Profilaktyka nawrotów epizodów afektywnych

Najważniejszym wskazaniem dla stosowania litu w psychiatrii jest obecnie profilaktyka nawrotów manii i depresji w chorobach afektywnych. Działanie litu zapobiegające nawrotom afektywnym określa się jako normotymiczne, czyli stabilizujące nastrój (*mood-stabilizing*). Lit jest prekursorem leków normotymicznych i należy do I generacji tych leków (obok walproinianów i karbamazepiny), wprowadzonych w latach 60. i 70. XX wieku. Druga generacja została zapoczątkowana w 1995 roku po wykazaniu normotymicznego działania klozapiny [10], a następnie olanzapiny, kwetiapiny, lamotryginy aripiprazolu i rysperydonu [11, 12].

Doświadczenia własne badania skuteczności profilaktyki litem sięgają roku 1980, kiedy to opublikowano w „Psychiatrii Polskiej” ocenę 61 pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową (ChAD), u których stosowano lit przez średnio 5 lat. Wykazano, że w czasie podawania litu, w porównaniu z identycznym okresem przed jego włączeniem, liczba nawrotów zmniejszyła się o 71%, a liczba hospitalizacji o 72%. U 44% chorych w trakcie stosowania litu nie obserwowano nawrotów choroby [13]. Natomiast w XXI wieku skuteczność profilaktyczna litu w ChAD została bezspornie dowiedziona w trzech metaanalizach. Wykazały one, że lit jest istotnie lepszy niż placebo w zapobieganiu wszystkim rodzajom nawrotów afektywnych oraz nawrotów epizodów maniakalnych, a w większości prac również w odniesieniu do nawrotów depresji [14–16].

Główne projekty porównujące lit z lekami normotymicznymi I generacji to badanie MAP (*Multicenter study of long-term treatment of Affective or schizoaffective Psychoses*) oraz BALANCE (*Bipolar Affective Disorder Lithium/ANtiConvulsant Evaluation*). W pierwszym z nich oceniano skuteczność profilaktyczną litu i karbamazepiny przez okres 2,5 roku. Wykazano, że lit był skuteczniejszy w klasycznych

postaciach ChAD, podczas gdy karbamazepina w postaciach atypowych (m.in. ze współchorobowością psychiatryczną oraz urojeniami niezwiązanymi z nastrojem) [17]. W badaniu BALANCE szacowano skuteczność profilaktyczną monoterapii walproinianem, monoterapii litem i kombinacji obu leków przez okres 2 lat. Stwierdzono lepszy profilaktyczny efekt monoterapii litu w porównaniu z monoterapią walproinianem i najlepszą efektywność leczenia skojarzonego [18].

Porównanie litu z lekami normotymicznymi II generacji wykonano w odniesieniu do lamotryginy i kwetiapiny. W pierwszym badaniu, porównującym lit i lamotryginę, trwającym 1,5 roku, wykazano, że profilaktyczny potencjał każdego z leków był istotnie większy od placebo, lit był istotnie lepszy od lamotryginy w zapobieganiu nawrotom manii, podczas gdy lamotrygina przewyższała lit w prewencji nawrotów depresji [19]. W projekcie CHOICE (*The Clinical and Health Outcomes Initiative in Comparative Effectiveness for Bipolar Disorder*), w którym oceniano lit i kwetiapinę przez okres 6 miesięcy, nie stwierdzono różnic między obu lekami w skuteczności leczniczej i profilaktycznej [20]. Natomiast w badaniu trwającym 4 lata Altamura i wsp. [21] wykazali, że odsetek pacjentów bez nawrotów był większy w grupie otrzymującej lit (46%) niż leczonych kwetiapiną (29%).

Porównanie, jakie przeprowadzili ostatnio Kessing i wsp. [22], przyniosło dowody, że monoterapia litem jest skuteczniejsza profilaktycznie od monoterapii innym lekiem normotymicznym, takim jak walproinian, lamotrygina, olanzapina i kwetiapina. Natomiast badacze fińscy wykazali, że lit był najskuteczniejszy w zapobieganiu hospitalizacji u pacjentów z ChAD [23].

W 50. rocznicę wprowadzenia litu do współczesnej psychiatrii kanadyjski psychiatra czeskiego pochodzenia Paul Grof przedstawił koncepcję *excellent lithium responders*, czyli grupę osób z ChAD, u których monoterapia litem doprowadza do całkowitego ustąpienia choroby [24]. W ośrodku poznańskim dokonano oceny odsetka tzw. *excellent lithium responders*, wykazując, że u około 1/3 pacjentów z ChAD, którzy ukończyli 10-letnią obserwację stosowania litu, w jej trakcie nie występowały nawroty choroby [25]. Natomiast Grof [26] w swej kolejnej pracy sugeruje, że u osób ze znakomitą skutecznością litu występuje umiarkowana liczba epizodów afektywnych z wyraźnymi okresami remisji oraz nie obserwuje się u nich współchorobowości psychiatrycznej. Może to odpowiadać klasycznemu opisowi Kraepelina *manisch-depressives Irreseine* [27]. Korzystne działanie litu występuje również u chorującego potomstwa takich osób [26].

Badanie czynników klinicznych skuteczności profilaktycznego stosowania litu wykonano w Poznaniu w grupie 111 pacjentów leczonych przez okres 5–39 lat (średnio 18 lat). Stwierdzono, że lepszy wynik uzyskano u osób z późniejszym początkiem choroby, bez obciążenia genetycznego chorobą afektywną, posiadających w rodzinie osoby zażywające lit w celach profilaktycznych, u kobiet ze współwystępowaniem zaburzeń lękowych oraz u mężczyzn nienadużywających alkoholu [28].

Dotychczasowe analizy tego zagadnienia są zgodne, że czynnikami związanymi z korzystnym działaniem litu są: występująca w chorobie sekwencja epizodów mania–depresja–remisja, późny początek choroby, niewystępowanie częstych zmian faz oraz szybkie włączenie litu [29, 30]. Wykazane w naszej pracy gorsze działanie litu u osób

nadużywających alkoholu potwierdzili uprzednio badacze amerykańscy [31], natomiast dobra reakcja na stosowanie litu u członków rodziny koresponduje z opinią Grofa [26], że korzystne działanie litu mogą wykazywać krewni w następnym pokoleniu.

Badaliśmy również zależność skuteczności profilaktycznej litu od cech osobowości skali TEMPS-A (*Temperament Scale of Memphis, Pisa, Paris and San Diego Autoquestionnaire*), takich jak temperament hipertymiczny, cyklotymiczny, depresyjny, lękowy i drażliwy. Pozytywną korelację ze skutecznością litu wykazywał temperament hipertymiczny, podczas gdy negatywną temperament lękowy, cyklotymiczny i drażliwy [32]. Oceniano też efektywność profilaktycznego stosowania litu w zależności od cech schizotypii skal O-LIFE (*Oxford-Liverpool Inventory of Feelings and Experiences*). Skala ta wyróżnia cztery wymiary schizotypii, takie jak „niezwykle doznania”, „dezorganizacja poznawcza”, „introwersja i anhedonia” oraz „zachowania impulsywne i niezgodne z regułami”. Wykazano istotną negatywną korelację skuteczności litu z wymiarem dezorganizacji poznawczej, który jest najsilniej związany z predyspozycją do objawów psychotycznych [33].

Istotnym elementem związanym ze skutecznością profilaktyczną litu jest predyspozycja genetyczna. W artykule opublikowanym na łamach „CNS Drugs” w roku 2013 przedstawiono aktualną wiedzę na temat roli w tym względzie tzw. genów kandydujących [34]. Ośrodek poznański był pierwszym, w którym wykazano asocjację polimorfizmu Val66Met genu czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego (*brain derived neurotrophic factor – BDNF*) ze skutecznością profilaktyki litem [35]. Stwierdziliśmy również związek między profilaktyczną efektywnością litu a polimorfizmem – 48A/G genu receptora dopaminergicznego D1 (*DRD1*) [36] oraz polimorfizmami genów tzw. zegarowych (*clock genes*), czyli związanych z rytmemi biologicznymi, takich jak gen *ARNTL* (*Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like*) i gen *TIM* (*timeless*) [37].

Metaanaliza z 2005 roku wykazała, że zła sytuacja społeczna, czynniki stresowe i wydarzenia życiowe mogą się łączyć z gorszym profilaktycznym działaniem litu [38]. Ostatnio badacze francuscy stwierdzili, że z gorszym efektem działania litu związane są również wydarzenia stresowe okresu wczesnodziecięcego [39]. Badania molekularno-genetyczne wykonane w Poznaniu wskazują na związek efektu profilaktyki litem z genami układu stresu. Ujawniono asocjację skuteczności litu z polimorfizmem genu receptora glikokortykoidowego *NR3C1* (*Nuclear receptor subfamily 3 group C member 1*) [40] oraz z trzema polimorfizmami genu *FKBP5* (*FK 506 binding protein 5*) [41]. Gen *FKBP5* jest jednym z najważniejszych genów pośredniczących w konsekwencjach psychopatologicznych traumy wczesnodziecięcej, głównie cięższego przebiegu chorób afektywnych [42].

Pierwsze badanie metodą *Genome-Wide Association Study* (GWAS) dotyczące profilaktycznego działania litu wykonane w ramach projektu *International Consortium on Lithium Genetics* (*ConLiGen*) wykazało asocjację efektu litu z miejscem (*locus*) na chromosomie 21, które zawiera 2 geny długiego, niekodującego RNA (*long, non-coding RNAs – lncRNAs*) regulatora ekspresji genów w ośrodkowym układzie nerwowym [43]. Po zastosowaniu tej metody stwierdzono też związek gorszego działania litu z występowaniem objawów psychotycznych [44], co koresponduje z wymiarem na skali schizotypii predysponującym do takich objawów [33].

Ostatnie rekomendacje grupy roboczej ISBD (International Society of Bipolar Disorder) i IGSLI (International Group for the Study of Lithium-treated Patients) zalecają utrzymywanie stężenia litu w celach profilaktycznych na poziomie 0,6–0,8 mmol/l. W wypadku dobrego efektu i gorszej tolerancji somatycznej dopuszczalny jest poziom 0,4–0,6 mmol/l, natomiast przy nieoptymalnym efekcie i dobrej tolerancji podaż litu można zwiększyć do uzyskania stężenia 0,8–1,0 mmol/l [45]. Ponieważ odsetek znakomych wyników monoterapii litem wynosi około 1/3, u większości chorych z ChAD stosowana jest terapia kombinowana, również z zastosowaniem litu, z innymi lekami normotymicznymi. Kombinacja litu z walproinianem, kwetiapiną, olanzapiną czy aripirazolem znacznie przewyższa wyniki profilaktyczne z zastosowaniem każdego z tych leków z osobna [18, 46–48]. Efektywność profilaktyczna kombinacji litu i kwetiapiny jest dwukrotnie lepsza od monoterapii każdym z tych leków [21].

Lit zapobiega również nawrotom depresji w chorobie afektywnej jednobiegunowej, co zostało zauważone już w pierwszym artykule na temat jego właściwości profilaktycznych [5]. Przegląd dokonany w 2019 roku obejmował pięć kontrolowanych badań randomizowanych badających różnicę między monoterapią litem i placebo oraz pięć badań porównujących lit z lekami przeciwdepresyjnymi. Profilaktyka litem była istotnie lepsza od placebo i nieznacznie przewyższała skutecznością długotrwałe stosowanie leków przeciwdepresyjnych [49]. Badacze fińscy sprawdzali ryzyko ponownego przyjęcia do szpitala u pacjentów, u których rozpoznano ciężką postać depresji okresowej, i wykazali, że stosowanie litu, zwłaszcza monoterapii, wiązało się z istotnym zmniejszeniem ryzyka rehospitalizacji, podczas gdy nie stwierdzono takiego działania w odniesieniu do leków przeciwdepresyjnych (z wyjątkiem amitryptyliny) oraz leków przeciwpsychotycznych (z wyjątkiem klozapiny) [50]. Tak więc stosowanie litu w celu profilaktyki depresji okresowej jest warte rozważenia, np. po pozytywnym wyniku włączenia litu w celu potencjalizacji leków przeciwdepresyjnych w depresji lekoopornej, ale również w wypadku częstych nawrotów występujących w trakcie stosowania leków przeciwdepresyjnych.

## Leczenie manii

Lit zachowuje nadal wartość jako lek o działaniu przeciwmaniakalnym, aczkolwiek monoterapia litem zalecana jest raczej w stanach maniakalnych o mniejszej intensywności. Ciężkie stany maniakalne, z objawami psychotycznymi i znacznym pobudzeniem psychoruchowym, zazwyczaj wymagają stosowania leków w iniekcjach domięśniowych, a po przejściu na leczenie doustne lit zwykle jest tutaj stosowany w skojarzeniu z innym lekiem normotymicznym. Metaanaliza wykonana w 2000 roku wykazała znacząco większą przeciwmaniakalną skuteczność litu w porównaniu z placebo. Lit przejawiał podobną efektywność jak haloperidol i rysperydon, a lepszą niż chlorpromazyna oraz porównywalną do leków przeciwpadaczkowych, takich jak karbamazepina i walproinian [51]. Jednak w ostatnim przeglądzie wykonanym w 2011 roku ustalono, że zarówno haloperidol, jak i atypowe leki przeciwpsychotyczne, takie jak rysperydon i olanzapina, są skuteczniejsze od litu w leczeniu manii [52].

Stosowanie litu w stanie maniakalnym można rozpocząć od dawki 750–1000 mg węglanu litu na dobę w celu uzyskania stężenia ponad 0,8 mmol/l. Niektórzy uważają,

że stężenie to może w stanie maniakalnym sięgać nawet do 1,2 mmol/l, ponieważ tacy pacjenci dobrze je tolerują. Pierwszego oznaczenia litu powinno się dokonywać już po 3 dniach od rozpoczęcia jego podawania, a stężenie „przeciwmaniakalne” zwykle uzyskuje się przy dawce 1000–2000 mg węglanu litu na dobę. Dotyczy to również sytuacji, gdy lit jest stosowany razem z innymi lekami przeciwmaniakalnymi. Objawy uboczne przy stosowaniu litu w stanie maniakalnym nie są częste i są typowe dla początkowego okresu wprowadzaniu litu (nudności, drżenie rąk, senność i poczucie zmęczenia). Zazwyczaj ustępują one przy redukcji dawki litu. Najlepszymi kandydatami do stosowania litu w epizodzie maniakalnym są pacjenci, u których obserwuje się „euforyczne” wzmożenie nastroju (bez wyraźnych cech drażliwości i stanu mieszanego) i niezbyt nasilone pobudzenie psychomotoryczne. Jeżeli występuje kolejny epizod, istotne jest, czy w poprzednim notowano korzystne działanie litu. Nie należy myśleć o stosowaniu monoterapii litem, jeżeli mamy do czynienia z ciężkim przebiegiem choroby, częstymi hospitalizacjami i przebiegiem z częstą zmianą faz (*rapid cycling*).

Lit stanowi dobry wybór w leczeniu stanów hipomaniakalnych występujących w ChAD typu II, gdzie zwykle przeważają epizody depresyjne. Stosowanie litu może zapobiec u tych chorych pojawieniu się stanu depresji, który może mieć znaczne nasilenie i często towarzyszą mu tendencje samobójcze. W leczeniu stanów hipomanii wystarcza uzyskanie stężenia litu 0,6–0,8 mmol/l, a kurację można rozpocząć od dawki 750 mg/dobę.

### **Leczenie depresji i potencjalizacja leków przeciwdepresyjnych**

Monoterapia litem nie jest rekomendowana jako leczenie pierwszego rzutu epizodu depresji, zwłaszcza w przebiegu depresji okresowej nawracającej. W depresji w przebiegu ChAD lit rzadko jest stosowany w monoterapii, częściej w skojarzeniu z lamotryginą lub kwetiapiną. Lek ten znajduje jednak ważne zastosowanie w potencjalizacji leków przeciwdepresyjnych w wypadku depresji lekoopornej, w przebiegu zarówno ChAD, jak i depresji okresowej. Potencjalizacja przez lit działania leków przeciwdepresyjnych może stanowić drugie w kolejności, po profilaktyce nawrotów chorób afektywnych, wskazanie do jego podawania. W naszych badaniach wykazaliśmy, że istotna poprawa kliniczna oceniana po 28 dniach występuje u co najmniej połowy pacjentów, jest większa w depresji w przebiegu ChAD niż w depresji nawracającej oraz u chorych, u których istotna poprawa pojawiła się bardzo szybko (w ciągu kilku dni od wprowadzenia litu) [53, 54].

W celu potencjalizacji działania leków przeciwdepresyjnych w depresji lekoopornej należy dążyć do uzyskania stężenia leku w granicach 0,6–0,8 mmol/l, a podawanie litu należy kontynuować przez okres 4 tygodni. Po tym czasie wyraźnej poprawy można się spodziewać u co najmniej 50% pacjentów. U około ¼ chorych efekt litu występuje bardzo szybko, po kilku dniach jego stosowania. Jeżeli w ciągu 4 tygodni nie ma wyraźnej poprawy, stosowanie litu można zakończyć. Natomiast w wypadku uzyskania dobrego efektu terapeutycznego podawanie litu należy kontynuować przez co najmniej rok w celu zapobieżenia nawrotowi depresji [55]. Objawy uboczne występują rzadko, najczęściej jest to drżenie rąk. W wypadku dodania litu do leków

z grupy SSRI ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego jest niewielkie. Metodę potencjalizacji litem można z powodzeniem stosować u osób w starszym wieku – jej skuteczność może być nawet lepsza u osób powyżej 65. roku życia [56].

### Działanie „przeciwsamobójcze” litu

Jednym z najcenniejszych rezultatów długotrwałego stosowania litu w chorobach afektywnych jest zapobieganie zachowaniom samobójczym. Zgromadzono dowody, że spośród środków normotymicznych lit powoduje największą redukcję w zakresie samobójstw i prób samobójczych. Ponieważ samobójstwa stanowią najczęstszą przyczynę śmierci w grupie osób z chorobami afektywnymi, ta właściwość litu przekłada się w znacznym stopniu na jego dobroczynny efekt kliniczny.

„Przeciwsamobójcze” działanie litu zostało potwierdzone w metaanalizach wykonanych w XXI wieku. Baldessarini i wsp. [57] wykazali, że ryzyko popełnienia samobójstwa u chorych otrzymujących lit jest pięciokrotnie niższe w porównaniu z pacjentami otrzymującymi inne formy leczenia. Cipriani i wsp. [58] doszli do wniosku, że lit jest istotnie lepszy niż placebo w zmniejszaniu liczby samobójstw oraz ogólnej śmiertelności zarówno w ChAD, jak i w depresji nawracającej i przewyższa w tym względzie działanie innych leków normotymicznych i przeciwdepresyjnych. Odstawienie litu powoduje natomiast istotne zwiększenie ryzyka popełnienia samobójstwa. Według badaczy niemieckich działanie „przeciwsamobójcze” litu nie koreluje z efektem profilaktycznym w odniesieniu do nawrotów afektywnych, co może wskazywać na specyfikę działania litu w tym względzie [59].

W ostatniej dekadzie pojawiły się publikacje wskazujące na „przeciwsamobójcze” działanie śladowych stężeń litu zawartych w wodzie pitnej. Ujemna korelacja między częstością samobójstw a zawartością litu w wodzie pitnej została ujawniona w badaniach wykonanych w Japonii [60], w Austrii [61], w Stanach Zjednoczonych [62] i Grecji [63]. W efekcie zaproponowano traktowanie litu jako niezbędnego mikroelementu i zasugerowano suplementację wody pitnej w lit w rejonach o jego niskiej zawartości.

Ważne wydaje się zalecenie, aby rozważyć stosowanie litu u każdego pacjenta z chorobą afektywną, u którego istnieje ryzyko samobójstwa. Ocena czynników takiego ryzyka powinna obejmować m.in. obciążenie rodzinne zachowaniami samobójczymi, występowanie zachowań samobójczych w trakcie dotychczasowego przebiegu choroby oraz aktualną sytuację życiową i stan kliniczny pacjenta. W wypadku pacjenta, u którego przebieg kliniczny choroby nawiązuje do profilu *excellent lithium responders*, do zapobiegania zachowaniom samobójczym wystarczająca jest monoterapia za pomocą litu. U pozostałych chorych wykazujących wysoki stopień ryzyka samobójstwa lit powinien być stosowany jako niezbędny składnik kombinowanej kuracji normotymicznej.

### Działanie przeciwwirusowe i immunomodulacyjne

Działanie przeciwwirusowe litu, zwłaszcza przeciwko wirusom opryszczki, znane jest od 40 lat, kiedy to badacze brytyjscy wykazali, że lit hamuje replikację wirusa

opryszczki (*Herpes Simplex Virus* – HSV) w modelu eksperymentalnym [64] oraz pojawiły się obserwacje ustępowania opryszczki wargowej w trakcie stosowania litu [65].

W roku 1991 w czasopiśmie „Lithium” przedstawiono wyniki polsko-amerykańskiego badania retrospektywnego opryszczki wargowej u chorych otrzymujących lit w celach profilaktycznych. Populacja polska obejmowała 69 pacjentów otrzymujących lit przez okres średnio 8 lat, przy czym u 28 osób z tej grupy występowała nawrotowa opryszczka wargowa. W przebiegu leczenia litem u 13 pacjentów (46%) doszło do całkowitego ustąpienia nawrotów opryszczki, a u 7 ich częstość istotnie się zmniejszyła. Lepszy efekt „przeciwopryszczkowy” obserwowano u pacjentów, u których poziom litu w surowicy był wyższy niż 0,65 mmol/l, a stężenie w erytrocytach przekraczało 0,35 mmol/l. Populacja amerykańska obejmowała dwie grupy po 52 osoby, dobrane pod względem płci, wieku oraz długości systematycznego leczenia farmakologicznego (średnio 5 lat). W pierwszej grupie pacjentów, z ChAD, stosowano lit, natomiast w drugiej, z depresją okresową – leki przeciwdepresyjne. Częstość nawrotów opryszczki wargowej w porównaniu z 5-letnim okresem przed leczeniem zmniejszyła się w grupie otrzymującej lit o 73%, podczas gdy nie było istotnej różnicy w grupie otrzymującej leki przeciwdepresyjne [66]. W tym samym roku w pracy wykonanej wspólnie z Katedrą Dermatologii Akademii Medycznej w Bydgoszczy wykazano znakomite efekty stosowania maści z bursztynianem litu w miejscowym leczeniu opryszczki, głównie wargowej [67].

Lit wpływa również na układ hematologiczny i immunologiczny. Wzrost leukocytów w trakcie stosowania litu obserwowano już 70 lat temu [68] i jest to efekt dobrze znany i wykorzystywany klinicznie. Lit może też modyfikować komponent odpornościowy ChAD (reakcja ostrej fazy, produkcja cytokin prozapalnych i nadmierna aktywność osi podwzgórze–przysadka–nadnercza) [69]. Wspólnie z ośrodkiem szczecińskim badano wpływ długoterminowego leczenia litem na komórki macierzyste typu VSELs (*very small embryonic-like stem cells*) oraz ekspresję mRNA markerów neuronalnych i glejowych we krwi obwodowej pacjentów z ChAD z długim przebiegiem choroby. Uzyskane wyniki wskazują, że długotrwałe leczenie litem może działać osłabiająco na nadmierne procesy regeneracyjne i zapalne w tej chorobie [70].

### **Efekt neuroprotekcyjny i „przeciwotępienny”**

W drugiej dekadzie XXI wieku zwrócono uwagę na neuroprotekcyjne i „przeciwotępienne” działanie litu, potwierdzone w badaniach eksperymentalnych, epidemiologicznych i klinicznych [71]. Wykazano, że terapia litem powoduje wzrost objętości istoty szarej mózgu, zwłaszcza kory przedczołowej, zakrętu obręczy i hipokampu. Efektu takiego nie wywiera żaden inny lek normotymiczny. W badaniu IGSLI stwierdzono, że pacjenci z ChAD otrzymujący lit mieli większą objętość hipokampu w porównaniu z chorymi nieotrzymującymi litu i podobną do tej u osób zdrowych [72].

Wychodząc z założenia o neuroprotekcyjnym działaniu litu, wysunięto sugestię, że lit może wywierać efekt prewencyjny przeciw otępieniu. W badaniach populacyjnych stwierdzono zależność między stosowaniem litu a zmniejszeniem ryzyka występowania otępienia [73]. Analiza duńskiego rejestru recept ujawniła, że w grupie



osób z ChAD pobierających lit przez dłuższy okres obserwowano podobną częstość otępienia jak w populacji generalnej lub mniejszą, natomiast częstość ta była istotnie większa u pacjentów stosujących leki przeciwpadaczkowe, przeciwdepresyjne i przecipsychotyczne [74]. W dwóch pracach wykazano ujemną korelację między stężeniem litu w wodzie pitnej a częstością i nasileniem zaburzeń otępiennych [75, 76]. Natomiast metaanaliza dotychczasowych badań dotyczących terapeutycznego stosowania litu w chorobach otępiennych wykazała umiarkowanie obiecujące rezultaty takiej procedury [77].

### Biologiczny mechanizm działania litu

Najważniejsze mechanizmy działania litu na poziomie komórkowym obejmują hamowanie enzymu kinazy syntazy glikogenu 3-beta (*glucogen synthase kinase-3beta* – GSK-3 $\beta$ ) oraz wpływ na procesy sygnalizacji wewnątrzkomórkowej, szczególnie na układ fosfatidyloinozytolu (*phosphatidylinositol* – PI) [78].

Kinaza syntazy glikogenu 3-beta (GSK-3 $\beta$ ) reguluje transkrypcję genów, wpływa na plastyczność synaptyczną, apoptozę, strukturę komórek, odporność na stres oraz rytmy biologiczne. Hamowanie przez lit aktywności GSK-3 $\beta$  ma znaczenie w mechanizmie działania terapeutycznego w chorobach afektywnych oraz w chorobach neurodegeneracyjnych, ponieważ GSK-3 $\beta$  jest również enzymem metabolizmu białka prekursora amyloidu i fosforylacji białka tau. Działanie litu na GSK-3 $\beta$  może też odgrywać pewną rolę w powodowaniu objawów ubocznych, m.in. ze strony nerek i tarczycy, oraz może mieć związek z przeciwsamobójczym działaniem litu [9].

Lit hamuje kluczowy enzym dla układu PI, monofosfatazę-1 inozytolu (*inositol monophosphatase 1*). Brytyjski fizjolog Michael Berridge sformułował hipotezę dotyczącą uszczerplenia zapasów inozytolu (*inositol depletion hypothesis*) w ChAD jako mechanizmu terapeutycznego działania litu [79]. Oprócz wspomnianej monofosfatazy w mechanizmie działania litu istotną rolę odgrywa też hamowanie kinazy białkowej C (*protein kinase C* – PKC) oraz cyklazy adenylowej, która przekształca trifosforan adenozyliny (*adenosine triphosphate* – ATP) w cykliczny monofosforan adenozyliny (*cyclic adenosine monophosphate* – cAMP). Ważnym elementem tego układu jest także białko CREB (*cAMP response element-binding protein*) będące regulatorem ekspresji genów, aktywowane przez lit.

W mechanizmie działania litu istotna jest też stymulacja czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego (BDNF). BDNF jest niezbędny dla czynności i przeżywalności neuronów i moduluje aktywność takich neuroprzekaźników jak glutaminian, kwas gamma-aminomasłowy, dopamina i serotonina. Zaburzenia układu BDNF są kluczowe w patogenezie i leczeniu chorób afektywnych, a niskie stężenie BDNF we krwi uważane jest za marker późnego etapu ChAD. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że lit zwiększa ekspresję genu *BDNF* w mózgu szczura, a jednym z mechanizmów jest tutaj aktywacja CREB. W badaniach klinicznych stwierdzono, że stężenie BDNF w surowicy jest obniżone w okresie epizodu manii i depresji i zwiększa się poprzez stosowanie litu. Polimorfizm genu *BDNF* jest związany ze skutecznością profilaktyczną litu [80].

## Objawy niepożądane i postępowanie w razie ich wystąpienia

Objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, takie jak nudności i biegunki, występują u około 10–20% pacjentów w początkowym okresie stosowania litu i zwykle ustępują w przebiegu dalszego leczenia. Niekiedy mogą być zależne od typu stosowanego preparatu litu (zwykłego lub o opóźnionym wchłanianiu). Przyrost masy ciała jest relatywnie częsty w przebiegu leczenia litem i dotyczy około 25% pacjentów. U niektórych kobiet jest to objaw, który może stać się nawet przyczyną odstawienia litu. Opcje terapeutyczne obejmują tutaj dietę, aktywność fizyczną lub/i dodanie topiramatu. W skrajnych wypadkach może być konieczna zmiana na inny lek normotymiczny.

Drżenie występuje u około 20% pacjentów leczonych litem i pojawia się już w początkowym okresie jego stosowania. Jest to drobnofaliste drżenie kończyn górnych występujące jako drżenie samoistne lub zamiarowe (*action tremor*), np. przy nalewaniu płynu. Jest ono zwykle łagodne i często ustępuje po zmniejszeniu dawki leku. Jeżeli jednak redukcja leku nie jest możliwa, a objaw ten zakłóca codzienne aktywności pacjenta, stosuje się z dobrymi rezultatami leki beta-adrenolityczne, zwykle propranolol w dawkach 20–80 mg/dobę.

Wśród objawów dermatologicznych stosowania litu można wymienić zaostrzenie objawów trądziku i łuszczycy, jak również wystąpienie *de novo* takich zaburzeń. Łuszczyca o umiarkowanym lub znacznym nasileniu może stanowić przeciwwskazanie do włączenia litu. Objawy dermatologiczne mogą być związane ze stężeniem litu i można podjąć próbę zmniejszenia dawki. Jeżeli efekt działania litu jest dobry, można stosować leki używane w tych chorobach. Tylko w bardzo ciężkich przypadkach konieczne może być zastąpienie litu innym lekiem normotymicznym.

Najczęstszym niepożądanym objawem ze strony układu sercowo-naczyniowego są niespecyficzne zmiany okresu repolaryzacji w zapisie elektrokardiograficznym, bez istotnych objawów klinicznych. Obserwowano jednak przypadki arytmii, z których najczęściej spotykana była bradyarytmia zatokowa. W ciężkich przypadkach arytmii, jeżeli terapia litem jest konieczna, należy wprowadzić leczenie kardiologiczne [9].

Zwiększone oddawanie moczu (poliuria), któremu towarzyszy wzmożone pragnienie (polidipsja), może pojawić się już w pierwszych tygodniach stosowania litu. Przyczyną jest zmniejszenie przez lit zdolności zagęszczania moczu. W skrajnym przypadku poliuria osiąga nasilenie nefrogennej moczówki prostej. Objaw ten ulega złagodzeniu po zmniejszeniu dawki, można również w tym celu spróbować podawania amiloridu. Poliuria ustępuje po odstawieniu litu i taka decyzja jest zwykle podejmowana w przypadku moczówki prostej. Różnego stopnia zmniejszenie zdolności zagęszczania moczu przez nerki może utrzymywać się przez wiele lat stosowania litu. W badaniu genetyczno-molekularnym wykonanym w ośrodku poznańskim wykazano asocjację tego zaburzenia z polimorfizmem genu *GSK-3β* [81].

Największy problem dotyczący nerek, który może się pojawić po 10–20 latach przyjmowania litu, stanowi nefropatia śródmiąższowa, charakteryzująca się podwyższeniem stężenia kreatyniny i zmniejszeniem współczynnika przesączania kłębuszkowego (*glomerular filtration rate* – GFR). W badaniu 80 pacjentów z ChAD

otrzymujących lit przez okres 5–39 lat (średnio 16 lat) wartości GFR  $< 60$  ml/min/1,73<sup>2</sup> stwierdziliśmy u 38% mężczyzn i 16% kobiet, a ciężar właściwy moczu równy lub mniejszy od 1,005 u 21% mężczyzn i 14% kobiet [82]. Analizowano też dane 312 pacjentów z 12 ośrodków grupy IGSLI, leczonych litem przez okres 8–48 lat (średnio 18 lat). Wykazano u nich średnie obniżenie wartości GFR o 0,9% z każdym rokiem stosowania litu. Czynniki ryzyka spadku GFR obejmowały dłuższy okres leczenia litem, wyższe stężenie litu w surowicy, starszy wiek i obecność chorób towarzyszących, jak również wyjściowo niższą wartość GFR i początek leczenia litem po 40. roku życia. U żadnej osoby nie stwierdzono schyłkowej niewydolności nerek [83].

Stwierdzenie objawów uszkodzenia nerek może skutkować rozważeniem decyzji o odstawieniu litu i zastąpieniu go innym lekiem normotymicznym. Jednakże inne leki normotymiczne, zwłaszcza u *excellent lithium responders*, zwykle są nieskuteczne i dalszy przebieg choroby może być lekooporny. U chorych z nefropatią polityową czynność nerek należy często monitorować, a w razie postępujących zmian zmniejszyć dawkę litu.

Najczęstszymi objawami niepożądanymi związanymi z działaniem litu na czynność tarczycy są wola i niedoczynność tego gruczołu. Lit powoduje zmniejszenie produkcji i uwalniania hormonów tarczycy. Objawy niedoczynności tarczycy pojawiają się z reguły na wczesnym etapie terapii litem, częściej u kobiet i osób z obciążeniem genetycznym chorobami tarczycy. W badaniu 98 pacjentów z ChAD otrzymujących lit przez okres co najmniej 3 lat (średnio  $19 \pm 10$  lat) stężenie TSH i objętość gruczołu tarczowego były istotnie większe niż u 39 pacjentów z tą chorobą nieotrzymujących litu. Natomiast częstość niedoczynności tarczycy była podobna w obu grupach (24% vs. 18%) i 3–4 razy większa u kobiet niż u mężczyzn, co świadczy o tym, że sama ChAD może predysponować do takiej niedoczynności. Wszystkie osoby z niedoczynnością otrzymywały tyroksynę z dobrym efektem terapeutycznym. Częstość wola u chorych leczonych litem nie różniła się istotnie między kobietami a mężczyznami. Nie stwierdzono korelacji między występowaniem wola a poziomem hormonów tarczycy [84]. Porównanie przeciwciał przeciw-tarczycowych u osób otrzymujących lit i nieotrzymujących litu nie wykazało istotnych różnic [85].

Lit może zwiększać reabsorpcję wapnia w nerkach, pobudzać wydzielanie parathormonu i powodować zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej o charakterze pierwotnej nadczynności przytarczyc. W naszym badaniu 90 pacjentów leczonych litem przez okres  $16 \pm 10$  lat u 10% stwierdzono hiperkalcemię, a u 3 osób nadczynność przytarczyc [86]. Wskazuje to na celowość monitorowania stężenia wapnia w surowicy u takich osób. W wypadku nadczynności przytarczyc dającej istotne objawy kliniczne leczenie jest podobne jak przy pierwotnej nadczynności przytarczyc.

W opinii niektórych klinicystów lit może wywierać niekorzystny wpływ na funkcje poznawcze. Badania eksperymentalne wskazują natomiast na korzystne działanie litu na te procesy. U osób z ChAD czynności poznawcze mogą być pierwotnie zaburzone, a objawy te ulegają nasileniu podczas epizodów choroby i stosowanie litu nie powoduje tutaj istotnych zmian [87]. W badaniach własnych wykazano, że wpływ litu na funkcje poznawcze jest związany z jakością efektu profilaktycznego. Osoby ze słabszą skutecznością litu uzyskały gorsze wyniki w testach neuropsychologicznych w porównaniu

z osobami, u których działanie litu było korzystne, jak również w porównaniu z grupą osób zdrowych [88]. Natomiast rezultaty uzyskane przez pacjentów ze znakomitym efektem litu były istotnie lepsze niż pozostałych chorych leczonych litem i podobne do rezultatów osób zdrowych. Także stężenie BDNF w surowicy u *excellent lithium responders* było podobne jak u osób zdrowych [89]. Korzystny wpływ litu na funkcje poznawcze związany jest z jego działaniem neuroprotektoryjnym oraz przeciw wirusom opryszczki. W celu zminimalizowania ewentualnego negatywnego działania litu w tym względzie u osób wrażliwych można utrzymywać stężenie litu na najniższym efektywnym poziomie, tj. 0,4–0,6 mmol/l [87].

### Stosowanie litu w ciąży i w okresie okołoporodowym

U kobiet z ChAD występuje zwiększone ryzyko nawrotów podczas ciąży oraz zaburzeń poporodowych. Wśród zasad postępowania u kobiet z ChAD podanych w rekomendacjach Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego znaczna część odnosi się do stosowania litu. W okresie planowania ciąży wskazane jest uzyskanie przez kilka miesięcy stabilizacji stanu psychicznego i ustalenie na jednym leku normotymicznym, którym nie powinien być walproinian ani karbamazepina. Lit może stanowić tutaj lek pierwszego wyboru. Osoby zażywające lit powinny kontynuować jego przyjmowanie w ciąży. W I trymestrze dawkę węglańcu litu należy obniżyć do 500 mg/dobę. W II i III trymestrze lit trzeba stosować w dawkach podzielonych, zapewniających stężenie ok. 0,6 mmol/l. Można zmniejszyć dawkę litu na 2 tygodnie przed porodem i włączyć go bezpośrednio po porodzie, zapewniając stężenie co najmniej 0,6 mmol/l. Ze względu na wysoki wskaźnik przenikania do mleka matki nie zaleca się karmienia piersią. W wyjątkowych wypadkach można to czynić, podając lit w dawkach podzielonych, po karmieniu dziecka.

Ponieważ podawanie litu w ciąży jest skuteczną strategią zapobiegania zaburzeniom afektywnym poporodowym, u kobiet, u których w przeszłości wystąpiły takie zaburzenia, a nie otrzymywały one litu podczas ciąży, zaleca się włączenie litu bezpośrednio po porodzie. Możliwe jest również bezpieczne wprowadzenie litu do leczenia w końcowym okresie ciąży – zapobiega ono wtedy nawrotom w okresie poporodowym. Postępowanie to wymaga częstego monitorowania stężeń litu w celu ochrony płodu przed stężeniem toksycznym [90].

### Długotrwałe stosowanie litu – doświadczenia własne

Doświadczenia z długotrwałym stosowaniem litu wielokrotnie przewyższają ilościowo wnioski z praktyki z jakimkolwiek innym lekiem normotymicznym. W roku 2016 przedstawiliśmy dwóch mężczyzn i trzy kobiety w wieku 64–79 lat, u których lit był stosowany z bardzo dobrym efektem przez okres ponad 40 lat. U czworga z nich stężenie litu utrzymywało się w granicach 0,60–0,65 mmol/l, a u jednej osoby w granicach 0,7–0,8 mmol/l. Obaj mężczyźni mieli objawy nefropatii, ale bez cech progresji w ostatnich 5 latach. U jednej z kobiet występowała choroba Hashimoto i z tego powodu otrzymywała tyroksynę. Stężenia wapnia u wszystkich były w granicach normy. W całej

grupie funkcje poznawcze były na podobnym poziomie jak u zdrowych osób w podobnym wieku i o podobnym okresie edukacji. Wszyscy pacjenci byli zawodowo aktywni do 55.–65. roku życia, a ich funkcjonowanie rodzinne i społeczne było prawidłowe. Rozpoczęcie podawania litu nastąpiło z reguły w pierwszych 3 latach choroby [91].

W roku 2020 dokonano opisu 79-letniej pacjentki, u której stosowano lit przez 50 lat. Był to okres jej optymalnego funkcjonowania pod względem psychicznym, ogólnozdrowotnym i społecznym [92].

### Niedostateczne stosowanie litu

Jedną z przyczyn niedostatecznego stosowania litu w chorobach afektywnych jest wprowadzenie (i aktywna promocja) innych leków normotymicznych zarówno pierwszej, jak i drugiej generacji. Lit stanowi pod tym względem „lek sierocy” (*orphan drug*), którego ze względu na niskie koszty produkcji nie popularyzuje żadna firma farmaceutyczna. Innym powodem może być percepcja litu jako środka „toksycznego”, związana z jego działaniami ubocznymi, głównie na czynność tarczycy, nerek i funkcje poznawcze. Takie postrzeganie litu jest częste wśród lekarzy różnych specjalności, ale dotyczy również psychiatrów.

Niewystarczające stosowanie litu znajduje odzwierciedlenie w trendach dotyczących przepisywania recept na leki normotymiczne w ostatnich dekadach. Wskazują one na znaczny wzrost używania nowych leków normotymicznych, podczas gdy wykorzystywanie litu utrzymuje się na podobnym poziomie lub wykazuje nieznaczny spadek. Badanie wykonane w Polsce ujawniło, że w latach 2004–2010 nastąpił nieznaczny wzrost (o 4%) podaży litu, natomiast w latach 2011–2017 wzrost ten wynosił 16%. Jednakże w II półroczu 2017 roku stosowanie walproinianów było niemal trzykrotnie większe niż litu, a kwetiapiny, olanzapiny i lamotryginy mniej więcej dwukrotnie większe [93].

W roku 2018 wybitny specjalista w zakresie ChAD Robert Post wyraził ubolewanie, że stosowanie litu w USA jest nawet bardziej niedostateczne niż w Europie. Wskazał przy tym na liczne zalety litu, stwierdzając, że obawy przed objawami ubocznymi tego leku są przesadzone [94]. W tym samym roku autor niniejszego przeglądu opublikował pracę *Challenging the negative perception of lithium and optimizing its long-term administration*, w której udowodnił przewagę litu nad innymi lekami normotymicznymi oraz opisał korzyści wynikające z długotrwałego stosowania litu i możliwości skutecznego radzenia sobie z objawami ubocznymi [95]. Natomiast w jednym z ostatnich artykułów redakcyjnych „Bipolar Disorders”, zatytułowanym *Make lithium great again!*, psychiatrzy pod przewodnictwem redaktora naczelnego tego pisma Gina Malhiego zaapelowali o lepsze wykorzystanie potencjału terapeutycznego litu i częstsze jego stosowanie [96].

### Leczenie litem w literaturze i sztuce

Zarówno wprowadzenie litu do lecznictwa psychiatrycznego, jak i jego działanie terapeutyczne znalazło odzwierciedlenie w dziełach literackich i sztuce. Inicjator

wykorzystania litu we współczesnej psychiatrii John Cade doczekał się w XXI wieku sztuki, filmu oraz dwóch biografii. W roku 2003 została wystawiona w Sydney sztuka teatralna pt. *Dr Cade*, do której scenariusz napisał Neil Cole, były minister sprawiedliwości stanu Wiktoria w Australii, stosujący lit w celach terapeutycznych we własnych zaburzeniach. W roku 2004 powstał film dokumentalny *Troubled minds: The lithium revolution* oparty na wywiadach z synami Johna Cade'a oraz z jego pacjentami i innymi osobami z jego otoczenia. Film zdobył nagrodę The International Vega Awards za treści popularnonaukowe. Biografię Cade'a – zatytułowaną *Finding sanity: John Cade, lithium and the taming of bipolar disorder* – napisali w 2017 roku psychiatra z Sydney Greg De Moore i socjolog zdrowia z Melbourne Ann Westmore. Kolejna biografia Cade'a wyszła spod pióra amerykańskiego psychiatry Waltera Browna w 2019 roku (*Lithium: A doctor, a drug, and a breakthrough*).

W latach 80. XX wieku leczenie litem opisali laureat Nagrody Nobla w dziedzinie medycyny Salvador Luria (1912–1991) w książce *A slot machine, a broken test tube: An autobiography* oraz znakomita aktorka, najmłodsza w historii zdobywczyni Oscara, Patty Duke (1946–2016) w autobiografii zatytułowanej *Call me Anna*. Leczeni litem byli wybitni literaci, m.in. Jerzy Broszkiewicz (1922–1993), Ota Pavel (1930–1973), Robert Lowell (1917–1977) oraz Jamie Lowe, autorka opublikowanej w 2017 roku książki *Mental: Lithium, love and losing my mind*.

Wyjątkową postacią, jeśli chodzi o popularyzowanie wiedzy psychiatrycznej, jest Kay Redfield Jamison, obecnie profesor psychologii na uniwersytecie Johna Hopkinsa w Baltimore. Jest ona autorką licznych książek dotyczących ChAD, a wspólnie z Frederickiem Goodwinem, byłym szefem Narodowego Instytutu Zdrowia Psychicznego USA, współautorką fundamentalnego dzieła *Manic-depressive illness*. Pierwsze wydanie książki ukazało się w 1990 roku i zostało zgodnie uznane za biblię ChAD. Druga edycja pojawiła się w 2007 roku i nosiła tytuł *Manic-depressive illness. Bipolar disorders and recurrent depression*. W roku 1996, w książce *An unquiet mind*, Kay Jamison po raz pierwszy w historii psychiatrii opisała własną chorobę afektywną dwubiegunową i leczenie litem z punktu widzenia wybitnego profesjonalisty. Polskie tłumaczenie tej książki, pt. *Niespokojny umysł*, miało już dwa wydania: w roku 2000 i 2018.

Na zakończenie należy również stwierdzić, że leczenie litem stało się elementem popkultury, jako że słowo „lit” pojawia się w tytułach utworów muzycznych Kurta Cobaina (1967–1994), zespołu rockowego Evanescence oraz Stinga [97].

## Piśmiennictwo

1. Garrod AB. *Gout and rheumatic gout*. London: Walton and Maberly; 1859.
2. Hammond WA. *Treatise on diseases of the nervous system*. New York: Appleton; 1871.
3. Lange C. *Om periodiske depressionstilstande og deres patogenese*. Copenhagen: Lund; 1886.
4. Cade JFJ. *Lithium salts in the treatment of psychotic excitement*. Med. J. Aust. 1949; 2(10): 349–352.

5. Hartigan GP. *The use of lithium salts in affective disorders*. Br. J. Psychiatry 1963; 109: 810–814.
6. Baastrup PC. *The use of lithium in manic-depressive psychoses*. Compr. Psychiatry 1964; 5(6): 396–408.
7. Rybakowski J, Chłopocka M, Lisowska J, Czerwiński A. *Badania nad skutecznością leczniczą węglańku litu w endogennych zespołach depresyjnych*. Psychiatr. Pol. 1974; 8: 129–135.
8. Dé Montigny C, Grunberg F, Mayer A, Deschenes JP. *Lithium induces rapid relief of depression in tricyclic antidepressant nonresponders*. Br. J. Psychiatry 1981; 138: 252–256.
9. Rybakowski J. *Lit – niezwykle lek w psychiatrii*. Poznań: Wydawnictwo Termedia; 2019. <https://www.termedia.pl/Ksiazka/-279>.
10. Zarate CA, Tohen M, Banov MD, Weiss MK, Cole JO. *Is clozapine a mood stabilizer?* J. Clin. Psychiatry 1995; 56(3): 108–112.
11. Rybakowski JK. *Two generations of mood stabilizers*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2007; 10(5): 709–711.
12. Rybakowski JK. *Meaningful aspects of the term 'mood stabilizer'*. Bipolar. Disord. 2018; 20(4): 391–392.
13. Rybakowski J, Chłopocka-Woźniak M, Kapelski Z. *Ocena kliniczna skuteczności profilaktycznej długotrwałego stosowania węglańku litu u chorych z endogennymi zespołami depresyjnymi*. Psychiatr. Pol. 1980; 14: 357–361.
14. Geddes JR, Burgess S, Kawton K, Jamison K, Goodwin GM. *Long-term lithium therapy for bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Am. J. Psychiatry 2004; 161(2): 217–222.
15. Nivoli AMA, Murru A, Vieta E. *Lithium: Still a cornerstone in the long-term treatment in bipolar disorder?* Neuropsychobiology 2010; 62(1): 27–35.
16. Severus E, Taylor MJ, Sauer C, Pfennig A, Ritter P, Bauer M i wsp. *Lithium for prevention of mood episodes in bipolar disorders: Systematic review and meta-analysis*. Int. J. Bipolar Disord. 2014; 2: 15.
17. Kleindienst N, Greil W. *Differential efficacy of lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder: Results of the MAP study*. Neuropsychobiology 2000; 42(Suppl 1): 2–10.
18. BALANCE investigators and collaborators; Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J, Azorin J-M, Cipriani A, Ostacher MJ i wsp. *Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): A randomized open-label trial*. Lancet 2010; 375(9712): 385–395.
19. Goodwin GM, Bowden CL, Calabrese JR, Grunze H, Kasper S, White R. *A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder*. J. Clin. Psychiatry 2004; 65(3): 432–441.
20. Nierenberg AA, McElroy SL, Friedman ES, Ketter TA, Shelton RC, Deckersbach T. *Bipolar CHOICE (Clinical Health Outcomes Initiative in Comparative Effectiveness): a pragmatic 6-month trial of lithium versus quetiapine for bipolar disorder*. J. Clin. Psychiatry 2016; 77: 90–99.
21. Altamura AC, Mundo E, Dell'Osso B, Tacchini G, Buoli M, Calabrese JR. *Quetiapine and classical mood stabilizers in the long-term treatment of bipolar disorder: A 4-year follow-up naturalistic study*. J. Affect. Disord. 2008; 110(1–2): 135–141.
22. Kessing LV, Bauer M, Nolen WA, Severus E, Goodwin GM, Geddes J. *Effectiveness of maintenance therapy of lithium vs other mood stabilizers in monotherapy and in combinations: A systematic review of evidence from observational studies*. Bipolar Disord. 2018; Feb 14. Doi: 10.1111/bdi.12623. [Epub ahead of print].

23. Lähteenvuo M, Tanskanen A, Taipale H, Hoti F, Vattulainen P, Vieta E i wsp. *Real-world effectiveness of pharmacologic treatments for the prevention of rehospitalization in a Finnish nationwide cohort of patients with bipolar disorder*. JAMA Psychiatry 2018; 75(4): 347–355.
24. Grof P. *Excellent lithium responders: People whose lives have been changed by lithium prophylaxis*. W: Birch NJ, Gallicchio VS, Becker RW. red. *Lithium: 50 years of psychopharmacology, new perspectives in biomedical and clinical research*. Cheshire, Connecticut: Weidner Publishing Group; 1999. S. 36–51.
25. Rybakowski JK, Chłopocka-Woźniak M, Suwalska A. *The prophylactic effect of long-term lithium administration in bipolar patients entering treatment in the 1970s and 1980s*. Bipolar Disord. 2001; 3(2): 63–67.
26. Grof P. *Sixty years of lithium responders*. Neuropsychobiology 2010; 62(1): 27–35.
27. Kraepelin E. *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. 6 Auflage. Leipzig: Barth; 1899.
28. Kliwicki S, Chłopocka-Woźniak M, Rudnicka E, Rybakowski J. *Skuteczność długoterminowego stosowania litu w chorobie afektywnej dwubiegunowej*. Farmakoter. Psychiatr. Neurol. 2014; 30(1): 5–13.
29. Kleindienst N, Engel R, Greil W. *Which clinical factors predict response to prophylactic lithium? A systematic review for bipolar disorders*. Bipolar Disord. 2005; 7(5): 404–417.
30. Hui TP, Kandola A, Shen L, Lewis G, Osborn DPJ, Geddes JR i wsp. *A systematic review and meta-analysis of clinical predictors of lithium response in bipolar disorder*. Acta Psychiatr. Scand. 2019; 140(2): 94–115.
31. O’Connell RA, Mayo JA, Flatow L, Cuthbertson B, O’Brien BE. *Outcome of bipolar disorder on long-term treatment with lithium*. Br. J. Psychiatry 1991; 159: 123–129.
32. Rybakowski JK, Dembinska D, Kliwicki S, Akiskal KK, Akiskal HH. *TEMPS-A and long-term lithium response: Positive correlation with hyperthymic temperament*. J. Affect. Disord. 2013; 145(2): 187–189.
33. Dembińska-Krajewska D, Kliwicki S, Chłopocka-Woźniak M, Rybakowski J. *Skuteczność profilaktycznego stosowania litu w chorobie afektywnej dwubiegunowej a cechy schizotypii*. Farmakoter. Psychiatr. Neurol. 2012; 28(3–4): 153–158.
34. Rybakowski JK. *Genetic influences on response to mood stabilizers in bipolar disorder: Current status of knowledge*. CNS Drugs 2013; 27(3): 165–173.
35. Rybakowski JK, Suwalska A, Skibińska M, Szczepankiewicz A, Leszczyńska-Rodziewicz A, Permoda A i wsp. *Prophylactic lithium response and polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene*. Pharmacopsychiatry 2005; 38(4): 166–170.
36. Rybakowski JK, Dmitrzak-Weglarz M, Suwalska A, Leszczynska-Rodziewicz A, Hauser J. *Dopamine D1 receptor gene polymorphism is associated with prophylactic lithium response in bipolar disorder*. Pharmacopsychiatry 2009; 42(1): 20–22.
37. Rybakowski JK, Dmitrzak-Weglarz M, Kliwicki S, Hauser J. *Polymorphism of circadian clock genes and prophylactic lithium response*. Bipolar Disord. 2014; 16(2): 151–158.
38. Kleindienst N, Engel RR, Greil W. *Psychosocial and demographic factors associated with response to prophylactic lithium: A systematic review for bipolar disorders*. Psychol. Med. 2005; 35(12): 1685–1694.
39. Etain B, Lajnef M, Brichant-Petitjean C, Geoffroy PA, Henry C, Gard S i wsp. *Childhood trauma and mixed episodes are associated with poor response to lithium in bipolar disorders*. Acta Psychiatr. Scand. 2017; 135(4): 319–327.



40. Szczepankiewicz A, Rybakowski JK, Suwalska A, Hauser J. *Glucocorticoid receptor polymorphism is associated with lithium response in bipolar patients*. Neuro. Endocrinol. Lett. 2011; 32(4): 545–551.
41. Szczepankiewicz A, Narozna B, Rybakowski JK, Kliwicki S, Czerniński P, Dmitrzak-Węglarz M i wsp. *Genes involved in stress response influence lithium efficacy in bipolar patients*. Bipolar Disord. 2018; 20(8): 753–760.
42. Jaworska-Andryszewska P, Rybakowski JK. *Childhood trauma in mood disorders: Neurobiological mechanisms and implications for treatment*. Pharmacol. Rep. 2019; 71(1): 112–120.
43. Hou L, Heilbronner U, Degenhardt F, Adli M, Akiyama K, Akula N i wsp. *Genetic variants associated with response to lithium treatment in bipolar disorder: A genome-wide association study*. Lancet 2016; 387(10023): 1085–1093.
44. International Consortium on Lithium Genetics (ConLi+Gen); Amare AT, Schubert KO, Hou L, Clark SR, Papiol S, Heilbronner U i wsp. *Association of polygenic score for schizophrenia and HLA antigen and inflammation genes with response to lithium in bipolar affective disorder: A genome-wide association study*. JAMA Psychiatry 2018; 75(1): 65–74.
45. Nolen WA, Licht RW, Young AH, Malhi GS, Tohen M, Vieta E i wsp. *What is the optimal serum level for lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder? A systematic review and recommendations from the ISBD/IGSLI Task Force on treatment with lithium*. Bipolar Disord. 2019; 21(5): 394–409.
46. Katagiri H, Takita Y, Tohen M, Higuchi T, Kanba S, Takahashi M. *Safety and efficacy of olanzapine monotherapy and olanzapine with a mood stabilizer in 18-week treatment of manic/mixed episodes for Japanese patients with bipolar I disorder*. Curr. Med. Res. Opin. 2012. 28(5): 701–713.
47. Marcus R, Khan A, Rollin L, Morris B, Timko K, Carson W i wsp. *Efficacy of aripiprazole adjunctive to lithium or valproate in the long-term treatment of patients with bipolar I disorder with an inadequate response to lithium or valproate monotherapy: A multicenter, double-blind, randomized study*. Bipolar Disord. 2011; 13(2): 133–144.
48. Suppes T, Vieta E, Gustafsson U, Ekholm B. *Maintenance treatment with quetiapine when combined with either lithium or divalproex in bipolar I disorder: Analysis of two large randomized, placebo-controlled trials*. Depress. Anxiety 2013; 30(11): 1089–1098.
49. Undurraga J, Sim K, Tondo L, Gorodischer A, Azua E, Tay KH i wsp. *Lithium treatment for unipolar major depressive disorder: Systematic review*. J. Psychopharmacol. 2019; 33(2): 167–176.
50. Tiihonen J, Tanskanen A, Hoti F, Vattulainen P, Taipale H, Mehtälä J i wsp. *Pharmacological treatments and risk of readmission to hospital for unipolar depression in Finland: A nationwide cohort study*. Lancet Psychiatry 2017; 4(7): 547–553.
51. Poolsup N, Li Wan Po A, Oliveira de IR. *Systematic overview of lithium treatment in acute mania*. J. Clin. Pharm. Ther. 2000; 25(2): 139–156.
52. Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S i wsp. *Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: A multiple-treatments meta-analysis*. Lancet 2011; 378(9799): 1306–1315.
53. Rybakowski J, Matkowski K. *Synergistyczne działanie litu i tymoleptyków w depresji endogennej*. Psychiatr. Pol. 1987; 21: 115–120.
54. Rybakowski J, Matkowski K. *Adding lithium to antidepressant therapy: Factors related to therapeutic potentiation*. Eur. Neuropsychopharmacol. 1992; 2(2): 161–165.
55. Bauer M, Adli M, Ricken R, Severus E, Pilhatsch M. *Role of lithium augmentation in the management of major depressive disorder*. CNS Drugs 2014; 28(4): 331–342.

56. Buspavanich P, Behr J, Stamm T, Schlattmann P, Bschor T, Richter C i wsp. *Treatment response of lithium augmentation in geriatric compared to non-geriatric patients with treatment-resistant depression.* J. Affect. Disord. 2010; 251: 136–140.
57. Baldessarini RJ, Tondo L, Davis P, Pompili M, Goodwin FK, Hennen J. *Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: A meta-analytic review.* Bipolar Disord. 2006; 8(5 Pt 2): 625–639.
58. Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. *Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: Updated systematic review and meta-analysis.* Br. Med. J. 2013; 346: f3646.
59. Lewitzka U, Severus E, Bauer R, Ritter P, Müller-Oerlinghausen B, Bauer M. *The suicide prevention effect of lithium: More than 20 years of evidence—a narrative review.* Int. J. Bipolar Disord. 2015; 3(1): 32.
60. Ohgami H, Terao T, Shiotsuki I, Ishii N, Iwata N. *Lithium levels in drinking water and risk of suicide.* Br. J. Psychiatry 2009; 194(5): 464–465.
61. Kapusta ND, Mossaheb N, Etzersdorfer E, Hlavin G, Thau K, Willeit M i wsp. *Lithium in drinking water and suicide mortality.* Br. J. Psychiatry 2011; 198(5): 346–350.
62. Blüml V, Regier MD, Hlavin G, Rockett IRH, König F, Vyssoki B i wsp. *Lithium in the public water supply and suicide mortality in Texas.* J. Psychiatr. Res. 2013; 47(3): 407–411.
63. Giotakos O, Nisianakis P, Tsouvelas G, Giakalou VV. *Lithium in the public water supply and suicide mortality in Greece.* Biol. Trace Elem. Res. 2013; 156(1–3): 376–399.
64. Skinner GRB, Hartley C, Buchan A, Harper L, Gallimore P. *The effect of lithium chloride on the replication of herpes simplex virus.* Med. Microbiol. Immunol. 1980; 168(2): 258–265.
65. Lieb J. *Remission of recurrent herpes infection during therapy with lithium.* N. Eng. J. Med. 1979; 301(17): 942.
66. Rybakowski JK, Amsterdam JD. *Lithium prophylaxis and recurrent labial herpes infections.* Lithium 1991; 2: 43–47.
67. Rybakowski J, Gwiedzziński Z, Urbanowski S. *Lithium succinate ointment in topical treatment of herpes simplex infections.* Lithium 1991; 2: 117–118.
68. Radomski J, Fuyat HN, Nelson AA, Smith PK. *The toxic effects, excretion and distribution of lithium chloride.* J. Pharmacol. Exp. Ther. 1950; 100(4:1): 429–440.
69. Rybakowski JK. *Antiviral and immunomodulatory effect of lithium.* Pharmacopsychiatry 2000; 33(5): 159–164.
70. Ferensztajn-Rochowiak E, Kucharska-Mazur J, Tarnowski M, Samochowiec J, Ratajczak MZ, Rybakowski JK. *Stem cells, pluripotency and glial cell markers in peripheral blood of bipolar patients on long-term lithium treatment.* Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2018; 80(Pt A): 28–33.
71. Rybakowski JK, Suwalska A, Hajek T. *Clinical perspectives of lithium's neuroprotective effect.* Pharmacopsychiatry 2018; 51(5): 194–199.
72. Hajek T, Bauer M, Simhandl C, Rybakowski J, O'Donovan C, Pfennig A i wsp. *Neuroprotective effect of lithium on hippocampal volumes in bipolar disorder independent of long-term treatment response.* Psychol. Med. 2014; 44(3): 507–517.
73. Donix M, Bauer M. *Population studies of association between lithium and risk of neurodegenerative disorders.* Curr. Alzheimer Res. 2016; 13(8): 873–878.
74. Kessing LV, Forman JL, Andersen PK. *Does lithium protect against dementia?* Bipolar Disord. 2010; 12(1): 87–94.
75. Kessing LV, Gerds TA, Knudsen NN, Jørgensen LF, Kristiansen SM, Voutchkova D i wsp. *Association of lithium in drinking water with the incidence of dementia.* JAMA Psychiatry 2017; 74(10): 1005–1010.

76. Fajardo VA, Fajardo VA, LeBlanc PJ, MacPherson REK. *Examining the relationship between trace lithium in drinking water and the rising rates of age-adjusted Alzheimer's disease mortality in Texas*. J. Alzheimers Dis. 2018; 61(1): 425–434.
77. Matsunaga S, Kishi T, Annas P, Basun H, Hampel H, Iwata N. *Lithium as a treatment for Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis*. J. Alzheimers Dis. 2015; 48(2): 403–410.
78. Brown KM, Tracy DK. *Lithium: The pharmacodynamic actions of the amazing ion*. Ther. Adv. Psychopharmacol. 2013; 3(3): 163–176.
79. Berridge MJ, Downes CP, Hanley MR. *Neural and developmental actions of lithium: A unifying hypothesis*. Cell 1989; 59(3): 411–419.
80. Rybakowski JK. *Response to lithium in bipolar disorder: Clinical and genetic findings*. ACS Chem. Neurosci. 2014; 5(6): 413–421.
81. Rybakowski JK, Abramowicz M, Szczepankiewicz A, Michalak M, Hauser J, Czekalski S. *The association of glycogen synthase kinase-3beta (GSK-3β) gene polymorphism with kidney function in long-term lithium-treated bipolar patients*. Int. J. Bipolar Disord. 2013; 1: 8.
82. Rybakowski JK, Abramowicz M, Drogowska J, Chłopocka-Woźniak M, Michalak M, Czekalski S. *Screening for the markers of kidney damage in men and women on long-term lithium treatment*. Med. Sci. Monit. 2012; 18(11): CR656–660.
83. Tondo L, Abramowicz M, Alda M, Bauer M, Bocchetta A, Bolzani L i wsp. *Long-term lithium treatment in bipolar disorder: Effects on glomerular filtration rate and other metabolic parameters*. Int. J. Bipolar Disord. 2017; 5(1): 27.
84. Kraszewska A, Ziemnicka K, Jończyk-Potoczna K, Sowiński J, Rybakowski JK. *Thyroid structure and function in long-term lithium-treated and lithium-naïve bipolar patients*. Hum. Psychopharmacol. 2019; 34(4): e2708.
85. Kraszewska A, Ziemnicka K, Sowiński J, Ferencztajn-Rochowiak E, Rybakowski JK. *No connection between long-term lithium treatment and antithyroid antibodies*. Pharmacopsychiatry 2019; 52(5): 232–236.
86. Abramowicz M, Chłopocka-Woźniak M, Kraszewska A, Czekalski S, Rybakowski J. *Hiperkalcemia i nadczytność przytarczyc u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową długotrwale leczonych litem*. Farmakoter. Psychiatr. Neurol. 2014; 29(1): 21–27.
87. Rybakowski JK. *Effect of lithium on neurocognitive functioning*. Curr. Alzheimer Res. 2016; 13(8): 887–893.
88. Rybakowski JK, Permoda-Osip A, Borkowska A. *Response to prophylactic lithium in bipolar disorder may be associated with a preservation of executive cognitive functions*. Eur. Neuropsychopharmacol. 2009; 19(11): 791–795.
89. Rybakowski JK, Suwalska A. *Excellent lithium responders have normal cognitive functions and plasma BDNF levels*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2010; 13(5): 617–622.
90. Rybakowski J, Cudała WJ, Gałecki P, Rymaszewska J, Samochowiec J, Szulc A, Dudek D. *Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego dotyczące leczenia zaburzeń afektywnych u kobiet w wieku rozrodczym. Część II: Choroba afektywna dwubiegunowa*. Psychiatr. Pol. 2019; 53(2): 263–276.
91. Permoda-Osip A, Abramowicz M, Kraszewska A, Suwalska A, Chłopocka-Woźniak M, Rybakowski JK. *Kidney, thyroid and other organ functions after 40 years or more of lithium therapy: A case series of five patients*. Ther. Adv. Psychopharmacol. 2016; 6(4): 277–282.
92. Ferencztajn-Rochowiak E, Chłopocka-Woźniak M, Rybakowski JK. *Ultra-long-term lithium administration: All important matters and a case report of successful 50-year lithium treatment*.

- Braz. J. Psychiatry. [Ahead of print Epub Sep 18, 2020]. <http://dx.doi.org/10.1590/1516-4446-2020-1111>.
93. Rybakowski J, Chęcińska K. *Stosowanie litu w Polsce w latach 2004–2017*. Farmakoter. Psychiatr. Neurol. 2018; 34(2): 85–94.
  94. Post RM. *The new news about lithium: An underutilized treatment in the United States*. Neuropsychopharmacology 2018; 43(5): 1174–1179.
  95. Rybakowski JK. *Challenging the negative perception of lithium and optimizing its long-term administration*. Front. Mol. Neurosci. 2018; 11: 349.
  96. Malhi GS, Bell E, Boyce P, Hazel P, Murray G, Basset D i wsp. *Make lithium great again!* Bipolar Disord. 2020; 22(4): 325–327.
  97. Rybakowski J. *Leczenie litem w literaturze i sztuce*. Farmakot. Psychiatr. Neurolog. 2020; 36 (w druku).

Adres: Janusz Rybakowski  
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu  
Klinika Psychiatrii Dorosłych  
60-572 Poznań, ul. Szpitalna 27/33  
e-mail: [janusz.rybakowski@gmail.com](mailto:janusz.rybakowski@gmail.com)

Otrzymano: 10.09.2020

Zrecenzowano: 11.10.2020

Przyjęto do druku: 11.10.2020