

Lithium in mood disorders – an update

Lit w chorobach afektywnych – aktualizacja

Janusz Rybakowski

Poznan University of Medical Sciences, Poland;
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Polska

ABSTRACT

Objectives. The paper aims to present the most important clinical research on lithium in mood disorders, published between 2019 and 2023.

Literature review. The bibliography was selected and discussed across such topics as prophylactic and therapeutic lithium efficacy in mood disorders, therapeutic lithium concentrations and preparations, advantages and adverse side effects of long-term lithium administration, clinical factors connected with the efficacy of long-term lithium administration, the use of lithium

in pregnancy and the postpartum period, the prevalence of lithium use and attitudes of psychiatrists towards it, and the incentives for broader lithium administration.

Conclusions. The studies published between 2019 and 2023 confirmed the significant role of lithium in preventing the recurrences of mood disorders and as a therapeutic drug in acute episodes of the illness. The potentiation of antidepressants in treatment-resistant depression may constitute the second indication for lithium administration after the prevention of bipolar disorder. The optimal lithium concentration for prophylactic purposes is 0.6–0.8 mmol/l. The most important among the advantages of long-term use of the drug are suicide prevention and a possible anti-dementia effect, but also a favourable effect on the functioning of many body systems. Adverse side effects of long-term lithium administration, including its influence on kidneys, can be minimised by appropriate application and drug monitoring. The use of lithium in pregnancy and the postpartum period seems relatively safe and therapeutically efficient. Despite the many advantages of the use of lithium in affective disorders, lithium is still underutilised, so that the therapeutic potential of the drug is not fully exploited.



Received: 17.08.2023
Accepted: 10.09.2023

KEYWORDS:

- lithium
- prophylactic action
- augmentation of antidepressants
- long-term administration

SŁOWA KLUCZOWE:

- lit
- działanie profilaktyczne
- potencjalizacja leków przeciwdepresyjnych
- stosowanie długoterminowe

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Professor Janusz Rybakowski
Poznan University of Medical Sciences Department of
Adult Psychiatry
27/33 Szpitalna Str., 60-572 Poznań, Poland
email: janusz.rybakowski@gmail.com

STRESZCZENIE

Cel. Celem pracy jest przedstawienie najważniejszych prac klinicznych, opublikowanych w latach 2019–2023, dotyczących stosowania litu w chorobach afektywnych. **Przegląd piśmiennictwa.** Dokonano wyboru i omówienia piśmiennictwa, które dotyczyło takich zagadnień, jak skuteczność profilaktycznego i leczniczego działania

litu w chorobach afektywnych, stężenie terapeutyczne oraz preparaty litu, korzyści z długotrwałego stosowania litu, objawy niepożądane długotrwałego stosowania litu, czynniki kliniczne związane ze skutecznością długotrwałego stosowania litu, stosowanie litu w ciąży i okresie poporodowym, rozpowszechnienie stosowania litu i nastawienie psychiatrów do jego używania oraz zachęty do częstszego korzystania z tego środka w chorobach afektywnych.

Wnioski. Badania opublikowane w latach 2019–2023 potwierdzają istotne znaczenie litu jako środka zapobiegającego nawrotom w chorobach afektywnych, jak również działającego terapeutycznie w ostrym epizodzie choroby. Potencjalizacja leków przeciwdepresyjnych w depresji lekooportnej stanowi prawdopodobnie drugie w kolejności

wskazanie do stosowania litu po profilaktyce choroby afektywnej dwubiegunowej. Optymalne stężenie litu dla celów profilaktycznych wynosi 0,6–0,8 mmol/l. Wśród zalet długotrwałego stosowania leku najważniejsza jest prewencja samobójstw i możliwy wpływ przeciwotępienny, ale również korzystne działanie na funkcjonowanie wielu układów organizmu. Niepożądane objawy uboczne wieloletniego stosowania litu, w tym jego działanie na nerki, można zminimalizować przy właściwym aplikowaniu i monitorowaniu leku. Używanie litu w ciąży i w okresie poporodowym jest względnie bezpieczne i skuteczne terapeutycznie. Mimo wielu zalet stosowania litu w chorobach afektywnych nadal ma miejsce jego niedostateczne używanie, przez co terapeutyczny potencjał leku nie jest w pełni wykorzystany.

Introduction

In 1949, an Australian psychiatrist John Cade demonstrated the therapeutic effect of lithium salts in manic states (Cade, 1949), and this date marks the introduction of lithium into modern psychiatry. However, the main current application of lithium, which is the prevention of relapse in affective disorders, dates back half a century (Hartigan, 1963; Bastrup, 1964). It is now considered the first-line treatment for bipolar affective disorder (BD). In the 1970s, lithium was found to have a therapeutic effect in a depressive episode (Rybakowski *et al.*, 1974), while in the early 1980s, lithium was shown to potentiate the effects of antidepressants (De Montigny *et al.*, 1981). This potentiation may represent the second-best psychiatric indication for lithium use after BP prevention (Rybakowski and Ferensztajn-Rochowiak, 2023).

The author of this article summarised lithium treatment 70 years after the Cade's article in the book, *Lithium – the Amazing Drug in Psychiatry* (Rybakowski, 2019) and in 2020 in the paper, *Lithium treatment – the state of the art for 2020*, published in *Psychiatria Polska* (Rybakowski, 2020). Whereas the current paper outlines the most important clinical trials on lithium treatment published in the late 2020s, i.e., in the five-year period 2019–2023.

Review of key literature from 2019 to 2023 on the use of lithium in affective disorders

The most recent meta-analysis on the therapeutic and prophylactic efficacy of lithium in BPAD in adults was published in 2022 (Fountoulakis *et al.*, 2022). It confirmed the efficacy of lithium in mania, also presenting with psychotic symptoms, whereas in depression, it was only effective in combination with other drugs.

The prophylactic efficacy of lithium is mainly in the prevention of manic states, to a lesser extent depression, and is similar in BD with and without frequent phase change, with associated obsessive-compulsive symptoms, alcohol and substance abuse, or suicidal tendencies. The efficacy is greater when lithium is combined with other mood-stabilising drugs. A comparison by German psychiatrists showed that lithium monotherapy exceeds the relapse prevention efficacy of BD by mood-stabilising drugs (valproate, olanzapine, quetiapine) and antidepressants (venlafaxine, citalopram) (Bohlken *et al.*, 2021). Whereas the centre in Poznań presented the case of a BD patient who had been treated with lithium for 50 years with excellent results in many areas of health and social functioning (Ferensztajn-Rochowiak *et al.*, 2021).

Recent years have also brought new research on the clinical factors of lithium's prophylactic efficacy. A literature review by the International Society of Bipolar Disorders (ISBD) and International Group for Study of Lithium-treated patients (IGSLI) task force identified two factors of good efficacy, namely an episodic course and a good social support, and four factors of poor efficacy: rapid cycling, higher number of hospitalisations, alcohol abuse, and personality disorders (Grillault Laroche *et al.*, 2020). An analysis by the Pharmacogenomics of Bipolar Disorder (PGBD) group identified anxiety symptoms at the onset of the illness, poor functioning, negative life events, a chronic course of the illness and the presence of mixed states, suicidal tendencies, and migraine as factors of poor efficacy (Lin *et al.*, 2021). A poorer response to lithium has also been found with a longer course of untreated disease (Fico *et al.*, 2021) and an association of such a response with ethnicity (Díaz-Zuluaga *et al.*, 2023).

Several studies on the prophylactic efficacy of lithium in BPAD in children and adolescents were published at the turn of the 2020s. The advantages of lithium over

other drugs in 7–17-year-olds were demonstrated in a randomised double-blind placebo-controlled trial lasting 28 weeks (Findling *et al.*, 2019). Whereas in a similarly aged large group of 340 people treated for an average of 10 years, Hafeman *et al.* (2020) found that those receiving lithium had significantly fewer suicide attempts, depressive symptoms, aggression, and impaired psychosocial functioning compared to patients receiving other drugs. In a retrospective study performed in Turkey in 143 participants aged 9–18 years, the relative safety of long-term lithium use was demonstrated. However, as thyroid hormone replacement was required in 15% of individuals, the authors point to the advisability of systematic monitoring of thyroid function in this group (Güneş *et al.*, 2022).

In 2019, a meta-analysis on the prevention of depression relapse in unipolar affective disorder with lithium was published. This effect was noted as early as 60 years ago in the first paper on the prophylactic properties of this ion (Hartigan, 1963). The above evaluation included seven randomised controlled trials investigating the difference between lithium monotherapy and placebo, and five studies comparing lithium with antidepressants. They found that lithium prophylaxis was significantly better than placebo and slightly superior in efficacy to long-term antidepressant use (Undurraga *et al.*, 2019).

A systematic Cochrane review of lithium use in mania has also been published in recent years (McKnight *et al.*, 2019). It confirmed that lithium was significantly more effective than placebo, similar to the antiepileptic (carbamazepine, valproate) and antipsychotic (haloperidol, quetiapine, risperidone) drugs, with the exception of olanzapine, which was found to be more effective than lithium.

As mentioned, the potentiation of antidepressants in drug-resistant depression may be the second most important psychiatric indication for the use of lithium, after the prevention of BD. The indications for and performance of such a procedure have recently been discussed in detail by American authors from the Mayo Clinic (Ercis *et al.*, 2023). Also of note is the work of German researchers indicating that this method may even be more effective in elderly people (Buspavanich *et al.*, 2019).

In 2019, an article by a group of authors representing the ISBD and the IGSLI on optimal lithium concentrations for prevention in BD was published. It shows that the standard lithium level for these treatment targets should be in the range of 0.6–0.8 mmol/l, with the possibility of a reduction to 0.4–0.6 mmol/l in case of good effect and poor tolerance or an increase to 0.8–1.0 mmol/l in case of insufficient effect but good tolerance (Nolen *et al.*, 2019). That same year, the ISBD Older Adults Bipolar Disorders Task Force panel determined using the Delphi method the optimal prophylactic concentrations for those aged 60–79 years as 0.4–0.8 mmol/l and for those aged 80 and over as 0.4–0.7 mmol/l (Shulman *et*

al., 2019). A meta-analysis of multicentre studies showed the best prophylactic effect at lithium concentrations of 0.4–0.8 mmol/l (Hsu *et al.*, 2021). Whereas a dose-response analysis found a significant association of higher lithium concentrations with reduced BD episodes. Interestingly, the best prophylactic effect in relation to depressive episodes was shown at lithium concentrations above 1.0 mmol/l (Hsu *et al.*, 2022).

Italian researchers compared the effect of switching from a conventional to a prolonged-release formulation of lithium carbonate in 73 patients and found a significant reduction in hand tremor symptom after using the latter (Pelacchi *et al.*, 2022).

Fifty years ago, the German psychiatrist Hans Nieper (1928–1998) demonstrated the therapeutic effect of lithium orotate in a variety of illnesses, including depression (Nieper, 1973). Lithium orotate is the salt of lithium with orotic acid (uracil-6-carboxylic acid). This preparation is often used as a dietary supplement and is mainly purchased online. The lithium content as an element is many times lower in these preparations than in lithium carbonate preparations. In 2023, Canadian researchers using a mouse model of mania showed that lithium orotate is more effective than lithium carbonate at much lower doses and causes fewer side effects (Pacholko and Bekar, 2023). This could be an incentive for conducting controlled clinical trials of lithium orotate in affective disorders.

Perhaps the most significant benefit of long-term lithium use is related to its suicide-preventing effect, which is a significant cause of mortality among patients with BD. This is confirmed by a recent systematic review of studies in this area involving more than 60,000 patients (Del Matto *et al.*, 2020). A paper analysing more than 14,000 BD patients from Hong Kong receiving mood-stabilising drugs between 2001 and 2020 found that lithium and antiepileptic drugs had the greatest protective effect against suicidal tendencies (Ng *et al.*, 2023). In contrast, a study by Taiwanese authors assessing overall and suicide-related mortality involving almost 26,000 BD patients taking mood-stabilising drugs between 2000 and 2016 found that lithium use resulted in the lowest risk (Chen *et al.*, 2023a). Questioning the efficacy of pharmacotherapy, a group led by Joanna Moncrieff questioned the anti-suicidal effect of lithium (Nabi *et al.*, 2022) after a famous article in *Molecular Psychiatry* (Moncrieff *et al.*, 2022). A response from the IGSLI group came promptly pointing out the methodological shortcomings of the article, undermining its findings (Bschor *et al.*, 2022). With regard to the anti-suicidal effect of lithium, it is also important to note further work in the last five years indicating a negative association between suicides and lithium content in drinking water. These articles are from the USA (Palmer *et al.*, 2019), Argentina (López Steinmetz *et al.*, 2019), Lithuania (Liaugaudaitė *et al.*, 2022) and Hungary (Izsak *et al.*, 2022).

There have been articles in recent years confirming the possibility of reducing the risk of dementia through the long-term use of lithium. A meta-analysis of 10 studies showed that BD increases the risk of dementia, whereas lithium use reduces this risk (Velosa *et al.*, 2020). UK researchers analysed the incidence of dementia in 29,618 patients, 548 of whom were receiving lithium, and found a 50% lower risk of both Alzheimer's disease and vascular dementia in those receiving lithium (Chen *et al.*, 2022).

Long-term use of lithium can have beneficial effects on the functioning of many body systems. Researchers in Taiwan indicate that lithium may have a cardioprotective effect by affecting the structure of the left ventricle reducing its thickness and concentricity (Chen *et al.*, 2023 bc). The same authors, analysing a cohort of almost 20,000 BD patients, found that lithium and lamotrigine did not increase the risk of stroke, whereas such a risk was higher with carbamazepine and valproate use (Chen *et al.*, 2019). More recently, Ponzer *et al.* (2023) showed that the use of lithium reduces the risk of cardiovascular and cerebrovascular disorders, while it increases such risks in relation to pulmonary artery embolism.

Two epidemiological studies used the Danish Psychiatric Central Register data analysis. The first, involving almost 23,000 patients with BD, investigated the effect of lithium use on the incidence of osteoporosis. It was found that the use of lithium reduced the risk of osteoporosis by 40% (risk ratio 0.62) as compared to those not receiving lithium. No such effect was seen with the other antipsychotics, valproate, and lamotrigine (Köhler-Forsberg *et al.*, 2022). In a second analysis involving 30,000 BD patients observed between 1996 and 2019, no significant increase in diabetes risk was found in those receiving lithium and lamotrigine, while an increase in this risk was found with valproate and even more with antipsychotics (Rohde *et al.*, 2023). Interesting results were obtained in a study of the incidence of asthma in BPAD patients, where a significantly lower incidence of this condition was found in patients receiving lithium (Romo-Nava *et al.*, 2023).

An up-to-date summary of side effects during lithium use was recently presented in an article from the Poznań centre (Ferensztajn-Rochowiak and Rybakowski, 2023). The adverse effects of long-term lithium use on the kidneys are considered to be the biggest problem associated with the administration of the drug. A recent meta-analysis covering the past 40 years showed that lithium use doubles the risk of renal damage, which can occur in 1/4 of patients using lithium. Predisposing factors include older age and longer duration of lithium use (Schoretsanitis *et al.*, 2022). However, recent work suggests that with appropriate use of lithium, this risk may be lower. Bosi *et al.* (2023) compared the 10-year period in a Swedish population of 5,308 patients who started lithium treatment and 5,638 patients who started using valproate. There were no differences in terms of risk of

renal damage between the groups at this time (8.4% vs 8.2%). In contrast, in the group receiving lithium, the risk was significantly higher at concentrations > 1 mmol/l. This relates to the recommendations for the prevention of renal damage with lithium use made by Schoot *et al.* (2020), who advocate the use of lithium in a single daily dose, maintenance of the lowest effective dose and close monitoring of concentrations to prevent possible intoxication. Kraszewska *et al.* (2019) compared thyroid function in BD patients receiving lithium and those not receiving lithium. Lithium users had higher TSH levels and a larger thyroid gland volume compared to those not using lithium. In contrast, the percentage of people with hypothyroidism was similar in both groups (with a fourfold predominance in women), indicating that the disease itself predisposes to this disorder. The incidence of goitre was twice as high in lithium-treated patients, with similar percentages in women and men. A recent meta-analysis showed that weight gain considered an important side effect of lithium use is not common and is to a lesser extent than after other mood-stabilizing drugs such as valproates and olanzapine (Gomes-da-Costa *et al.*, 2022). Similar conclusions were reached by the authors of a pharmacovigilance report in Germany, Austria, and Switzerland. Weight gain accounted for 7.4% of all adverse effects. This symptom was slightly more frequent with lithium than with lamotrigine, but the difference did not reach statistical significance. In contrast, the use of olanzapine, quetiapine, and valproate resulted in significantly more frequent weight gain compared with lithium (Greil *et al.*, 2023). Attention has also been raised to the possibility of increased lithium concentrations with concomitant use of antihypertensive drugs, especially angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin type 1 receptor antagonists, as well as non-steroidal anti-inflammatory drugs (e.g., diclofenac). Due to the increasing use of these drugs, it is advised that lithium concentrations need to be monitored and the dose possibly reduced to avoid symptoms of intoxication (Scherf-Clavel *et al.*, 2020).

In a multicentre meta-analysis on lithium use in pregnancy and the postpartum period, Fornaro *et al.* (2020) showed that it was associated with a higher risk of malformations, including those involving the cardiovascular system, and a higher risk of miscarriage. In contrast, the use of lithium prevents the occurrence of postnatal psychiatric disorders. The authors suggest using lithium at the lowest effective dose, especially in the first trimester of pregnancy. A Spanish study comparing 53 women taking lithium and 47 not taking lithium during pregnancy found no differences in pregnancy and perinatal complications, except for a slightly lower mean Apgar score (by 0.7 at 1 min. and by 0.3 at 5 min. after the birth) (Sagué-Vilavella *et al.*, 2022). Another study compared 117 newborns admitted to the ward born to 93 women with BD. These women had a high rate of

caesarean sections (29.1%) and diabetes and hypertension in pregnancy (12.8% and 8.5% respectively). In contrast, there were no differences in rates of admission, preterm birth, Apgar scores at 5 minutes, asphyxia, or reduced development in relation to gestational age of the foetus between newborns born to women taking lithium and not taking lithium during pregnancy (Schonewille *et al.*, 2023). Some interesting work by Dutch researchers on this topic has also been published in recent years. The first finds that lithium use stimulates foetal growth between 18 and 22 weeks of pregnancy (Poels *et al.*, 2021). The second showed that neuropsychological performance in children between 6 and 14 years of age, whose mothers took lithium and did not take lithium during pregnancy, was similar (Poels *et al.*, 2022). A third paper showed the same in children aged 8 to 14 years using the results of a neuroimaging study of the brain (Poels *et al.*, 2023).

Finally, recent articles on psychiatrists' attitudes towards the use of lithium and incentives to use the drug more often, are worth mentioning. As Rybakowski and Ferenczajn-Rochowiak (2022) point out, despite abundant data on the benefits of lithium in affective disorders, its use is not increasing, and in some countries, there is even a decline. For lithium, a comparison between 1997–2000 and 2013–2016 showed a decrease in the prevalence of use from 30.4% to 17.6% (Rhee *et al.*, 2020). Lithium use in the Canadian province of Alberta showed an initial decline between 2009 and 2018, but this has halted and even reversed somewhat in recent years (Shafiq *et al.*, 2023). The Global Bipolar Cohort international study of BPAD treatment in Europe, Australia, and North America found that lithium was used in 29% of patients, less frequently than other mood-stabilising drugs and antipsychotics (44 and 42% respectively), and antidepressants (38%) (Singh *et al.*, 2023). In Australia, the percentage of people receiving lithium decreases with age and is 0.4% for those aged 50–59 years and < 0.1% for those aged ≥ 90 years (Almeida *et al.*, 2023). The situation is rather good in Spain, where 70% of psychiatrists prescribe lithium to 50% of BPAD patients (Pérez de Mendiola *et al.*, 2021). Also, a survey in Canada indicated that two-thirds of psychiatrists frequently use lithium in patients with affective disorders (Gomes *et al.*, 2023). In contrast, a separate study in the

Canadian province of Saskatchewan found that lithium for BD prevention is used by 31% of psychiatrists and 13.7% of GPs, while atypical psychotic drugs are used by 38 and 44% respectively, and GPs are wary of using lithium due to a lack of knowledge about it (Adebisi *et al.*, 2021). The ISBD Task Force recently conducted a survey on this topic involving 886 psychiatrists from 43 countries. Among them, 59% preferred lithium for BPAD prophylaxis, with favourable factors being type 1 disease and the beneficial effects of lithium in its acute episode and in family members. Not using lithium was associated with negative patient attitudes towards the drug and problems with side effects and risk of intoxication. Less frequent use of lithium has been reported in developing countries and in the private sector (Hidalgo-Mazzei *et al.*, 2023).

Calls for improved education about lithium use among clinicians and patients continue (Gomes *et al.*, 2022). In contrast, in a recent editorial in the journal *Bipolar Disorders*, Malhi and Bauer (2023) argue that lithium should be promoted as the first drug of choice for BPAD prevention.

Summary

The above review confirms the importance of lithium as a relapse prevention agent in affective disorders and acting therapeutically in an acute episode. The potentiation of antidepressants in drug-resistant depression is probably the second most important indication for the use of lithium after the prevention of bipolar disorder. The most important among the advantages of long-term use of the drug are suicide prevention and a possible anti-dementia effect, but also a favourable effect on the functioning of many body systems. Adverse side effects of long-term lithium administration, including its effects on the kidneys, can be minimised with proper application and monitoring of the drug. The use of lithium in pregnancy and the postpartum period seems relatively safe and therapeutically efficient. Despite the many advantages of the use of lithium in affective disorders, lithium is still underutilised, so that the therapeutic potential of the drug is not fully exploited.

Wstęp

W roku 1949 australijski psychiatra John Cade wykazał terapeutyczne działanie soli litu w stanach maniakalnych (Cade, 1949), która to data określa wprowadzenie litu do współczesnej psychiatrii. Natomiast główne obecnie zastosowanie litu, jakim jest zapobieganie nawrotom

chorób afektywnych, ma pół wieku historii (Hartigan, 1963; Baastrup, 1964). Obecnie uważa się, że jest to postępowanie pierwszego rzutu, jeżeli chodzi o chorobę afektywną dwubiegunową (ChAD). W latach 1970. stwierdzono terapeutyczne działanie litu w epizodzie depresji (Rybakowski *et al.*, 1974), natomiast na początku lat 1980. wykazano potencjalizację przez lit działania

leków przeciwdepresyjnych (De Montigny *et al.*, 1981). Potencjalizacja ta może stanowić drugie w kolejności, po profilaktyce ChAD, wskazanie psychiatryczne do zastosowania litu (Rybakowski i Ferensztajn-Rochowiak, 2023).

Autor niniejszego artykułu podsumował leczenie litem po 70 latach od artykułu Cade'a w książce *Lit – niezwykle lek w psychiatrii* (Rybakowski, 2019) oraz w roku 2020 na łamach pracy *Leczenie litem – stan wiedzy na rok 2020* opublikowanej w „Psychiatrii Polskiej” (Rybakowski, 2020). W obecnej pracy przedstawiono natomiast najważniejsze badania kliniczne dotyczące leczenia litem opublikowane na przełomie lat 2020., czyli w pięcioleciu 2019–2023.

Przegląd najważniejszych pozycji piśmiennictwa z lat 2019–2023 dotyczących stosowania litu w chorobach afektywnych

Ostatnia metaanaliza dotycząca skuteczności leczniczej i profilaktycznej litu w ChAD u osób dorosłych ukazała się w roku 2022 (Fountoulakis *et al.*, 2022). Potwierdziła skuteczność litu w manii, również przebiegającej z objawami psychotycznymi, natomiast w depresji tylko w skojarzeniu z innymi lekami. Skuteczność profilaktyczna litu dotyczy głównie zapobiegania stanom maniakalnym, w mniejszym stopniu depresji, i jest podobna w ChAD z częstą zmianą faz i bez, z towarzyszącymi objawami obsesyjno-kompulsyjnymi, nadużywaniem alkoholu i substancji psychoaktywnych czy tendencjami samobójczymi. Efektywność ta jest większa przy skojarzeniu litu z innymi lekami normotymicznymi. Porównanie wykonane przez psychiatrów niemieckich wykazało, że monoterapia litem przewyższa skuteczność zapobiegania nawrotom ChAD przez leki normotymiczne (walproinian, olanzapina, kwetiapina) i leki przeciwdepresyjne (wenlafaksyna, citalopram) (Bohlken *et al.*, 2021). Natomiast ośrodek poznański przedstawił przypadek pacjentki z ChAD, u której stosowano lit przez 50 lat ze znakomitym efektem w wielu obszarach funkcjonowania zdrowotnego i społecznego (Ferensztajn-Rochowiak *et al.*, 2021).

Ostatnie lata przyniosły również nowe badania na temat czynników klinicznych skuteczności profilaktycznej litu. W przeglądzie piśmiennictwa dokonany przez grupę zadaniową International Society of Bipolar Disorders (ISBD) and International Group for Study of Lithium-treated patients (IGSLI) wyodrębniono dwa czynniki dobrej skuteczności, takie jak epizodyczny przebieg i dobre wsparcie społeczne, oraz cztery czynniki słabej skuteczności: *rapid cycling*, większa liczba hospitalizacji, nadużywanie alkoholu i zaburzenia osobowości (Grillault Laroche *et al.*, 2020). Analiza grupy Pharmacogenomics of Bipolar Disorder (PGBD) jako czynniki słabej skuteczności wskazała objawy lękowe na początku choroby, słabe funkcjonowanie, negatywne wydarzenia życiowe, przewlekły przebieg choroby oraz obecność

stanów mieszanych, tendencji samobójczych i migreny (Lin *et al.*, 2021). Stwierdzono również gorszą reakcją na lit przy dłuższym przebiegu nieleczzonej choroby (Fico *et al.*, 2021) oraz związek takiej reakcji z pochodzeniem etnicznym (Díaz-Zuluaga *et al.*, 2023).

Na przełomie lat 2020. ukazało się kilka badań dotyczących skuteczności profilaktycznej litu w ChAD u dzieci i adolescentów. Przewagę litu nad innymi środkami u osób w wieku 7–17 lat wykazano w badaniu randomizowanym wykonanym metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem placebo trwającym 28 tygodni (Findling *et al.*, 2019). Natomiast w podobnej wiekowo dużej grupie 340 osób leczonych średnio przez 10 lat Hafeman *et al.* (2020) stwierdzili, że osoby otrzymujące lit miały istotnie mniej prób samobójczych, objawów depresji, agresji i upośledzenia funkcjonowania psychospołecznego w porównaniu do pacjentów otrzymujących inne leki. W badaniu retrospektywnym wykonanym w Turcji u 143 osób w wieku 9–18 lat wykazano względne bezpieczeństwo długotrwałego stosowania litu. Ponieważ jednak u 15% osób konieczna była substytucja tyroksyny, autorzy wskazują na celowość systematycznego monitorowania w tej grupie czynności tarczycy (Güneş *et al.*, 2022).

W 2019 roku opublikowana została natomiast metaanaliza dotycząca zapobiegania za pomocą litu nawrotom depresji w chorobie afektywnej jednobiegunowej. Efekt ten został zauważony już 60 lat temu w pierwszym artykule na temat własności profilaktycznych tego jonu (Hartigan, 1963). Powyższa ewaluacja obejmowała siedem kontrolowanych badań randomizowanych badających różnicę między monoterapią litem i placebo oraz pięć badań porównujących lit z lekami przeciwdepresyjnymi. Okazało się, że profilaktyka litem była istotnie lepsza od placebo i nieznacznie przewyższała skutecznością długotrwałe stosowanie leków przeciwdepresyjnych (Undurraga *et al.*, 2019).

W ostatnich latach ukazał się również systematyczny przegląd Cochrane stosowania litu w manii (McKnight *et al.*, 2019). Potwierdził on istotnie większą skuteczność litu niż placebo, podobną jak leków przeciwpadaczkowych (karbamazepina, walproinian) i przeciwpsychotycznych (haloperidol, kwetiapina, risperidon), z wyjątkiem olanzapiny, w odniesieniu do której stwierdzono większą efektywność od litu.

Jak wspomniano, potencjalizacja leków przeciwdepresyjnych w depresji lekoopornej może stanowić drugie w kolejności, po profilaktyce ChAD, wskazanie psychiatryczne do zastosowania litu. Wskazania do takiej procedury i jej przeprowadzenie zostały ostatnio szczegółowo omówione przez autorów amerykańskich z Mayo Clinic (Ercis *et al.*, 2023). Należy również wspomnieć o pracy badaczy niemieckich wskazujących, że metoda ta może być nawet bardziej skuteczna u osób w starszym wieku (Buspavanich *et al.*, 2019).

W 2019 roku ukazał się artykuł sygnowany przez grupę autorów reprezentujących ISBD oraz IGSLI

dotyczący optymalnego stężenia litu dla celów profilaktycznych w ChAD. Wynika z niego, że standardowy poziom litu dla tych celów winien się zawierać w granicach 0,6–0,8 mmol/l, z możliwością redukcji do 0,4–0,6 mmol/l w przypadku dobrego efektu i słabej tolerancji lub zwiększenia do 0,8–1,0 mmol/l w przypadku niedostatecznego efektu a dobrej tolerancji (Nolen *et al.*, 2019). W tym samym roku panel ISBD Older Adults Bipolar Disorders Task Force ustalił metodą Delphi optymalne stężenia profilaktyczne dla osób w wieku 60–79 lat jako 0,4–0,8 mmol/l, a dla wieku 80 i więcej jako 0,4–0,7 mmol/l (Shulman *et al.*, 2019). Metaanaliza badań wielośrodkowych wykazała najlepszy efekt profilaktyczny przy stężeniu litu 0,4–0,8 mmol/l (Hsu *et al.*, 2021). Natomiast w analizie typu dose-response stwierdzono istotny związek wyższego stężenia litu ze zmniejszeniem występowania epizodów chorobowych ChAD. Co ciekawe, najlepszy efekt profilaktyczny w odniesieniu do epizodów depresji wykazano przy stężeniu litu powyżej 1.0 mmol/l (Hsu *et al.*, 2022).

Badacze włoscy porównywali u 73 pacjentów wpływ zmiany preparatu węglanu litu z postaci konwencjonalnej na preparat o przedłużonym uwalnianiu i stwierdzili istotne zmniejszenie objawu drżenia rąk po zastosowaniu tego drugiego (Pelacchi *et al.*, 2022).

Pięćdziesiąt lat temu niemiecki psychiatra Hans Nieper (1928–1998) wykazał terapeutyczne działanie orotanu litu w różnych chorobach, z tym również w depresji (Nieper, 1973). Orotan litu jest to sól litu z kwasem orotowym (6-uracylokarboksylowym). Preparat ten jest często używany jako suplement diety i nabywany głównie przez internet. Zawartość litu jako pierwiastka jest w tych preparatach wielokrotnie niższa niż w preparatach węglanu litu. W 2023 roku badacze kanadyjscy na mysim modelu manii wykazali, że orotan litu jest bardziej skuteczny od węglanu przy znacznie mniejszych dawkach i powoduje mniej objawów niepożądanych (Pacholko i Bekar, 2023). Mogłoby to stanowić zachętę do kontrolowanych badań klinicznych orotanu litu w chorobach afektywnych.

Prawdopodobnie najbardziej istotną korzyść z długotrwałego stosowania litu jest związana z jego działaniem zapobiegającym samobójstwom, które stanowią istotną przyczynę śmiertelności wśród pacjentów z ChAD. Potwierdza to ostatni systematyczny przegląd badań w tym zakresie obejmujących ponad 60 tys. pacjentów (Del Matto *et al.*, 2020). Praca analizująca ponad 14 tys. pacjentów z ChAD z Hongkongu otrzymujących leki normotymiczne w latach 2001–2020 wykazała największe działanie protekcyjne wobec zachowań samobójczych litu i leków przeciwpadaczkowych (Ng *et al.*, 2023). Natomiast badanie autorów z Tajwanu oceniające umieralność ogólną i związaną z samobójstwami obejmujące niemal 26 tys. pacjentów z ChAD przyjmujących leki normotymiczne w latach 2000–2016 wykazało, że stosowanie litu powodowało najmniejsze ryzyko (Chen *et al.*, 2023a). W ramach kwestionowania skuteczności farmakoterapii grupa pod przewodnictwem Joanny Moncrieff po

słynnym artykule w „Molecular Psychiatry” (Moncrieff *et al.*, 2022) podała w wątpliwość przeciwsamobójcze działanie litu (Nabi *et al.*, 2022). Rychło przyszła odpowiedź grupy IGSLI wskazująca na niedostatki metodyczne artykułu, podważające jego wyniki (Bschor *et al.*, 2022). W nawiązaniu do przeciwsamobójczego działania litu należy również odnotować w ostatnim pięcioleciu kolejne prace wskazujące na negatywny związek między samobójstwami a zawartością litu w wodzie pitnej. Artykuły te pochodzą z USA (Palmer *et al.*, 2019), Argentyny (López Steinmetz *et al.*, 2019), Litwy (Liaugaudaite *et al.*, 2022) i Węgier (Izsak *et al.*, 2022).

W ostatnich latach pojawiły się artykuły potwierdzające możliwość zmniejszenia ryzyka otępienia poprzez długotrwałe stosowanie litu. Metaanaliza 10 badań wykazała, że ChAD zwiększa ryzyko wystąpienia otępienia, natomiast stosowanie litu powoduje zmniejszenie takiego ryzyka (Velosa *et al.*, 2020). Badacze brytyjscy analizowali występowanie otępienia u 29618 pacjentów, z których 548 otrzymało lit, i stwierdzili o połowę mniejsze ryzyko pojawienia się zarówno choroby Alzheimera, jak i otępienia naczyniowego u osób otrzymujących lit (Chen *et al.*, 2022).

Długotrwałe stosowanie litu może mieć korzystne działanie na funkcjonowanie wielu układów organizmu. Badacze z Tajwanu wskazują na możliwość kardioprotekcyjnego działania litu poprzez wpływ na strukturę lewej komory zmniejszający jej grubość i koncentryczność (Chen *et al.*, 2023 bc). Ci sami autorzy, analizując kohortę niemal 20 tys. pacjentów z ChAD, stwierdzili, że lit i lamotrygina nie zwiększają ryzyka udaru mózgu, podczas gdy takie ryzyko jest większe przy stosowaniu karbamazepiny i walproinianów (Chen *et al.*, 2019). Ostatnio Ponzer *et al.* (2023) wykazali, że stosowanie litu zmniejsza ryzyko zaburzeń sercowo-naczyniowych i mózgowo-naczyniowych, natomiast zwiększa takowe w odniesieniu do zatoru tętnicy płucnej.

Dwa badania epidemiologiczne posłużyły się analizą danych Danish Psychiatric Central Register. W pierwszym z nich, obejmującym niemal 23 tys. pacjentów z ChAD, badano wpływ stosowania litu na występowanie osteoporozy. Stwierdzono, że stosowanie litu zmniejszało o 40% ryzyko wystąpienia osteoporozy (współczynnik ryzyka 0,62) w porównaniu z osobami nieotrzymującymi litu. Działania takiego nie miały inne leki przeciwpsychotyczne, walproinian i lamotrygina (Köhler-Forsberg *et al.*, 2022). W drugiej analizie obejmującej 30 tys. pacjentów z ChAD obserwowanych w okresie 1996–2019 nie stwierdzono istotnego wzrostu ryzyka wystąpienia cukrzycy u osób otrzymujących lit oraz lamotryginę, natomiast stwierdzono wzrost ryzyka przy stosowaniu walproinianów, a jeszcze bardziej leków przeciwpsychotycznych (Rohde *et al.*, 2023). Interesujące wyniki uzyskano w badaniu występowania astmy u chorych z ChAD, gdzie stwierdzono istotnie mniejszą częstość tego schorzenia u pacjentów otrzymujących lit (Romo-Nava *et al.*, 2023).

Aktualne podsumowanie objawów ubocznych w trakcie stosowania litu przedstawiono ostatnio w artykule ośrodka poznańskiego (Ferensztajn-Rochowiak i Rybakowski, 2023). Niekorzystny wpływ długotrwałego stosowania litu na nerki ocenia się jako największy problem związany z podawaniem leku. W niedawnej metaanalizie obejmującej ostatnie 40 lat wykazano, że stosowanie litu zwiększa dwukrotnie ryzyko uszkodzenia nerek, które może wystąpić u ¼ chorych stosujących lit. Czynniki predysponujące to starszy wiek i dłuższy okres stosowania litu (Schoretsanitis *et al.*, 2022). Ostatnie prace wskazują jednak, że przy właściwym stosowaniu litu ryzyko to może być mniejsze. Bosi *et al.* (2023) w populacji szwedzkiej porównywali 10-letni okres u 5308 chorych, którzy rozpoczęli kurację litem i 5638 chorych, którzy rozpoczęli stosowanie walproinianu. Nie stwierdzono w tym czasie różnic, jeżeli chodzi o ryzyko uszkodzenia nerek między tymi grupami (8,4% vs. 8,2%). Natomiast w grupie otrzymującej lit ryzyko było istotnie wyższe przy stosowaniu stężeń > 1 mmol/l. Nawiązuje to do rekomendacji dotyczących zapobiegania uszkodzeniu nerek przy stosowaniu litu, jakie podali Schoot *et al.* (2020), którzy postulują stosowanie litu w jednej dawce dobowej, utrzymywanie najniższej efektywnej dawki oraz ścisłe monitorowanie stężenia zapobiegające ewentualnej intoksykacji. Kraszewska *et al.* (2019) porównywali czynność tarczycy u pacjentów z ChAD otrzymujących lit i nieotrzymujących litu. Osoby stosujące lit miały wyższe stężenie TSH oraz większą objętość gruczołu tarczowego w porównaniu z osobami niestosującymi litu. Natomiast odsetek osób z niedoczynnością tarczycy był podobny w obu grupach (z czterokrotną przewagą kobiet), co świadczy, że sama choroba predysponuje do tego zaburzenia. Wole występowało dwukrotnie częściej u chorych leczonych litem, w podobnym odsetku u kobiet i mężczyzn. Ostatnia metaanaliza wykazała, że przyrost masy ciała uważany za istotny objaw uboczny stosowania litu nie jest częsty i jest mniejszy niż po innych lekach stosowanych w ChAD, takich jak walproinian i olanzapina (Gomes-da-Costa *et al.*, 2022). Do podobnych wniosków doszli autorzy raportu nadzoru nad stosowaniem farmakoterapii (pharmacovigilance) w Niemczech, Austrii i Szwajcarii. Przyrost masy ciała stanowił 7,4% wszystkich objawów niepożądanych. Objaw ten był nieco częstszy przy podawaniu litu niż lamotryginy, ale różnica ta nie osiągała istotności statystycznej. Natomiast stosowanie olanzapiny, kwetiapiny i walproinianu powodowało istotnie częstszy przyrost masy ciała w porównaniu z litem (Greil *et al.*, 2023). Zwraca się również uwagę na możliwość podwyższenia stężenia litu przy jednoczesnym stosowaniu leków nadciśnieniowych, zwłaszcza inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) i antagonistów receptorów angiotensynowych typu 1, jak również niesterydowych leków przeciwzapalnych (np. diklofenaku). Ze względu na coraz powszechniejsze stosowanie tych leków wskazuje się na konieczność

monitorowania stężenia i ewentualnego obniżenia dawki litu w celu uniknięcia objawów zatrucia (Scherf-Clavel *et al.*, 2020).

W wielośrodkowej metaanalizie dotyczącej stosowania litu w ciąży i okresie poporodowym Fornaro *et al.* (2020) wykazali, że wiąże się ono z większym ryzykiem wad rozwojowych, w tym dotyczących układu krążenia, oraz większym ryzykiem poronienia. Natomiast zapobiega stosowanie litu wystąpieniu zaburzeń psychicznych poporodowych. Autorzy proponują stosowanie litu w najmniejszej skutecznej dawce, zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży. W badaniu hiszpańskim porównującym 53 kobiety zażywające lit i 47 niezażywających litu podczas ciąży nie stwierdzono różnic w zakresie powikłań ciążyowych i okołoporodowych, z wyjątkiem nieco mniejszego średniego wskaźnika Apgar (o 0,7 w 1 min i o 0,3 w 5 min po porodzie (Sagué-Vilavella *et al.*, 2022)). W innym badaniu porównywano 117 noworodków przyjętych na oddział pochodzących od 93 kobiet z ChAD. U kobiet tych był duży wskaźnik cięć cesarskich (29,1%) oraz cukrzycy i nadciśnienia w ciąży (odpowiednio 12,8% i 8,5%). Natomiast nie było różnic w odsetkach dotyczących przyjęcia na oddział, przedwczesnych porodów, punktów w skali Apgar po 5 minutach, zamartwicy czy zmniejszonego rozwoju w stosunku do wieku ciążowego płodu między noworodkami pochodzącymi od kobiet zażywających lit i niezażywających litu w ciąży (Schonewille *et al.*, 2023). W ostatnich latach opublikowano również kilka interesujących prac badaczek holenderskich na ten temat. W pierwszej z nich stwierdzają, że stosowanie litu pobudza wzrost płodu w okresie od 18. do 22. tygodnia ciąży (Poels *et al.*, 2021). W drugiej wykazały, że sprawność neuropsychologiczna u dzieci między 6. a 14. rokiem życia, których matki przyjmowały lit i nie przyjmowały litu podczas ciąży, jest podobna (Poels *et al.*, 2022). Natomiast w trzeciej pracy wykazano to samo u dzieci w wieku od 8 do 14 lat, posługując się wynikami badania neuroobrazowego mózgu (Poels *et al.*, 2023).

Na zakończenie warto wspomnieć artykuły ostatnich lat dotyczące nastawienia psychiatrów do stosowania litu i zachęty do częstszego używania tego leku. Jak wskazują Rybakowski i Ferensztajn-Rochowiak (2022), mimo wielu danych dotyczących korzyści ze stosowania litu w chorobach afektywnych jego używanie nie ulega wzrostowi, a w niektórych krajach notuje się nawet spadek. Analiza 20-letniego trendu leczenia ChAD w USA wykazała istotne zwiększenie stosowania leków przeciwpsychotycznych, a zmniejszenie klasycznych środków normotymicznych. W odniesieniu do litu porównanie lat 1997–2000 i 2013–2016 wykazało spadek częstości stosowania z 30,4% do 17,6% (Rhee *et al.*, 2020). Stosowanie litu w kanadyjskiej prowincji Alberta w latach 2009–2018 wykazywało początkowy spadek, który jednak uległ zahamowaniu, a nawet pewnemu odwróceniu w ostatnich latach (Shafiq *et al.*, 2023). Badanie międzynarodowe Global Bipolar Cohort leczenia ChAD w Europie, Australii

i Ameryce Północnej wykazało, że lit stosowano u 29% pacjentów, rzadziej niż normotymiczne leki przeciwpadaczkowe i przeciwpsychotyczne (odpowiednio 44 i 42%), jak również leki przeciwdepresyjne (38%) (Singh *et al.*, 2023). W Australii proporcja osób otrzymujących lit zmniejsza się z wiekiem i wynosi 0,4% dla osób w wieku 50–59 lat i < 0,1% dla osób w wieku ≥ 90 lat (Almeida *et al.*, 2023). Dość dobra jest sytuacja w Hiszpanii, gdzie 70% psychiatrów przepisuje lit 50% pacjentów z ChAD (Pérez de Mendiola *et al.*, 2021). Również ankieta przeprowadzona w Kanadzie wskazała, że 2/3 psychiatrów często stosuje lit u pacjentów z chorobami afektywnymi (Gomes *et al.*, 2023). Natomiast osobne badanie przeprowadzone w kanadyjskiej prowincji Saskatchewan wykazało, że lit dla profilaktyki ChAD stosuje 31% psychiatrów i 13,7% lekarzy rodzinnych, podczas gdy atypowe leki psychotyczne odpowiednio 38 i 44%, a lekarze rodzinni obawiają się stosowania litu ze względu na brak wiedzy na jego temat (Adebiyi *et al.*, 2021). Grupa zadaniowa ISBD przeprowadziła ostatnio ankietę na ten temat obejmującą 886 psychiatrów z 43 krajów. Wśród nich 59% preferowało lit dla profilaktyki ChAD, a czynnikami sprzyjającymi były choroba typu 1 oraz korzystne działanie litu w jej ostrym epizodzie i u członków rodziny. Niestosowanie litu wiązało się z negatywnym nastawieniem pacjentów do leku oraz problemami z objawami ubocznymi i ryzykiem zatrucia. Rzadsze stosowanie litu odnotowano w krajach rozwijających się oraz w sektorze prywatnym (Hidalgo-Mazzei *et al.*, 2023).

Author declares no conflict of interest and financial support. / Autor deklaruje brak konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

References / Piśmiennictwo

- Adebiyi O, Peters E, Marcoux G, Alaverdashvili M, Halpape K, Lodhi RJ. A survey of Saskatchewan family physicians, psychiatrists and pharmacists assessing barriers in lithium use. *J Affect Disord Rep* 2021; 6: 00286.
- Almeida OP, Etherton-Beer C, Kelty E, Sanfilippo F, Preen DB, Page A. Lithium dispensed for adults aged ≥ 50 years between 2012 and 2021: Analyses of a 10% sample of the Australian Pharmaceutical Benefits Scheme. *Am J Geriatr Psychiatry* 2023; 31: 716–25.
- Baastrop PC. The use of lithium in manic-depressive psychoses. *Compreh Psychiatry* 1964; 5: 396–408.
- Bohlken J, Riedel-Heller S, Bauer M, Kostev K. Bipolar disorder and outcomes of monotherapy with lithium, valproate, quetiapine, olanzapine, venlafaxine, and citalopram. *Pharmacopsychiatry* 2021; 54: 126–30.
- Bosi A, Clase CM, Ceriani L, Sjölander A, Fu EL, Runesson B *et al.* Absolute and relative risks of kidney outcomes associated with lithium vs valproate use in Sweden. *JAMA Netw Open* 2023; 6: e2322056.
- Bschor T, Adli M, Alda M, Baethge C, Etain B, Glenn T *et al.* Letter of response to Nabi Z, Stansfeld J, Plöderl M, Wood L, Moncrieff J. Effects of lithium on suicide and suicidal behaviour: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2022; 31: e84.
- Buspavanich P, Behr J, Stamm T, Schlattmann P, Bschor T, Richter C *et al.* Treatment response of lithium augmentation in geriatric compared to non-geriatric patients with treatment-resistant depression. *J Affect Disord* 2019; 251: 136–140.
- Cade JFK. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust* 1949; 36: 349–52.
- Chen PH, Tsai SY, Chen PY, Pan CH, Su SS, Chen CC *et al.* Mood stabilizers and risk of all-cause, natural, and suicide mortality in bipolar disorder: A nationwide cohort study. *Acta Psychiatr Scand* 2023a; 147: 234–47.
- Chen PH, Hsiao CY, Chiang SJ, Shen RS, Lin YK, Chung KH, Tsai SY. Cardioprotective potential of lithium and role of

Kontynuowane są wezwania do polepszenia edukacji na temat stosowania litu wśród klinicystów i pacjentów (Gomes *et al.*, 2022). Natomiast w ostatnim artykule redakcyjnym pisma „Bipolar Disorders” Malhi i Bauer (2023) uważają, że należy promować lit jako pierwszy lek z wyboru dla profilaktyki ChAD.

Podsumowanie

Powyższy przegląd potwierdza istotne znaczenie litu jako środka zapobiegającego nawrotom w chorobach afektywnych, jak również działającego terapeutycznie w ostrym epizodzie choroby. Potencjalizacja leków przeciwdepresyjnych w depresji lekoopornej stanowi prawdopodobnie drugie w kolejności wskazanie do stosowania litu po profilaktyce choroby afektywnej dwubiegunowej. Wśród zalet długotrwałego stosowania leku najważniejsza jest prewencja samobójstw i możliwy wpływ przeciwotępienny, ale również korzystne działanie na wiele układów organizmu. Niepożądane objawy uboczne wieloletniego podawania litu, w tym jego działanie na nerki, można zminimalizować przy właściwym aplikowaniu i monitorowaniu leku. Używanie litu w ciąży i okresie poporodowym jest względnie bezpieczne i skuteczne terapeutycznie. Mimo wielu zalet stosowania litu w chorobach afektywnych nadal jest on niedostatecznie używany, przez co terapeutyczny potencjał leku nie jest w pełni wykorzystany.

- fractalkine in euthymic patients with bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2023b; 57: 104-14.
11. Chen PH, Hsiao CY, Chiang SJ, Tsai SY. Association of lithium treatment with reduced left ventricular concentricity in patients with bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2023c; 77: 59-61.
 12. Chen PH, Tsai SY, Pan CH, Chang CK, Su SS, Chen CC *et al.* Mood stabilisers and risk of stroke in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2019; 215: 409-14.
 13. Chen S, Underwood BR, Jones PB, Lewis JR, Cardinal RN. Association between lithium use and the incidence of dementia and its subtypes: A retrospective cohort study. *PLoS Med* 2022; 19: e1003941.
 14. De Montigny C, Grunberg F, Mayer A, Deschenes JP. Lithium induces rapid relief of depression in tricyclic antidepressant nonresponders. *Br J Psychiatry* 1981; 138: 252-6.
 15. Del Matto L, Muscas M, Murru A, Verdolini N, Anmella G, Fico G *et al.* Lithium and suicide prevention in mood disorders and in the general population: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020; 116: 142-53.
 16. Díaz-Zuluaga AM, Vélez JI, Cuartas M, Valencia J, Castaño M, Palacio JD *et al.* Ancestry component as a major predictor of lithium response in the treatment of bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2023; 332: 203-9.
 17. Ercis M, Ozerdem A, Singh B. When and how to use lithium augmentation for treating major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2023; 84: 23ac14813.
 18. Ferensztajn-Rochowiak E, Chłopocka-Woźniak M, Rybakowski JK. Ultra-long-term lithium therapy: all-important matters and a case of successful 50-year lithium treatment. *Braz J Psychiatry* 2021; 43: 407-13.
 19. Ferensztajn-Rochowiak E, Rybakowski JK. Long-term lithium therapy: side effects and interactions. *Pharmaceuticals* 2023; 16: 74.
 20. Fico G, Anmella G, Gomez-Ramiro M, de Miquel C, Hidalgo-Mazzei D, Manchia M *et al.* Duration of untreated illness and bipolar disorder: time for a new definition? Results from a cross-sectional study. *J Affect Disord.* 2021; 294: 513-20.
 21. Findling RL, McNamara NK, Pavuluri M, Frazier JA, Rynn M, Scheffer R *et al.* Lithium for the maintenance treatment of bipolar I disorder: A double-blind, placebo-controlled discontinuation study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2019; 58: 287-96.e4
 22. Fornaro M, Maritan E, Ferranti R, Zaninotto L, Miola A, Anastasia A *et al.* Lithium exposure during pregnancy and the postpartum period: a systematic review and meta-analysis of safety and efficacy outcomes. *Am J Psychiatry.* 2020; 177: 76-92.
 23. Fountoulakis KN, Tohen M, Zarate CA Jr. Lithium treatment of Bipolar disorder in adults: A systematic review of randomized trials and meta-analyses. *Eur Neuropsychopharmacol* 2022; 54: 100-15.
 24. Gomes-da-Costa S, Marx W, Corponi F, Anmella G, Murru A, Pons-Cabrera MT *et al.* Lithium therapy and weight change in people with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2022; 134: 104266.
 25. Gomes FA, Brietzke E, Bauer M, Post RM. A call for improving lithium literacy among clinicians and patients. *Int J Bipolar Disord* 2022; 10: 5
 26. Gomes FA, Soles EK, Kcomt A, Duffy A, Milev R, Post RM *et al.* Practices, knowledge, and attitudes about lithium treatment: Results of online surveys completed by clinicians and lithium-treated patients. *Psychiatr Res* 2023; 164: 335-43.
 27. Greil W, Bardeci M, Müller-Oerlinghausen B, Nievergelt N, Stassen H, Hasler G *et al.* Controversies regarding Lithium-associated weight gain: case-control study of real-world drug safety data. *Int J Bipol Disord* 2023; 11: (w druku).
 28. Grillault Laroche D, Etain B, Severus E, Scott J, Bellivier F; ISBD-IGSLI Joint Task Force on Lithium Treatment. Socio-demographic and clinical predictors of outcome to long-term treatment with lithium in bipolar disorders: a systematic review of the contemporary literature and recommendations from the ISBD/IGSLI Task Force on treatment with lithium. *Int J Bipolar Disord* 2020; 8: 40.
 29. Güneş H, Tanıdır C, Doktor H, Karaçetin G, Kılıçoğlu AG, Yalçın Ö *et al.* Long-term effects of lithium use on children and adolescents: a retrospective study from Turkey. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2022; 32: 162-70.
 30. Hafeman DM, Rooks B, Merranko J, Liao F, Gill MK, Goldstein TR *et al.* Lithium versus other mood-stabilizing medications in a longitudinal study of youth diagnosed with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2020; 59: 1146-55.
 31. Hartigan GP. The use of lithium salts in affective disorders. *Br J Psychiatry* 1963; 109: 810-14.
 32. Hidalgo-Mazzei D, Mantingh T, Pérez de Mendiola X, Samalin L, Undurraga J, Strejilevich S *et al.* Clinicians' preferences and attitudes towards the use of lithium in the maintenance treatment of bipolar disorders around the world: a survey from the ISBD Lithium task force. *Int J Bipolar Disord* 2023; 11: 20.
 33. Hsu CW, Carvalho AF, Tsai SY, Wang LJ, Tseng PT, Lin PY *et al.* Lithium concentration and recurrence risk during maintenance treatment of bipolar disorder: Multicenter cohort and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2021; 144: 368-78.
 34. Hsu CW, Tsai SY, Tseng PT, Liang CS, Vieta E, Carvalho AF *et al.* Differences in the prophylactic effect of serum lithium levels on depression and mania in bipolar disorder: A dose-response meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2022; 58: 20-9.
 35. Izsak B, Hidvegi A, Balint L, Malnasi T, Vargha M, Pandics T *et al.* Investigation of the association between lithium levels in drinking water and suicide mortality in Hungary. *J Affect Disord* 2022; 298(Pt A): 540-47.
 36. Köhler-Forsberg O, Rohde C, Nierenberg AA, Østergaard SD. Association of lithium treatment with the risk of osteoporosis in patients with bipolar disorder. *JAMA Psychiatry* 2022; 79: 454-63.
 37. Kraszewska A, Ziemińska 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: e2708
 38. Liaugaudaitė V, Raskauskiene N, Naginiene R, Mickuviene N, Sher L. Association between lithium levels in drinking water and suicide rates: Role of affective disorders. *J Affect Disord* 2022; 298(Pt A): 516-21.
 39. Lin Y, Maihofer AX, Stapp E, Ritchey M, Alliey-Rodriguez N, Anand A *et al.* Clinical predictors of non-response to lithium treatment in the Pharmacogenomics of Bipolar Disorder (PGBD) study. *Bipolar Disord* 2021 Dec; 23 (8): 821-31.
 40. López Steinmetz LC, López Steinmetz RL, Diaz SL, Godoy JC. Lithium in drinking water, altitude, and suicide rates in rural areas of Argentinean Andes. *Spat Spatiotemporal Epidemiol.* 2021; 36: 100393.
 41. Malhi GS, Bauer M. Lithium first: Not merely first line. *Bipolar Disord* 2023; 25: 7-8.
 42. McKnight RF, de La Motte de Broöns de Vauvert SJGN, Chesney E, Amit BH, Geddes J, Cipriani A. Lithium for acute mania. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 6: CD004048.

43. Moncrieff J, Cooper RE, Stockmann T, Amendola S, Hengartner MP, Horowitz MA. The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. *Mol Psychiatry* 2022 Jul 20. doi: 10.1038/s41380-022-01661-0. Online ahead of print.
44. Nabi Z, Stansfeld J, Plöderl M, Wood L, Moncrieff J. Effects of lithium on suicide and suicidal behaviour: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2022; 31: e65.
45. Ng VWS, Leung MTY, Chan EW, Lee EHM, Hayes JF, Osborn DPJ *et al.* Association between the mood stabilizing treatment of bipolar disorder and risk of suicide attempts: A self-controlled case series study. *Psychiatry Res* 2023; 325: 115236.
46. Nieper HA. The clinical applications of lithium orotate. A two years study. *Agressologie* 1973; 14: 407-11.
47. Nolen WA, Licht RW, Young AH, Malhi GS, Tohen M, Vieta E *et al.* 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: 394-09.
48. Pacholko AG, Bekar LK. Different pharmacokinetics of lithium orotate inform why it is more potent, effective, and less toxic than lithium carbonate in a mouse model of mania. *J Psychiatr Res* 2023; 164: 192-201.
49. Palmer A, Cates ME, Gorman G. The association between lithium in drinking water and incidence of suicide across 15 Alabama counties. *Crisis*. 2019; 40: 93-9.
50. Pelacchi F, Dell'Osso L, Bondi E, Amore M, Fagiolini A, Iazzetta P *et al.* Clinical evaluation of switching from immediate-release to prolonged-release lithium in bipolar patients, poorly tolerant to lithium immediate-release treatment: A randomized clinical trial. *Brain Behav* 2022; 12: e2485.
51. Pérez de Mendiola X, Hidalgo-Mazzei D, Vieta E, González-Pinto A. Overview of lithium's use: a nationwide survey. *Int J Bipolar Disord* 2021; 9: 10.
52. Poels EM, Sterrenburg K, Wierdsma AI, Wesseloo R, Beerthuizen A, van Dijke L *et al.* Lithium exposure during pregnancy increases fetal growth. *J Psychopharmacol* 2021; 35: 178-83.
53. Poels EMP, Schrijver L, White TJH, Roza SJ, Zarchev MG, Bijma H *et al.* The effect of prenatal lithium exposure on the neuropsychological development of the child. *Bipolar Disord* 2022; 24: 310-19.
54. Poels EMP, Kamperman AM, Bijma HH, Honig A, van Kamp IL, Kushner SA *et al.* Brain development after intrauterine exposure to lithium: A magnetic resonance imaging study in school-age children. *Bipolar Disord* 2023; 25: 181-90.
55. Ponzer K, Millischer V, Schalling M, Gissler M, Lavebratt C, Backlund L. Lithium and risk of cardiovascular disease, dementia and venous thromboembolism. *Bipolar Disord* 2023 Jan 18. doi: 10.1111/bdi.13300. Online ahead of print.
56. Rhee TG, Olfson M, Nierenberg AA, Wilkinson ST. 20-year trends in the pharmacologic treatment of bipolar disorder by psychiatrists in outpatient care settings. *Am J Psychiatry* 2020; 177: 706-15.
57. Rohde C, Köhler-Forsberg O, Nierenberg AA, Østergaard SD. Pharmacological treatment of bipolar disorder and risk of diabetes mellitus: A nationwide study of 30,451 patients. *Bipolar Disord* 2023; 25: 323-34.
58. Romo-Nava F, Blom T, Cuellar-Barboza AB, Barrera FJ, Miola A, Mori NN *et al.* Clinical characterization of patients with bipolar disorder and a history of asthma: An exploratory study. *J Psychiatr Res*. 2023; 164: 8-14.
59. Rybakowski J, Chłopocka M, Lisowska J, Czerwiński A. Badania nad skutecznością leczniczą węglanu litu w endogennych zespołach depresyjnych. *Psychiatr Pol* 1974; 8: 129-35.
60. Rybakowski J. Leczenie litem – stan wiedzy na rok 2020. *Psychiatr Pol* 2020; 54: 1047-66.
61. Rybakowski J. Lit – niezwykły lek w psychiatrii. Wydawnictwo Termedia, Poznań, 2019. <https://www.termedia.pl/Ksiazka/-279>.
62. Rybakowski JK, Ferensztajn-Rochowiak E. Mini-review: Anomalous association between lithium data and lithium use. *Neurosci Lett* 2022; 777: 136590.
63. Rybakowski JK, Ferensztajn-Rochowiak E. Updated perspectives on how and when lithium should be used in the treatment of mood disorders. *Expert Rev Neurother* 2023; 23: 157-167.
64. Sagué-Vilavella M, Solé E, Pinzón-Espinosa J, Sandra-Hernández A, Roda E, Vieta E, Roca A. Obstetric outcomes regarding the use of lithium in pregnant women with bipolar disorders: a prospective cohort study. *Arch Womens Ment Health* 2022; 25: 729-37.
65. Scherf-Clavel M, Treiber S, Deckert J, Unterecker S, Hommers L. Drug-drug interactions between lithium and cardiovascular as well as anti-inflammatory drugs. *Pharmacopsychiatry* 2020; 53: 229-34.
66. Schonewille NN, Terpstra PA, van den Heuvel MEN, Van Pampus MG, van den Heuvel OA, Broekman BFP. Neonatal admission after lithium use in pregnant women with bipolar disorders: a retrospective cohort study. *Int J Bipolar Disord* 2023; 11: 24.
67. Schoot TS, Molmans THJ, Grootens KP, Kerckhoffs APM. Systematic review and practical guidelines for the prevention and management of the renal side effects of lithium therapy. *Eur Neuropsychopharmacol* 2020; 31: 16-32.
68. Schoretsanitis G, de Filippis R, Brady BM, Homan P, Suppes T, Kane JM. Prevalence of impaired kidney function in patients with long-term lithium treatment: A systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disord* 2022; 24: 264-74.
69. Shafiq S, Ronksley PE, Scory TD, Elliott MJ, Bulloch AGM, Patten SB. Ten-year trends in lithium prescribing in Alberta, Canada. *Can J Psychiatry* 2023; 7067437231176905. doi: 10.1177/07067437231176905. Online ahead of print.
70. Shulman KI, Almeida OP, Herrmann N, Schaffer A, Strejilevich SA, Paternoster C *et al.* Delphi survey of maintenance lithium treatment in older adults with bipolar disorder: An ISBD task force report. *Bipolar Disord* 2019; 21: 117-23.
71. Singh B, Yocum AK, Strawbridge R, Burdick KE, Millett CE, Peters AT *et al.* Patterns of pharmacotherapy for bipolar disorder: A GBC survey. *Bipolar Disord* 2023 Jul 18. doi: 10.1111/bdi.13366. Online ahead of print.
72. Undurraga J, Sim K, Tondo L, Gorodischer A, Azua E, Tay KH, *et al.* Lithium treatment for unipolar major depressive disorder: Systematic review. *J Psychopharmacol* 2019; 33: 167-76.
73. Velosa J, Delgado A, Finger E, Berk M, Kapczinski F, de Azevedo Cardoso T. Risk of dementia in bipolar disorder and the interplay of lithium: a systematic review and meta-analyses. *Acta Psychiatr Scand* 2020; 141: 510-21.

