

Spersonalizowany aspekt stosowania litu w chorobach afektywnych

Personalized aspect of lithium use in mood disorders

Janusz Rybakowski

Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
Członek korespondent Polskiej Akademii Nauk

Psychiatria Spersonalizowana 2022; 1(2): 55-66

Streszczenie

Znajomość czynników klinicznych i biologicznych związanych z leczeniem i profilaktyką epizodów afektywnych za pomocą litu jest istotnym elementem spersonalizowanego leczenia chorób afektywnych. Najważniejszym wskazaniem dla stosowania litu jest obecnie profilaktyka nawrotów manii i depresji w chorobach afektywnych. Działanie litu zapobiegające nawrotom afektywnym określa się jako „normotymiczne”, czyli stabilizujące nastrój (*mood-stabilizing*). Osoby ze znakomitym profilaktycznym efektem litu, tzw. *excellent lithium responders*, charakteryzują się wyraźnymi epizodami afektywnymi z pełną remisją między nimi, brakiem współchorobowości psychiatrycznej oraz obciążeniem rodzinnym chorobą afektywną dwubiegunową. W ostatnich latach zidentyfikowano wiele innych czynników klinicznych i biologicznych, co pozwoliło na określenie najlepszych kandydatów do profilaktyki. Spośród leków normotymicznych lit wykazuje najsilniejsze działanie zapobiegające zachowaniom samobójczym, co winno zostać wzięte pod uwagę jako element spersonalizowanego leczenia chorób afektywnych. Lit wciąż zachowuje wartość w leczeniu epizodów manii i depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej oraz potencjalizuje działanie leków przeciwdepresyjnych w depresji lekoopornej. To ostatnie wydaje się drugim w kolejności wskazaniem dla stosowania litu i jest prawdopodobnie niedoceniane. Przedstawiono czynniki kliniczne i biologiczne związane ze stosowaniem litu w tych wskazaniach, które mogą pomóc w optymalizacji podawania leku u takich pacjentów. Wiedza na temat spersonalizowanego stosowania litu w chorobach afektywnych może również przyczynić się do przezwyciężania negatywnych stereotypów związanych z tym lekiem i do zwiększenia liczby chorych będących beneficjentami jego używania.

Słowa kluczowe: lit, choroby afektywne, leczenie spersonalizowane.

Abstract

The knowledge of clinical and biological factors connected with lithium treatment and prophylaxis of mood disorders make an essential element of personalized treatment of these disorders. The most important indication for lithium use nowadays is the prophylaxis of manic and depressive recurrences in mood disorders. Such effect of lithium preventing affective recurrences is defined as “normothymic” or “mood-stabilizing”. The persons showing the very good prophylactic effect of lithium, so-called “excellent lithium responders” are characterized by distinct affective episodes with full remission between them, lack of psychiatric comorbidity and family history of bipolar mood disorder. In recent years, many other clinical and biological factors have been identified that made it possible to designate the best candidates for lithium prophylaxis. Among mood-stabilizing medications, lithium exerts the strongest anti-suicidal effect which should be considered an element of personalized management of mood disorders. Lithium is still a valuable drug for the treatment of acute episodes of mania and depression in the course of mood disorders and it

Autor do korespondencji:

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

augments the effect of antidepressant drugs in treatment-resistant depression. The latter seems as a second most important indication for lithium use and has been probably underutilized. Clinical and biological factors connected with lithium applications in these indications were presented which may contribute to the optimization of using lithium in such patients. The knowledge of the personalized lithium treatment in mood disorders can also contribute to overcome the negative stereotypes connected with the drug and contribute to increasing the number of patients being the beneficiaries of lithium use.

Key words: lithium, mood disorders, personalized treatment.

Rys historyczny

Zastosowanie litu w medycynie rozpoczęło się w roku 1859, gdy angielski lekarz Alfred Baring Garrod (1819–1907) wprowadził węglan litu do leczenia dny moczanowej [1]. W 1871 r. amerykański neurolog William Alexander Hammond (1828–1900) zastosował bromek litu w leczeniu manii [2]. Natomiast w 1886 r. duński lekarz i naukowiec Carl Lange (1834–1900), opierając się na tzw. teorii moczanowej depresji (*uric acid diathesis*), opisał swoje pozytywne doświadczenia dotyczące stosowania węglanu 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 terapeutyczne działanie węglanu litu w stanach maniakałnych [4]. Natomiast na początku lat 60. pojawiły się obserwacje wskazujące na możliwość zapobiegania przez lit nawrotom chorób afektywnych. Ich autorami byli brytyjski psychiatra Geoffrey Hartigan (1917–1968) [5] oraz duński psychiatra Poul Christian Baastrup (1918–2002) [6]. Działanie profilaktyczne litu zapobiegające nawrotom afektywnym zostało potwierdzone w wielu badaniach i jest obecnie najważniejszym psychofarmakologicznym efektem tego leku wykorzystywanym w psychiatrii.

W latach 70. stwierdzono terapeutyczne działanie litu w epizodzie depresji w chorobach afektywnych [7], natomiast w początku lat 80. wykazano potencjalizację przez lit działania leków przeciwdepresyjnych [8].

Spersonalizowany aspekt stosowania litu w profilaktyce nawrotów epizodów afektywnych

Najważniejszym wskazaniem dla stosowania litu 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 należy do pierwszej generacji tych leków (obok walproinianów i karbamazepiny), wprowadzonych w latach 60. i 70. Druga generacja została zapoczątkowana w 1995 r. po wykazaniu normotymicznego działania klozapiny [9], a następnie efekt taki stwierdzono w odniesieniu do olanzapiny, kwetiapiny, lamotryginy, aripiprazolu i risperidonu [10, 11].

Skuteczność profilaktyczna litu porównywana była z lekami normotymicznymi I generacji w badaniach MAP (*Multicenter study of long-term treatment of Affective or schizoaffective Psychoses*) oraz BALANCE (*Bipolar Affective disorder Lithium/ANTIConvulsant Evaluation*). W pierwszym oceniano skuteczność profilaktyczną litu i karbamazepiny przez 2,5 roku. Wykazano, że lit był bardziej efektywny w klasycznych postaciach choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD), podczas gdy karbamazepina w postaciach atypowych (m.in. ze współchorobowością psychiatryczną oraz urojeniami niezwiązanymi z nastrojem) [12]. W badaniu BALANCE szacowano skuteczność profilaktyczną monoterapii walproinianem, monoterapii litem i kombinacji obu leków przez 2 lata. Stwierdzono lepszy profilaktyczny efekt monoterapii litem w porównaniu z monoterapią walproinianem i najlepszą efektywność leczenia skojarzonego [13].

Porównanie litu z lekami normotymicznymi II generacji wykonano w odniesieniu do lamotryginy i kwetiapiny. W pierwszym z nich, porównującym lit i lamotryginę, trwającym 1,5 roku, wykazano, że lit był istotnie lepszy od lamotryginy w zakresie zapobiegania nawrotom manii, podczas gdy lamotrygina przewyższała lit w prewencji nawrotów depresji [14]. Passmore i wsp. [15] wskazują na odrębności cech pacjentów, u których notuje się najlepsze działanie profilaktyczne litu i lamotryginy. Podczas gdy w przypadku litu (o czym będzie jeszcze mowa później) chodzi o pacjentów z wyraźnymi okresami remisji i obciążeniem genetycznym ChAD, w przypadku lamotryginy dobry efekt uzyskuje się u osób, u których choroba ma przebieg przewlekły lub z częstą zmianą faz, współistnieją zaburzenia lękowe (np. zespół lęku napadowego) i nadużywanie

substancji psychoaktywnych, w rodzinie występuje choroba schizoafektywna, depresja nawracająca lub zaburzenia lękowe.

W badaniu o akronimie CHOICE (*The Clinical and Health Outcomes Initiative in Comparative Effectiveness for Bipolar Disorder*) oceniano lit i kwetiapinę przez 6 miesięcy i nie stwierdzono różnic między tymi lekami w skuteczności leczniczej i profilaktycznej [16]. Natomiast w badaniu trwającym 4 lata Altamura i wsp. [17] wykazali, że odsetek pacjentów bez nawrotów był większy w grupie otrzymującej lit (46%) niż wśród leczonych kwetiapiną (29%).

Kessing i wsp. [18] wykazali, że w profilaktyce nawrotów ChAD monoterapią litem jest bardziej skuteczna niż monoterapia innym lekiem normotycznym, takim jak walproinian, lamotrygina, olanzapina i kwetiapina. Natomiast badacze fińscy stwierdzili, że lit był najbardziej skuteczny w zapobieganiu hospitalizacji u pacjentów z ChAD [19].

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 monoterapią litem doprowadza do całkowitego ustąpienia choroby [20]. W ośrodku poznańskim dokonano oceny odsetka tzw. *excellent lithium responders*, wykazując, że u ok. 1/3 pacjentów z ChAD, którzy ukończyli 10-letnią obserwację stosowania litu, w jej trakcie nie występowały nawroty choroby [21]. Grof sugeruje, że u osób ze znakomitą skutecznością litu występuje umiarkowana liczba epizodów afektywnych z wyraźnymi okresami remisji oraz nie ma współchorobowości psychiatrycznej [22]. Może to odpowiadać klasycznemu opisowi Kaepelina *manisch-depressives Irreseine* [23]. Korzystne działanie litu obserwuje się również u chorującego potomstwa takich osób [22].

W badaniu wykonanym w Poznaniu w grupie 111 pacjentów leczonych przez 5–39 lat (średnio 18 lat) stwierdzono, że lepszy wynik profilaktycznego stosowania litu 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 [24]. Znajduje to potwierdzenie w metaanalizach wskazujących, 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 [25, 26]. Stwierdzone w naszej pracy gorsze działanie litu u osób nadużywających alkoholu potwierdzili uprzed-

nio badacze amerykańscy [27], natomiast dobra reakcja na stosowanie litu u członków rodziny koresponduje z opinią Grofa, że korzystne działanie litu mogą wykazywać krewni w następnym pokoleniu [22].

Badaliśmy również zależność skuteczności profilaktycznej litu od cech osobowości ocenianych skalą 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 [28]. Oceniano również efektywność profilaktycznego stosowania litu w zależności od cech schizotypii badanych za pomocą skali 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 [29].

Istotnym elementem związanym ze skutecznością profilaktyczną litu jest predyspozycja genetyczna. Większość dotychczasowych badań w tym zakresie prowadzono metodą tzw. genów kandydujących (*candidate genes*), badając związek między określonym polimorfizmem danego genu a skutecznością profilaktyczną [30]. Ośrodek poznański był pierwszym, w którym wykazano asocjację polimorfizmu Val66Met genu czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego (*brain derived neurotrophic factor* – BDNF) ze skutecznością profilaktyki litem [31]. Stwierdziliśmy również związek między profilaktyczną efektywnością litu a polimorfizmem –48A/G genu receptora dopaminergicznego D1 (*DRD1*) [32] 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*) [33].

Metaanaliza opublikowana w 2005 r. wykazała, że z gorszym profilaktycznym działaniem litu może wiązać się zła sytuacja społeczna, czynniki stresowe i wydarzenia życiowe [34]. Badacze francuscy stwierdzili natomiast, że ze słabszym efektem litu związane są wydarzenia stresowe okresu wczesnodziecięcego [35]. Korespondują z tym badania molekularno-genetyczne wykonane w Poznaniu wskazujące na związek efektu profilaktyki litem z genami układu stresu. Wykazano w nich asocjację skuteczności litu z poli-

morfizmem genu receptora glikokortykoidowego *NR3C1* (*nuclear receptor subfamily 3 group C member 1*) [36] oraz z trzema polimorfizmami genu *FKBP5* (*FK 506 binding protein 5*) [37]. Gen *FKBP5* jest jednym z najważniejszych genów pośredniczących w konsekwencjach psychopatologicznych traumy wczesnodziecięcej, głównie cięższego przebiegu chorób afektywnych [38].

Pierwsze badanie metodą GWAS (*genome-wide association study*) dotyczące profilaktycznego działania litu zostało wykonane w ramach projektu *International Consortium on Lithium Genetics (ConLiGen)*. Obejmowało ono ponad 2000 pacjentów z 22 ośrodków, z których jednym była Klinika Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu. Wykazano asocjację profilaktycznego 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 [39]. Przy zastosowaniu tej metody stwierdzono też związek gorszego działania litu z występowaniem objawów psychotycznych [40], co koresponduje z naszymi wynikami dotyczącymi wymiaru dezorganizacji na skali schizotypii predysponującego do takich objawów [29].

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 dla celów profilaktycznych na poziomie 0,6–0,8 mmol/l. W przypadku dobrego efektu i gorszej tolerancji somatycznej dopuszczalny jest poziom 0,4–0,6 mmol/l, natomiast przy nieoptymalnym efekcie i dobrej tolerancji dawkę litu można zwiększyć aż do uzyskania stężenia 0,8–1,0 mmol/l [41].

Ponieważ odsetek znakomych wyników monoterapii litem wynosi ok. 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 aripiprazolem znacznie przewyższa wyniki profilaktyczne przy zastosowaniu każdego z tych leków z osobna [13, 42–44]. Efektywność profilaktyczna kombinacji litu i kwetiapiny jest dwukrotnie lepsza od monoterapii każdym z tych leków [22].

Lit zapobiega również nawrotom depresji w chorobie afektywnej jednobiegunowej, co zostało stwierdzone już w pierwszym artykule na temat jego własności profilaktycznych [5]. Przegląd tego zagadnienia dokonany w 2019 r. wykazał, że profilaktyka litem była istotnie lepsza od placebo i nieznacznie przewyższała skutecznością długotrwałe stosowanie leków przeciwdepresyjnych [45]. Badacze fińscy stwierdzili,

że stosowanie litu, zwłaszcza w monoterapii, wiązało się z istotnym zmniejszeniem ryzyka rehospitalizacji u osób z ciężką postacią depresji okresowej, podczas gdy nie stwierdzono takiego działania w odniesieniu do leków przeciwdepresyjnych (z wyjątkiem amitryptyliny) oraz leków przeciwpsychotycznych (z wyjątkiem klozapiny) [46]. 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 przypadku częstych nawrotów występujących w trakcie stosowania leków przeciwdepresyjnych.

Inne własności litu i możliwości ich wykorzystania

Jednym z najcenniejszych rezultatów długotrwałego stosowania litu w chorobach afektywnych jest zapobieganie zachowaniom samobójczym. Spośród środków normotymicznych lit powoduje największą redukcję w zakresie samobójstw i prób samobójczych. „Przeciwsamobójcze” działanie litu zostało potwierdzone w metaanalizach wykonanych w XXI w. Baldessarini i wsp. [47] wykazali, że ryzyko popełnienia samobójstwa u chorych otrzymujących lit jest pięciokrotnie niższe w porównaniu z pacjentami otrzymującymi inne formy leczenia. Cipriani i wsp. [48] dochodzą do wniosku, że lit jest istotnie lepszy niż placebo w zmniejszaniu liczby samobójstw oraz ogólnej śmiertelności zarówno w ChAD, jak i 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 jest najbardziej ewidentne po 2 latach jego stosowania i nie wykazuje korelacji z efektem profilaktycznym w odniesieniu do nawrotów afektywnych, co może wskazywać na specyfikę działania litu w tym względzie [49]. Tak więc z punktu widzenia psychiatrii spersonalizowanej wydaje się konieczne, aby rozważyć stosowanie litu u każdego pacjenta z chorobą afektywną, u którego istnieje ryzyko samobójstwa. Ocena czynników takiego ryzyka winna obejmować m.in. obciążenie rodzinne zachowaniami samobójczymi, występowanie zachowań samobójczych w trakcie dotychczasowego przebiegu choroby oraz aktualną sytuację życiową i stan kliniczny pacjenta. W przypadku pacjenta, u którego przebieg kliniczny choroby nawiązuje do profilu *excellent lithium responders*, dla zapobiegania zachowa-

niom samobójczym wystarczająca jest monoterapia za pomocą litu. U pozostałych chorych wykazujących wysoki stopień ryzyka samobójstwa lit winien być stosowany jako niezbędny składnik kombinowanej terapii normotymicznej.

Wzrost liczby leukocytów w trakcie stosowania litu obserwowano już ponad 70 lat temu [50] i został on następnie potwierdzony w licznych badaniach [51, 52]. Główny mechanizm tego zjawiska polega na pobudzeniu przez lit czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów – G-CSF (*granulocyte colony-stimulating factor*) [53]. W psychiatrii efekt ten można wykorzystać w celu profilaktyki i leczenia neutropenii związanej ze stosowaniem klozapiny [54]. Dotyczy to głównie chorych na schizofrenię, ale również z ChAD, gdzie klozapina jest coraz częściej stosowana. Lit można wprowadzić przy wartościach leukocytów $3,5 \times 10^9/l$ i dobry efekt się uzyskuje przy dawce węglanu litu 500 mg/dobę. U chorych z ChAD może to wzmacniać również działanie terapeutyczne klozapiny. Skojarzenie z litem zapobiega też neutropenii wywołanej przez karbamazepinę i potencjalizuje jej efekt terapeutyczny w ChAD [55].

Przeciwwirusowe działanie litu jest znane od 1979 r., kiedy to amerykański psychiatra Julian Lieb opisał dwóch pacjentów, u których w trakcie stosowania litu doszło do całkowitego ustąpienia nawrotów opryszczki, w jednym wypadku wargowej, w drugim narządów płciowych [56]. Natomiast rok później badacze z uniwersytetu Birmingham wykazali na modelu nerki chomika, że lit w stężeniu 5–30 mmol/l hamuje replikację wirusa opryszczki (*herpes simplex virus* – HSV) typu 1 i 2 [57]. W polsko-amerykańskim badaniu retrospektywnym wykazano ustąpienie lub zmniejszenie częstości nawrotów opryszczki wargowej u chorych otrzymujących lit w celach profilaktycznych. W populacji polskiej efekt ten był lepszy u osób z wyższym stężeniem litu w surowicy i erytrocytach [58]. Kilka lat później opublikowano wyniki retrospektywnego badania częstości infekcji grypopodobnych u pacjentów otrzymujących profilaktycznie lit, w którym stwierdzono, że lit istotnie zmniejsza częstość takich nawrotów. Mogłoby to wskazywać, że przeciwwirusowe działanie litu dotyczy również wirusów RNA związanych z infekcjami grypy i grypopodobnymi [59].

Wkrótce po wybuchu pandemii COVID-19 Nowak i Walkowiak [60] przytoczyli wyniki badań wskazujące, że w warunkach eksperymentalnych lit hamuje replikację koronawirusów związanych z chorobami świń, takich jak wirus biegunki epidemicznej (*porcine epidemic diarrhea virus*), wirus układu reprodukcyjnego i odpornościowego (*porcine reproductive and respi-*

ratory syndrome virus) oraz wirus zakaźnego zapalenia przewodu pokarmowego (*porcine transmissible gastroenteritis virus*), jak również replikację wirusa związanego z zakaźnym zapaleniem oskrzeli u ptaków (*avian infectious bronchitis virus*). Szybko też pojawiły się sugestie, że lit może mieć działanie zapobiegające zakażeniu i łagodzące przebieg choroby, zwłaszcza w zakresie reakcji układu odpornościowego [61, 62].

W 28 numerze czasopisma „Psychiatra” z 2020 r. podano wskazówki dla pacjentów stosujących lit w okresie pandemii COVID-19. Wszyscy tacy chorzy powinni mieć zapewnioną ciągłość kontaktu osobistego lub teleinformatycznego z lekarzem, poradnią lub zespołem środowiskowym prowadzącym leczenie. W wypadku wystąpienia gorączki zaleca się stosować paracetamol, natomiast nie należy podawać niesteroidowych leków przeciwzapalnych (ibuprofen, diklofenak), ponieważ mogą zwiększyć stężenie litu we krwi i powodować ryzyko intoksykacji. Należy również intensywnie się nawadniać. Jeżeli wystąpi gorączka powyżej 39°C oraz takie objawy, jak wymioty, biegunka, osłabienie, należy lit odstawić do czasu możliwości normalnego spożywania posiłków oraz picia płynów, zwykle na okres od jednego do kilku dni [63].

Doświadczenia na temat stosowania litu w kontekście infekcji COVID-19 są niejednoznaczne. Badacze hiszpańscy podawali lit u 6 pacjentów z COVID-19 i obserwowali poprawę w zakresie zmniejszenia objawów zapalenia i odpowiedzi immunologicznej [64]. Opisaliśmy natomiast przypadek pacjenta lat 58, mieszkającego w Lombardii, chorującego na ChAD od ponad 20 lat, od 10 lat otrzymującego profilaktycznie lit i walproinian, u którego wystąpił ciężki przebieg choroby [65]. Przedstawiono również obserwacje dotyczące występowania i przebiegu zakażenia COVID-19 u 50 pacjentów leczonych litem od marca 2020 r. do marca 2021 r., nieotrzymujących w tym czasie szczepienia przeciw koronawirusowi. U 13 pacjentów (26%) wystąpiło zakażenie COVID-19, u 10 miało przebieg lekki, u 2 – średnio ciężki, a jedna pacjentka zmarła z powodu zapalenia płuc. U 2 chorych wystąpiło zatrucie litem. Ze względu na brak grupy kontrolnej nie można ocenić, jak częstość ta odnosi się do populacji ogólnej. Uzyskane wyniki wskazują natomiast, że zakażenie COVID-19 i okoliczności z tym związane, takie jak m.in. gorączka, odwodnienie czy niewydolność nerek, mogą stanowić czynnik ryzyka wystąpienia zatrucia litem [66], co potwierdzają również inni badacze [67]. Z kolei francuscy badacze w grupie 26 554 pacjentów wykazali, że częstość infekcji COVID-19 była istotnie niższa u osób, u których stężenie litu było w granicach terapeutycznych (0,5–1,0 mmol/l) w porównaniu z oso-

bami mającymi stężenie litu $> 0,5$ mmol/l [68], co przypomina związek stężenia litu z siłą działania na wirusa opryszczki [58]. Gorostowicz i wsp. [69] przedstawili obserwacje wskazujące, że pacjenci leczeni litem, mimo trudności w stosowaniu się zasad sanitarnych, nie zachorowali na COVID-19 w trakcie ogniska epidemicznego w Krakowie.

W ostatnich dekadach wykazano, że długotrwałe stosowanie litu może mieć również działanie protekcyjne w zakresie rozwoju otępienia. W badaniach populacyjnych stwierdzono zależność między stosowaniem litu a zmniejszeniem ryzyka występowania otępienia [70]. Analiza duńskiego rejestru recept wykazała, że osoby z ChAD zażywające lit przez dłuższy czas miały podobną lub mniejszą częstość otępienia jak populacja generalna, natomiast częstość ta była istotnie większa u pacjentów stosujących leki przeciwpadaczkowe, przeciwdepresyjne i przeciwpsychotyczne [71].

Objawy niepożądane i postępowanie w przypadku ich wystąpienia

Dla spersonalizowanego stosowania litu istotna jest znajomość możliwych objawów ubocznych i postępowania w przypadku ich wystąpienia. U ok. 20% pacjentów leczonych litem występuje drżenie i pojawia się ono 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 β -adrenolityczne, zwykle propranolol w dawkach 20–80 mg/dobę [72].

Objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, takie jak nudności i biegunki, występują u ok. 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 ok. 25% pacjentów. U niektórych kobiet jest to objaw mogący nawet być przyczyną odstawienia litu. Opcje terapeutyczne obejmują tutaj dietę, aktywność fizyczną i/lub dodanie topiramatu. W skrajnych przypadkach może być konieczna zmiana na inny lek normotymiczny [72].

Najczęstszymi objawami niepożądanymi związanymi z działaniem litu na czynność tarczycy jest wola i niedoczynność tego gruczołu. Lit powoduje zmniej-

szenie 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 co najmniej 3 lata (średnio 19 ± 10 lat) stężenie hormonu tyreotropowego (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, że sama ChAD może predysponować do takiej niedoczynności. Częstość wola u chorych leczonych litem nie różniła się istotnie między kobietami a mężczyznami. Nie stwierdzono korelacji między występowaniem wola a poziomem hormonów tarczycy. Wszystkie osoby z niedoczynnością otrzymywały tyroksynę z dobrym efektem terapeutycznym [73]. Objawy niedoczynności tarczycy i wola nie są wskazaniem do przerwania kuracji litem. Należy rozpocząć podawanie tyroksyny, najlepiej w konsultacji z endokrynologiem.

Lit może zwiększać wchłanianie 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 16 ± 10 lat u 10% stwierdzono hiperkalcemię, a u 3 nadczynność przytarczyc. Wskazuje to na celowość monitorowania stężenia wapnia w surowicy u takich osób. W przypadku nadczynności przytarczyc dającej istotne objawy kliniczne leczenie jest podobne jak w przypadku pierwotnej nadczynności przytarczyc [74].

Zwiększone oddawanie moczu (poliuria), któremu towarzyszy wzmożone pragnienie (polidypsja), 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 [72].

Największy problem dotyczący nerek, który może się pojawić po 10–20 latach stosowania litu, stanowi nefropatia śródmiąższowa, charakteryzująca się podwyższeniem stężenia kreatyniny i zmniejszeniem współczynnika przesączania kłębuszkowego (*glomeru-*

lar filtration rate – GFR). Czynniki ryzyka spadku GFR obejmują dłuższy okres leczenia litem, wyższe stężenie litu w surowicy, starszy wiek i obecność towarzyszących chorób, jak również wyjściowo niższą wartość GFR i początek leczenia litem po 40. roku życia [75].

Stwierdzenie objawów uszkodzenia nerek może skutkować rozważeniem decyzji o odstawieniu litu i zastąpieniu go innym lekiem normotymicznym. Jednak inne leki normotymiczne zwłaszcza u *excellent lithium responders* zwykle są nieskuteczne i dalszy przebieg choroby może być lekooporny. W naszym ośrodku prowadziliśmy 5-letnią katamnezę czterech osób z bardzo dobrym efektem profilaktycznym litu, u których wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR) był niższy niż 50 ml/min/1,73 m². W okresie obserwacji u trzech pacjentów (dwóch mężczyzn i jednej kobiety), z początkowym GFR 47–48 ml/min/1,73 m², takie parametry nerkowe, jak GFR, stężenie kreatyniny i ciężar właściwy moczu, nie wykazywały istotnych zmian i pacjenci otrzymali zalecenie do kontynuowania zażywania litu jak dotychczas, z corocznym badaniem parametrów nerkowych. U pacjenta mającego GFR 32 ml/min/1,73 m², u którego GFR zmniejszyło się o 14%, a stężenie kreatyniny wzrosło o 10%, dawka litu została zmniejszona o połowę i zalecono okresową konsultację nefrologiczną [76]. Wyniki te mogą wskazywać, że u chorych z dobrym profilaktycznym efektem litu i cechami nefropatii politowej czynność nerek należy często monitorować, a w razie postępujących zmian zmniejszyć dawkę litu.

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, ulegając nasileniu podczas epizodów choroby, a stosowanie litu nie powoduje tutaj istotnych zmian [77]. 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, gdzie działanie litu było korzystne, jak również z grupą osób zdrowych [78]. Natomiast rezultaty uzyskane przez pacjentów ze znakomitą efektem litu były istotnie lepsze niż pozostałych chorych leczonych litem i podobne do osób zdrowych [79]. Korzystny wpływ litu na funkcje poznawcze może być związany jest z jego działaniem neuroprotektynnym oraz efektem przeciw wirusom opryszczki. Celem minimalizowania ewentualnego negatywnego działania litu w tym względzie u osób wrażliwych można utrzy-

mywać stężenie litu na najniższym efektywnym poziomie, tj. 0,4–0,6 mmol/l [77].

Stosowanie litu w ciąży i okresie okołoporodowym

U kobiet z ChAD występuje zwiększone ryzyko nawrotów wahań nastroju podczas ciąży oraz pojawienia się 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 unormowanie stanu pacjentki na jednym leku normotymicznym, którym nie powinien być walproinian ani karbamazepina. Lit może stanowić tutaj lek pierwszego wyboru. Kobiety zażywające lit powinny go przyjmować w ciąży. W I trymestrze dawkę węglanu 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. Można to czynić w wyjątkowych wypadkach, podając lit w dawkach podzielonych, po karmieniu dziecka.

Ponieważ stosowanie litu w ciąży jest skuteczną strategią zapobiegania zaburzeniom afektywnym poporodowym, u kobiet, u których w przeszłości wystąpiły takie zaburzenia, a nieotrzymujących litu podczas ciąży, zaleca się włączenie litu bezpośrednio po porodzie. Możliwe jest również bezpieczne wprowadzenie litu do leczenia w końcowym okresie ciąży, mające na celu zapobieganie nawrotom w okresie poporodowym. Postępowanie to wymaga częstego monitorowania stężeń litu w celu ochrony płodu przed stężeniem toksycznym [80].

Długotrwałe stosowanie litu – doświadczenia własne

W 2016 r. przedstawiliśmy dwóch mężczyzn i trzy kobiety w wieku 64–79 lat, u których lit był stosowany z bardzo dobrym efektem przez ponad 40 lat. U wszystkich przebieg choroby przed włączeniem litu był periodyczny, z wyraźnymi okresami remisji i nie występowała współchorobowość psychiatryczna. U czterech stężenie litu utrzymywało się w granicach 0,60–0,65 mmol/l, a u jednego 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 [81].

Podsumowaniem długotrwałego stosowania litu może być opis 79-letniej pacjentki, u której stosowano lit przez 50 lat. Był to okres jej optymalnego funkcjonowania pod względem psychicznym, ogólnozdrowotnym i społecznym. Pacjentka o osobowości hipertymicznej przed rozpoczęciem stosowania litu przeżyła w krótkim okresie trzy epizody depresyjne. Cierpiała również na częste nawroty opryszczki i liszaj czerwony płaski. W trakcie stosowania litu wystąpiły tylko dwa nawroty opryszczki, natomiast nie było żadnych infekcji wirusowych. Pracowała jako okulista do 76. roku życia [82].

Spersonalizowany aspekt stosowania litu w leczeniu ostrych epizodów afektywnych

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, wymagają zazwyczaj stosowania leków w iniekcjach domięśniowych, a po przejściu na leczenie doustne lit zwykle jest tutaj stosowany w skojarzeniu z innym lekiem normotymicznym. 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 winno się dokonywać już po 3 dniach od rozpoczęcia jego podawania, a stężenie „przeciwmaniakalne” uzyskuje się zwykle przy dawce 1000–2000 mg węglanu litu na dobę. Dotyczy to również sytuacji, gdy lit jest stosowany razem z innymi lekami przeciwmaniakalnymi. Szybka poprawa jest wskaźnikiem późniejszego dobrego działania terapeutycznego litu [83]. Wykazano również związek poprawy

stanu maniakalnego ze stężeniem litu w mózgu [84] oraz wzrostem stężenia BDNF w surowicy [85].

Najlepszymi kandydatami do stosowania litu w epizodzie maniakalnym są pacjenci, u których występuje „euforyczne” wzmoczenie nastroju, bez wyraźnych cech drażliwości i stanu mieszanego oraz 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 dla leczenia 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 jako jedyny lek, częściej w skojarzeniu z lamotryginą lub kwetiapiną. Natomiast istotnym i prawdopodobnie niedocenianym efektem terapeutycznym litu jest możliwość potencjalizacji działania leków przeciwdepresyjnych w 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 stosowania. 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 depresji nawracającej oraz u chorych, u których istotna poprawa pojawiła się bardzo szybko (w ciągu kilku dni od wprowadzenia litu) [86, 87].

Ostatni przegląd dotyczący skuteczności litu w potencjalizacji leków przeciwdepresyjnych pochodzi z 2014 r., a jego pierwszym autorem jest Michael Bauer, prezes grupy IGSLI. Autorzy sugerują, że korzystne wyniki uzyskuje się u chorych z większym nasileniem objawów depresyjnych, z melancholicznym typem epizodu (zahamowanie psychoruchowe,

utrata masy ciała, okołodobowe wahania nastroju), dużą liczbą epizodów i rodzinnym obciążeniem depresją [88]. Metodę potencjalizacji litem można również z powodzeniem stosować u osób w starszym wieku, gdzie skuteczność może być nawet lepsza u osób powyżej 65. roku życia niż młodszych [89].

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 4 tygodnie. Po tym czasie wyraźnej poprawy można spodziewać się u co najmniej 50% pacjentów. U ok. 1/4 chorych efekt stosowania litu pojawia się bardzo szybko, już po kilku dniach. Jeżeli w ciągu 4 tygodni nie ma wyraźnej poprawy, stosowanie litu można przerwać. Natomiast w przypadku uzyskania dobrego efektu terapeutycznego lit należy zażywać przez co najmniej rok w celu zapobieżenia nawrotowi depresji [88].

Jedynie badanie genetyczno-molekularne wykazało związek między potencjalizacją litem a polimorfizmem genu enzymu syntazy kinazy glikogenu beta (*glucogen synthase kinase-3beta* – GSK3β) [90]. Hamowanie tego enzymu uważane jest za jeden z głównych biochemicznych mechanizmów działania litu [55].

Podsumowanie

Znajomość czynników klinicznych i biochemicznych związanych z leczeniem i profilaktyką epizodów afektywnych za pomocą litu jest istotnym elementem spersonalizowanego leczenia chorób afektywnych. Ma to szczególne znaczenie w ostatnich latach, kiedy notuje się pewien spadek stosowania tego leku. Jedną z przyczyn jest wprowadzenie i aktywna promocja innych leków normotymicznych zarówno pierwszej, jak i drugiej generacji. Lit stanowi pod tym wzglę-

dem 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 ma miejsce wśród niektórych psychiatrów również w naszym kraju. Badanie wykonane w Polsce wykazało, że w latach 2004–2010 miał miejsce nieznaczny wzrost (o 4%) stosowania litu, natomiast w latach 2011–2017 wzrost ten wyniósł 16%. Ale w II półroczu 2017 r. używanie waproinianów było niemal trzykrotnie większe niż litu, a kwetiapiny, olanzapiny i lamotriginy dominujące, około dwukrotnie większe [91].

Cztery lata temu autor niniejszego przeglądu opublikował pracę pt. *Challenging the negative perception of lithium and optimizing its long-term administration*, w której wskazał przewagę litu nad innymi lekami normotymicznymi, korzyści z długotrwałego stosowania litu oraz możliwości skutecznego radzenia sobie z objawami ubocznymi [92]. Podobny wydźwięk miały artykuły wybitnego specjalisty w zakresie choroby afektywnej dwubiegunowej Roberta Posta [93] oraz redaktora naczelnego „Bipolar Disorder” – Gina Malhi [94]. Podsumowaniem tego zagadnienia była opublikowana w roku bieżącym praca przeglądowa autorów z ośrodka poznańskiego pt. *Mini-review: Anomalous association between lithium data and lithium use* [95]. Niniejszy artykuł na temat spersonalizowanego stosowania litu w chorobach afektywnych może mieć w tym zakresie charakter edukacyjny i przyczynić się do przewyższania negatywnych stereotypów związanych z litem i do zwiększenia liczby chorych będących beneficjentami jego stosowania.

Piśmiennictwo

1. Garrod AB. Gout and Rheumatic Gout. Walton and Maberly, London 1859.
2. Hammond WA. Treatise on Diseases of the Nervous System. Appleton, New York 1871.
3. Lange C. Om Periodiske Depressionstilstande og deres Patogenese. Lund, Copenhagen 1886.
4. Cade JFK. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust* 1949; 36: 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. *Compreh Psychiatry* 1964; 5: 396-408.
7. Rybakowski J, Chłopocka M, Lisowska J, Czerwiński A. Badania nad skutecznością leczniczą węglańcu litu w endogennych zespołach depresyjnych. *Psychiatr Pol* 1974; 8: 129-135.
8. De Montigny C, Grunberg F, Mayer A, Deschenes JP. Lithium induces rapid relief of depression in tricyclic antidepressant nonresponders. *Br J Psychiatry* 1981; 138: 252-256.
9. Zarate CA, Tohen M, Banov MD i wsp. Is clozapine a mood stabilizer? *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 108-112.
10. Rybakowski JK. Two generations of mood stabilizers. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10: 709-711.
11. Rybakowski JK. Meaningful aspects of the term ‘mood stabilizer’. *Bipolar Disord* 2018; 20: 391-392.
12. 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.

13. BALANCE investigators and collaborators, Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J 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: 385-395.
14. Goodwin GM, Bowden CL, Calabrese JR i wsp. A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 432-441.
15. Passmore MJ, Garnham J, Duffy A i wsp. Phenotypic spectra of bipolar disorder in responders to lithium versus lamotrigine. *Bipolar Disord* 2003; 5: 110-114.
16. Nierenberg AA, McElroy SL, Friedman ES i wsp. 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.
17. Altamura AC, Mundo E, Dell'Osso B i wsp. 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: 135-141.
18. Kessing LV, Bauer M, Nolen WA i wsp. 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; 20: 419-431.
19. Lähteenvuo M, Tanskanen A, Taipale H 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: 347-355.
20. Grof P. Excellent lithium responders: people whose lives have been changed by lithium prophylaxis. W: *Lithium: 50 Years of Psychopharmacology, New Perspectives in Biomedical and Clinical Research*. Birch NJ, Gallicchio VS, Becker RW (red.). Weidner Publishing Group, Cheshire 1999; 36-51.
21. 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: 63-67.
22. Kraepelin E. *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. 6 Auflage. Barth, Leipzig 1899.
23. Grof P. Sixty years of lithium responders. *Neuropsychobiology* 2010; 62: 27-35.
24. Kliwicki S, Chłopocka-Woźniak M, Rudnicka E, Rybakowski J. Skuteczność długoterminowego stosowania litu w chorobie afektywnej dwubiegunowej. *Farmakoter Psychiatr Neurol* 2014; 30: 5-13.
25. Kleindienst N, Engel R, Greil W. Which clinical factors predict response to prophylactic lithium? A systematic review for bipolar disorders. *Bipolar Disord* 2005; 7: 404-417.
26. Hui TP, Kandola A, Shen L i wsp. A systematic review and meta-analysis of clinical predictors of lithium response in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2019; 140: 94-115.
27. O'Connell RA, Mayo JA, Flatow L i wsp. Outcome of bipolar disorder on long-term treatment with lithium. *Br J Psychiatry* 1991; 159: 123-129.
28. Rybakowski JK, Dembinska D, Kliwicki S i wsp. TEMPS-A and long-term lithium response: positive correlation with hyperthymic temperament. *J Affect Disord* 2013; 145: 187-189.
29. 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: 153-158.
30. Rybakowski JK. Genetic influences on response to mood stabilizers in bipolar disorder: current status of knowledge. *CNS Drugs* 2013; 27: 165-173.
31. Rybakowski JK, Suwalska A, Skibińska M i wsp. Prophylactic lithium response and polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene. *Pharmacopsychiatri* 2005; 38: 166-170.
32. Rybakowski JK, Dmitrzak-Węglarz M, Suwalska A i wsp. Dopamine D1 receptor gene polymorphism is associated with prophylactic lithium response in bipolar disorder. *Pharmacopsychiatri* 2009; 42: 20-22.
33. Rybakowski JK, Dmitrzak-Węglarz M, Kliwicki S, Hauser J. Polymorphism of circadian clock genes and prophylactic lithium response. *Bipolar Disord* 2014; 16: 151-158.
34. 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: 1685-1694.
35. Etain B, Lajnef M, Brichant-Petitjean C i wsp. Childhood trauma and mixed episodes are associated with poor response to lithium in bipolar disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2017; 135: 319-327.
36. Szczepankiewicz A, Rybakowski JK, Suwalska A, Hauser J. Glucocorticoid receptor polymorphism is associated with lithium response in bipolar patients. *Neuro Endocrinol Lett* 2011; 32: 545-551.
37. Szczepankiewicz A, Narozna B, Rybakowski JK i wsp. Genes involved in stress response influence lithium efficacy in bipolar patients. *Bipolar Disord* 2018; 20: 753-760.
38. Jaworska-Andrzejewska P, Rybakowski JK. Childhood trauma in mood disorders: neurobiological mechanisms and implications for treatment. *Pharmacol Rep* 2019; 71: 112-120.
39. Hou L, Heilbronner U, Degenhardt F i wsp. Genetic variants associated with response to lithium treatment in bipolar disorder: a genome-wide association study. *Lancet* 2016; 387: 1085-1093.
40. International Consortium on Lithium Genetics (ConLi+Gen), Amare AT, Schubert KO, Hou L 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: 65-74.
41. Nolen WA, Licht RW, Young AH 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: 394-409.

42. Katagiri H, Takita Y, Tohen M i wsp. 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: 701-713.
43. Marcus R, Khan A, Rollin L 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: 133-144.
44. 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: 1089-1098.
45. Undurraga J, Sim K, Tondo L i wsp. Lithium treatment for unipolar major depressive disorder: Systematic review. *J Psychopharmacol* 2019; 33: 167-176.
46. Tiihonen J, Tanskanen A, Hoti F i wsp. Pharmacological treatments and risk of readmission to hospital for unipolar depression in Finland: a nationwide cohort study. *Lancet Psychiatry* 2017; 5: 547-553.
47. Baldessarini RJ, Tondo L, Davis P i wsp. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar Disord* 2006; 8: 625-639.
48. 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.
49. Lewitzka U, Severus E, Bauer R i wsp. The suicide prevention effect of lithium: more than 20 years of evidence—a narrative review. *Int J Bipolar Disord* 2015; 3: 32.
50. Radomski J, Fuyat HN, Nelson AA, Smith PK. The toxic effects, excretion and distribution of lithium chloride. *J Pharmacol Exp Ther* 1950; 100: 429-440.
51. Murphy DL, Goodwin FK, Bunney WE Jr. Leukocytosis during lithium treatment. *Am J Psychiatry* 1971; 127: 1559-1561.
52. Ozdemir MA, Sofuoglu S, Tanrikulu G i wsp. Lithium-induced hematologic changes in patients with bipolar affective disorder. *Biol Psychiatry* 1994; 35: 210-213.
53. Harker WG, Rothstein G, Clarkson D i wsp. Enhancement of colony-stimulating activity production by lithium. *Blood* 1977; 49: 263-267.
54. Aydin M, Ilhan BC, Calisir S i wsp. Continuing clozapine treatment with lithium in schizophrenic patients with neutropenia or leukopenia: brief review of literature with case reports. *Ther Adv Psychopharmacol* 2016; 6: 33-38.
55. Rybakowski J. Lit – niezwykle lek w psychiatrii. Termedia, Poznań 2019.
56. Lieb J. Remission of recurrent herpes infection during therapy with lithium. *N Eng J Med* 1979; 301: 942.
57. Harper L, Gallimore P. The effect of lithium chloride on the replication of herpes simplex virus. *Med Microbiol Immunol* 1980; 168: 258-265.
58. Rybakowski JK, Amsterdam JD. Lithium prophylaxis and recurrent labial herpes infections. *Lithium* 1991; 2: 43-47.
59. Amsterdam JD, García-España F, Rybakowski J. Rates of flu-like infection in patients with affective illness. *J Affect Disord* 1998; 47: 177-182.
60. Nowak JK, Walkowiak J. Lithium and coronavirus infections. A scoping review. *F1000Research* 2020; 9: 93.
61. Murru A, Manchia M, Hajek T i wsp. Lithium's antiviral effects: a potential drug for COVID-19 disease? *Int J Bipolar Disord* 2020; 8: 21.
62. Rajkumar RP. Lithium as a candidate treatment for COVID-19: Promises and pitfalls. *Drug Dev Res* 2020; 81: 782-785.
63. Rybakowski J. Informacja dotycząca stosowania litu w okresie pandemii COVID-19. *Psychiatra* 2020; 28: 48-49.
64. Spuch C, López-García M, Rivera-Baltanás T i wsp. Does lithium deserve a place in the treatment against COVID-19? A preliminary observational study in six patients, case report. *Front Pharmacol* 2020; 11: 557629.
65. Gattner K, Rybakowski J. Ciężki przebieg COVID-19 u pacjenta leczonego profilaktycznie litem. *Farmakoter Psychiatr Neurol* 2020; 36: 143-148.
66. Rybakowski J. Występowanie zakażenia COVID-19 u 50 pacjentów otrzymujących lit. *Farmakoter Psychiatr Neurol* 2021; 37: 113-121.
67. Suwanwongse K, Shabarek N. Lithium toxicity in two coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. *Cureus* 2020; 12: e8384.
68. De Picker LJ, Leboyer M, Geddes JR i wsp. Association between serum lithium level and incidence of COVID-19 infection. *Br J Psychiatry* 2022; 221: 425-427.
69. Gorostowicz A, Dudek D, Siwek M. List do redakcji. Terapia litem jako czynnik chroniący przed zakażeniem wirusem SARS-CoV-2? Obserwacje z ogniska epidemicznego. *Psychiatr Pol* 2022; 56: 417-422.
70. Donix M, Bauer M. Population studies of association between lithium and risk of neurodegenerative disorders. *Curr Alzheimer Res* 2016; 13: 873-878.
71. Kessing LV, Forman JL, Andersen PK. Does lithium protect against dementia? *Bipolar Disord* 2010; 12: 97-94.
72. Rybakowski J. Leki normotymiczne. W: *Psychofarmakologia kliniczna*. Rybakowski J (red.). PZWL, Warszawa 2022; 217-242.
73. Kraszewska A, Ziemnicka K, Jończyk-Potoczna K i wsp. Thyroid structure and function in long-term lithium-treated and lithium-naïve bipolar patients. *Hum Psychopharmacol* 2019; 34: e2708.
74. Abramowicz M, Chłopocka-Woźniak M, Kraszewska A i wsp. Hiperkalcemia i nadczynność przytarczyc u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową długotrwale leczonych litem. *Farmakoter Psychiatr Neurol* 2014; 29: 21-27.
75. Tondo L, Abramowicz M, Alda M i wsp. Long-term lithium treatment in bipolar disorder: effects on glomerular filtration rate and other metabolic parameters. *Int J Bipolar Disord* 2017; 5: 27.
76. Abramowicz M, Permoda-Osip A, Nowak B i wsp. Pięcioletnia obserwacja przewlekłej niewydolności nerek podczas leczenia litem. Opis przypadków czterech pacjentów. *Farmakoter Psychiatr Neurol* 2017; 33: 181-187.
77. Rybakowski JK. Effect of lithium on neurocognitive functioning. *Curr Alzheimer Res* 2016; 13: 887-893.

78. 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: 791-795.
79. Rybakowski JK, Suwalska A. Excellent lithium responders have normal cognitive functions and plasma BDNF levels. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 13: 617-622.
80. Rybakowski J, Cubata WJ, Gatecki P i wsp. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego dotyczące leczenia zaburzeń afektywnych u kobiet w wieku rozrodczym. Część II: Choroba afektywna dwubiegunowa. *Psychiatr Pol* 2019; 53: 263-276.
81. Permoda-Osip A, Abramowicz M, Kraszewska A i wsp. 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: 277-282.
82. Ferensztajn-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* 2021; 43: 407-413.
83. Machado-Vieira R, Luckenbaugh DA i wsp. Early improvement with lithium in classic mania and its association with later response. *J Affect Disord* 2013; 144: 160-164.
84. Kato T, Inubushi T, Takahashi T. Relationship of lithium concentrations in the brain measured by lithium-7 magnetic resonance spectroscopy to treatment response in mania. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 14: 330-335.
85. De Sousa RT, van de Bilt MT, Diniz BS i wsp. Lithium increases plasma brain-derived neurotrophic factor in acute bipolar mania: a preliminary 4-week study. *Neurosci Lett* 2011; 494: 54-56.
86. Rybakowski J, Matkowski K. Synergistyczne działanie litu i tymoleptyków w depresji endogennej. *Psychiatr Pol* 1987; 21: 115-120.
87. Rybakowski J, Matkowski K. Adding lithium to antidepressant therapy: factors related to therapeutic potentiation. *Eur Neuropsychopharmacol* 1992; 2: 161-165.
88. Bauer M, Adli M, Ricken R i wsp. Role of lithium augmentation in the management of major depressive disorder. *CNS Drugs* 2014; 28: 331-342.
89. Buspavanich P, Behr J, Stamm T 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.
90. Adli M, Hollinde DL, Stamm T i wsp. Response to lithium augmentation in depression is associated with the glycogen synthase kinase3-beta -50T/C single nucleotide polymorphism. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 1295-1302.
91. Rybakowski J, Chęcińska K. Stosowanie litu w Polsce w latach 2004-2017. *Farmakoter Psychiatr Neurol* 2018; 34: 85-94.
92. Rybakowski JK. Challenging the negative perception of lithium and optimizing its long-term administration. *Front Mol Neurosci* 2018; 11: 349.
93. Post RM. The new news about lithium: an underutilized treatment in the United States. *Neuropsychopharmacology* 2018; 43: 1174-1179.
94. Malhi GS, Bell E, Boyce P i wsp. Make lithium great again! *Bipolar Disord* 2020; 22: 325-327.
95. Rybakowski JK, Ferensztajn-Rochowiak E. Mini-review: Anomalous association between lithium data and lithium use. *Neurosci Lett* 2022; 777: 136590.