

JANUSZ RYBAKOWSKI*

Jon litu – niezwykle środek psychotropowy

Rys historyczny

Lit był jednym z pierwszych trzech elementów (obok wodoru i helu), które powstały po Wielkim Wybuchu [1]. Jako pierwiastek chemiczny został zidentyfikowany w roku 1818 przez szwedzkiego chemika Johana Augusta Arfwedsona (1792–1841) pracującego w laboratorium Berzeliusa [2]. Medyczne zastosowanie litu rozpoczęło się w 1859 roku, gdy angielski lekarz Alfred Baring Garrod (1819–1907) wprowadził węglan litu do leczenia dny moczanowej [3]. W roku 1871 amerykański neurolog William Alexander Hammond (1828–1900) zastosował bromek litu w leczeniu manii [4]. Natomiast w roku 1886 duński lekarz i naukowiec Carl Georg Lange (1834–1900), opierając się na tzw. teorii moczanowej depresji (*uric acid diathesis*), opisał swoje pozytywne doświadczenia stosowania węglanu litu w leczeniu i profilaktyce depresji okresowej [5].

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 maniakalnych [6]. Natomiast na początku lat 60. pojawiły się prace wskazujące na możliwość zapobiegania przez lit nawrotom chorób afektywnych. Ich autorami byli psychiatra brytyjski Geoffrey Philip Hartigan (1917–1968) [7] oraz psychiatra duński Poul Christian Baastrup (1918–2002) [8]. Lit stał się prototypem leku normotymicznego (*mood-stabilizing*). W latach 70. stwierdzono lecznicze działanie litu w epizodzie depresji [9], natomiast w początku lat 80. wykazano, że lit może potencjalizować efekt terapeutyczny leków przeciwdepresyjnych przy ich nieoptymalnym działaniu [10].

Choroby afektywne

Główny obszar stosowania litu w psychiatrii dotyczy chorób afektywnych. Są to choroby przejawiające się okresowym występowaniem stanów depresyjnych oraz stanów maniakalnych, stanowiących biegunowe przeciwieństwo depresji. Choroby te są znane od starożytności. Nazwa depresji była poprzedzona terminem „melancholia”, utworzonym przez szkołę ojca medycyny Hipokratesa (460–377 p.n.e.): w chorobie tej postulowano nadmiar „czarnej żółci” (*melaina chole*). Natomiast w I wieku naszej ery wybitny lekarz rzymski Aretajos z Kapadocji (30–90) dokonał opisu stanu „manii”, jednocześnie

* Prof. dr hab. Janusz Rybakowski (janusz.rybakowski@gmail.com), członek korespondent PAN, Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

stwierdzając, że melancholia i mania mogą w różnych okresach występować u tej samej osoby. Z kolei inny lekarz rzymski, Soranus z Efezu (98–138) zalecał osobom z zaburzeniami nerwowymi picie wód alkalicznych, jak okazało się później, zawierających dużo jonów litu [11].

Współczesną koncepcję kliniczną chorób afektywnych wyznaczają dwie daty. Rok 1899 to dokonanie przez niemieckiego psychiatrę Emila Kraepelina (1856–1926) dychotomicznego podziału zaburzeń psychicznych na grupę „*dementia praecox*”, którą później nazwano „schizofrenią” i „*manisch-depressives Irresein*”, stanowiącą pierwowzór chorób afektywnych [12]. Rok 1966 to wykazanie odrębności dziedziczenia choroby afektywnej jednobiegunowej (depresji okresowej) i dwubiegunowej (choroba maniakalno-depresyjna, ChAD) [13, 14], które od tej pory traktowane są jako odrębne jednostki chorobowe. Choroby afektywne, ostatnio bardziej popularne pod nazwą „zaburzenia nastroju” (*mood disorders*), występują często, a obie postaci (jedno- i dwubiegunowa) mogą w ciągu życia dotyczyć nawet 15% populacji. Ze względu na ich rozpowszechnienie oraz ogrom cierpienia dotkniętych nimi pacjentów, u części z nich zakończonej samobójstwem, stanowią olbrzymi problem medyczny i społeczny.

Profilaktyka nawrotów epizodów afektywnych

Najważniejszym wskazaniem dla stosowania litu jest obecnie zapobieganie występowaniu epizodów manii i depresji w chorobach afektywnych. Pierwsze badanie na dużej grupie pacjentów, które zostało opublikowane w 1967 roku, wykonali w tym zakresie badacze duńscy Paul Baastrup i Mogens Schou [15]. Oceniając przebieg choroby u 88 osób, zastosowali metodę tzw. lustrzanego odbicia (ang. *mirror image*), porównując identyczny okres przed stosowaniem litu oraz po jego podawaniu. W badanej populacji wykazali m.in., że roczna średnia długość objawów chorobowych wynosiła przed rozpoczęciem podawania litu 13 tygodni, natomiast po zastosowaniu tego środka – 2 tygodnie. Profilaktyczny efekt litu został od tej pory jednoznacznie potwierdzony w licznych badaniach stosujących różne metody analizy.

Działanie litu zapobiegające nawrotom afektywnym określa się jako normotymiczne, czyli stabilizujące nastrój (ang. *mood-stabilizing*). Lit należy do pierwszej generacji tych leków obok środków przeciwpadaczkowych, takich jak walproinian i karbamazepina, która została wprowadzona w latach 60. i 70. ubiegłego wieku. Druga generacja została zapoczątkowana w 1995 roku po wykazaniu normotymicznego działania leku przeciwpsychotycznego klozapiny [16], a następnie innych leków przeciwpsychotycznych: olanzapiny, kwetiapiny, aripiprazolu i risperidonu oraz nowego leku przeciwpadaczkowego, lamotriginy [17, 18]. Badania, wykonane ostatnio przez Kessinga i wsp. [19], pokazały, że monoterapia litem jest bardziej skuteczna profilaktycznie od monoterapii innymi lekami normotymicznymi, jak walproinian, lamotrigina, olanzapina i kwetiapina.

W 50. rocznicę wprowadzenia litu do współczesnej psychiatrii psychiatra kanadyjski czeskiego pochodzenia, Paul Grof przedstawił koncepcję „*excellent lithium responders*”, czyli grupę osób z ChAD, u których monoterapia litem doprowadza do całkowitego ustąpienia choroby [20]. W ośrodku poznańskim dokonano oceny odsetka takiej grupy chorych, wykazując, że u ok. 1/3 pacjentów z ChAD, które ukończyły 10-letnią obserwację stosowania litu, w jej trakcie nie występowały nawroty choroby [21]. U osób ze znakomitą skutecznością litu występuje umiarkowana liczba epizodów afektywnych z wyraźnymi okresami remisji oraz nie ma u nich współistniejących zaburzeń psychicznych, np. zaburzeń lękowych czy uzależnień, co może odpowiadać klasycznemu opisowi Kaeplina *manisch-depressives Irresein* [12]. Czynniki związane z korzystnym działaniem litu jest również występowanie epizodów afektywnych w sekwencji mania-depresja-remisja, późny początek choroby, niewystępowanie częstych zmian faz chorobowych oraz szybkie włączenie litu [22]. Natomiast zła sytuacja społeczna, czynniki stresowe, również trauma okresu wczesnodziecięcego mogą wiązać się z gorszym profilaktycznym działaniem litu [23, 24].

Istotnym elementem związanym ze skutecznością profilaktyczną litu jest predyspozycja genetyczna. W artykule opublikowanym na łamach *CNS Drugs* w roku 2013 przedstawiono aktualną wiedzę na temat roli w tym względzie tzw. genów kandydujących [25]. Ośrodek poznański był pierwszym, w którym wykazano asocjację polimorfizmu Val66Met genu czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego (*brain-derived neurotrophic factor – BDNF*) ze skutecznością profilaktyki litem [26]. Stwierdziliśmy również związek między profilaktyczną efektywnością litu a polimorfizmem -48A/G genu receptora dopaminergicznego D1 (*DRD1*) [27] oraz polimorfizmami genów tzw. zegarowych (*clock genes*), czyli związanych z rytмами biologicznymi, takich jak gen *ARNTL* (*Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like*) i gen *TIM* (*timeless*) [28]. Wykazano też asocjację skuteczności litu z polimorfizmem genów osi stresu: receptora glikokortykoidowego *NR3C1* (*Nuclear receptor subfamily 3 group C member 1*) [29] oraz genu *FKBP5* (*FK 506 binding protein 5*) [30].

Pierwsze badanie metodą GWAS (*genome-wide association study*) dotyczące profilaktycznego działania litu wykonane zostało w ramach projektu International Consortium on Lithium Genetics (*ConLiGen*), w którym uczestniczył zespół poznański. Wykazało ono asocjację efektu litu z miejscem (*locus*) na chromosomie 21, które zawiera dwa geny długiego, niekodującego RNA (ang. *long, non-coding RNAs*, lncRNAs) regulatora ekspresji genów w ośrodkowym układzie nerwowym [31]. Przy zastosowaniu tej metody stwierdzono też związek gorszego działania litu z występowaniem objawów psychotycznych [32], co koresponduje z wykazanim uprzednio w naszym ośrodku słabszym efektem profilaktycznym litu u osób mających wyższą punktację w podskali schizotypii predysponującej do takich objawów [33].

Ostatnie rekomendacje grupy roboczej ISBD (*International Society of Bipolar Disorder*) i IGSLI (*International Group for the Study of Lithium-treated Patients*) zalecają dla celów profilaktycznych utrzymywanie stężenia litu 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 lit można zwiększyć do uzyskania stężenia 0,8–1,0 mmol/l [34].

Ponieważ odsetek znakomych wyników monoterapii litem wynosi około 1/3, u większości chorych z ChAD stosowana jest terapia kombinowana, również z zastosowaniem litu, z innymi lekami normotymicznymi. Kombinacja litu z walproinianem, olanzapiną czy aripiprazolem znacznie przewyższa wyniki profilaktyczne przy zastosowaniu każdego z tych leków z osobna [35–37]. Efektywność profilaktyczna kombinacji litu i kwetiapyiny jest dwukrotnie lepsza od monoterapii każdym z tych leków [38].

Lit zapobiega również nawrotom depresji w chorobie afektywnej jednobiegunowej, co zostało zauważone już w pierwszym artykule na temat jego własności profilaktycznych [5]. Przegląd dokonany w 2019 roku obejmował siedem kontrolowanych badań randomizowanych badających różnicę między monoterapią litem i placebo oraz pięć badań porównujących lit z lekami przeciwdepresyjnymi. Profilaktyka litem była istotnie lepsza od placebo i nieznacznie przewyższała skutecznością długotrwałe stosowanie leków przeciwdepresyjnych [39]. 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.

Leczenie manii i depresji

Jak już wspomniano, wprowadzenie litu do współczesnej psychiatrii wiązało się z obserwacją terapeutycznego działania w stanie maniakalnym [6]. Natomiast w 1954 roku duński badacz Mogens Schou (1918–2005) wykazał działanie przeciwmaniakalne litu u 30 pacjentów w pracy wykonanej metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem placebo, co w tym czasie było niemałym osiągnięciem [40]. Mogens Schou był najwybitniejszym uczonym prowadzącym badania nad litem w drugiej połowie XX w. Jak już wspomniano, był współautorem pierwszej pracy, w której wykazano profilaktyczny efekt litu na dużej grupie chorych. Jego autorstwa lub współautorstwa jest ponad 500 prac obejmujących wszechstronne aspekty leczenia litem. W roku 1988 był inicjatorem, wspólnie z Pulem Grofem z Kanady i Bruno Müller-Oerlinghausenem z Niemiec utworzenia Międzynarodowej Grupy Badań nad Litem (ang. *International Group for The Study of Lithium-Treated Patients* – IGSLI). Z chwilą powstania w roku 1999 stowarzyszenia *International Society of Bipolar Disorder* (ISBD) został mianowany jego honorowym prezydentem. Od roku 2001 przyznawane są Nagrody im. Mogensa Schou za

wybitne osiągnięcia w dziedzinie badań naukowych, działalności edukacyjnej oraz aktywności organizacyjnej i medialnej dotyczącej choroby afektywnej dwubiegunowej. W roku 2018 na konferencji ISBD odbywającej się w Mexico City Nagrodę Naukową im. Mogensa Schou otrzymał autor niniejszego opracowania.

Obecnie lit zachowuje nadal wartość jako lek o działaniu przeciwmaniakalnym, aczkolwiek monoterapia litem zalecana jest raczej w stanach maniakalnych o mniejszej intensywności. Ciężkie stany maniakalne, z objawami psychotycznymi i znacznym pobudzeniem psychoruchowym, zazwyczaj wymagają stosowania leków w iniekcjach domięśniowych, a po przejściu na leczenie doustne lit zwykle jest tutaj stosowany w skojarzeniu z innym lekiem normotymicznym. Najlepszymi kandydatami do stosowania litu w epizodzie maniakalnym są pacjenci, u których występuje „euforyczne” wzmoczenie nastroju, bez wyraźnych cech drażliwości i stanu mieszanego i niezbyt nasilone pobudzenie psychomotoryczne. Lit stanowi dobry wybór dla leczenia stanów hipomaniakalnych, a jego stosowanie może zapobiec u tych chorych pojawieniu się stanu depresji, który może mieć znaczne nasilenie i często towarzyszą mu tendencje samobójcze. W leczeniu stanów manii stosuje się wyższe stężenie litu (0,8–1,2 mmol/l) [41].

Monoterapia litem nie jest rekomendowana jako leczenie pierwszego rzutu epizodu depresji, zwłaszcza w przebiegu depresji okresowej nawracającej. W depresji w przebiegu ChAD lit rzadko jest stosowany w monoterapii, częściej w skojarzeniu z lamotryginą lub kwetiapiną. Lek ten znajduje jednak ważne zastosowanie dla potencjalizacji leków przeciwdepresyjnych w przypadku ich nieoptymalnego działania, zarówno w 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. Po czterech tygodniach stosowania litu wyraźnej poprawy można spodziewać się u co najmniej 50% pacjentów, a u około 1/4 chorych efekt litu występuje bardzo szybko, po kilku dniach stosowania leku [42].

Działanie przeciwsamobójcze

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

W roku 1992 w badaniu IGSLI, któremu przewodził Bruno Müller-Oerlinghausen, w grupie 827 pacjentów wykazano, że śmiertelność osób otrzymujących długotrwanie lit nie różni się istotnie od umieralności w populacji generalnej. Efekt ten był związany głównie z zapobieganiem przez lit samobójstwom [43]. Takie „przeciwsamobójcze” dzia-

lanie litu zostało potwierdzone w metaanalizach wykonanych w XXI wieku. Baldessarini i wsp. [44] wykazali, że ryzyko popełnienia samobójstwa u chorych otrzymujących lit jest pięciokrotnie niższe w porównaniu z pacjentami otrzymującymi inne formy leczenia. Cipriani i wsp. [45] dochodzą do wniosku, że lit jest istotnie lepszy niż placebo w zmniejszaniu liczby samobójstw oraz ogólnej śmiertelności zarówno w ChAD, jak i depresji nawracającej, przewyższając w tym względzie działanie innych leków normotymicznych i przeciwdepresyjnych. Odstawienie litu powoduje natomiast istotne zwiększenie ryzyka popełnienia samobójstwa. Badacze niemieccy uważają, że działanie „przeciw-samobójcze” litu nie wykazuje korelacji z efektem profilaktycznym w odniesieniu do nawrotów afektywnych, co może wskazywać na specyfikę działania litu w tym zakresie [46].

W ostatniej dekadzie pojawiły się publikacje wskazujące na „przeciwsamobójcze” działanie śladowych stężeń litu zawartych w wodzie pitnej. Ujemna korelacja między częstością samobójstw a zawartością litu w wodzie pitnej została wykazana w badaniach wykonanych w Japonii [47], Austrii [48], USA [49] i Grecji [50], a ostatnio również na Węgrzech [51], w Argentynie [52] i na Litwie [53]. Spowodowało to propozycję uznania litu jako mikroelementu śladowego, jak również sugestię suplementacji wody pitnej w lit w rejonach o niskiej jego zawartości.

Wydaje się więc istotnym zalecenie, 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*, wystarczające jest prawdopodobnie stosowanie litu jako monoterapii. U pozostałych chorych wykazujących wysoki stopień ryzyka samobójstwa lit winien być stosowany jako niezbędny składnik kombinowanej kuracji normotymicznej [11].

Działanie przeciwwirusowe i immunomodulacyjne

Działanie przeciwwirusowe litu, zwłaszcza przeciwko wirusom opryszczki, znane jest od ponad 40 lat, kiedy to badacze brytyjscy wykazali, że lit hamuje replikację wirusa opryszczki HSV w modelu eksperymentalnym nerki chomika [54], oraz pojawiły się obserwacje ustępowania opryszczki wargowej w trakcie stosowania litu [55].

W roku 1991 w czasopiśmie „Lithium” przedstawiono wyniki polsko-amerykańskiego badania retrospektywnego opryszczki wargowej u chorych otrzymujących lit w celach profilaktycznych. Populacja polska obejmowała 69 pacjentów otrzymujących lit przez okres średnio 8 lat, wśród których u 28 osób występowała nawrotowa opryszczka wargowa. W przebiegu leczenia litem u 13 pacjentów (46%) doszło do całkowitego ustąpienia nawrotów opryszczki, u 7 ich częstość istotnie się zmniejszyła. Lepszy efekt

„przeciwopryszczkowy” występował u pacjentów, u których poziom w surowicy był wyższy niż 0,65 mmol/l, a stężenie w erytrocytach przekraczało 0,35 mmol/l. Populacja amerykańska obejmowała dwie grupy po 52 osoby, dobrane pod względem płci, wieku oraz długości systematycznego leczenia farmakologicznego (średnio 5 lat). W pierwszej grupie pacjentów z CHAD stosowano lit, natomiast w drugiej, z depresją okresową – leki przeciwdepresyjne. Częstość nawrotów opryszczki wargowej, w porównaniu z 5-letnim okresem przed leczeniem, zmniejszyła się w grupie otrzymującej lit o 73%, podczas gdy nie było istotnej różnicy w grupie otrzymującej leki przeciwdepresyjne [56]. W tym samym roku ukazała się praca wykonana wspólnie z Katedrą Dermatologii Akademii Medycznej w Bydgoszczy, w której wykazano znakomite efekty stosowania maści z bursztynianem litu w miejscowym leczeniu opryszczki skórnej, głównie wargowej [57].

Litu wpływa również na układ hematologiczny i immunologiczny. Wzrost leukocytów w trakcie stosowania litu obserwowano już 70 lat temu [58] i jest to efekt dobrze znany i wykorzystywany klinicznie. Lit może również modyfikować komponent odpornościowy ChAD, taki jak reakcja ostrej fazy, produkcja cytokin prozapalnych i nadmierna aktywność osi podwzgórze-przysadka-nadnercza [59]. Wspólnie z ośrodkiem szczecińskim, badano wpływ długoterminowego leczenia litem na komórki macierzyste typu VSELs (ang. *very small embryonic-like stem cells*) oraz ekspresję mRNA markerów neuronalnych i glejowych w krwi obwodowej pacjentów z ChAD z długim przebiegiem choroby. Nasze wyniki wskazują, że długotrwałe leczenie litem może działać osłabiająco na nadmierne procesy regeneracyjne i zapalne w tej chorobie [60].

Efekt neuroprotekcyny i „przeciwotępienny”

W drugiej dekadzie XXI wieku zwrócono uwagę na neuroprotekcyny i „przeciwotępiennie” działanie litu, potwierdzone w badaniach eksperymentalnych, epidemiologicznych i klinicznych [61]. W roku 2000 Gregory Moore i wsp. zaobserwowali, że terapia litem powoduje wzrost objętości istoty szarej mózgu [62]. Zostało to potwierdzone w licznych późniejszych badaniach, w których wykazano, że dotyczy to takich struktur mózgowych, jak kora przedczołowa, zakręt obręczy i hipokamp. Natomiast efektu takiego nie obserwowano w odniesieniu do żadnego innego leku normotymicznego. W badaniu grupy IGSLI stwierdzono, że pacjenci z ChAD otrzymujący lit mieli większą objętość hipokampu w porównaniu do chorych nieotrzymujących litu i osób zdrowych [63].

Wychodząc z założenia o neuroprotekcynym działaniu litu, wysunięto sugestie, że lit może wywierać efekt prewencyjny przeciw otępieniu. W badaniach populacyjnych stwierdzono zależność między stosowaniem litu a zmniejszeniem ryzyka występowania otępienia [64]. Analiza duńskiego rejestru recept wykazała, że osoby z CHAD pobierające lit przez dłuższy okres czasu miały podobną częstość otępienia do populacji generalnej, natomiast była ona istotnie większa u pacjentów stosujących leki przeciwpadaczkowe.

kowe, przeciwdepresyjne i przecypsychotyczne [65]. W dwóch pracach wykazano ujemną korelację między stężeniem litu w wodzie pitnej a częstością i nasileniem zaburzeń otępiennych [66, 67]. Natomiast metaanaliza dotychczasowych badań dotyczących terapeutycznego stosowania litu w chorobach otępiennych wykazała umiarkowanie obiecujące rezultaty takiej procedury [68].

Biologiczny mechanizm działania litu

Najważniejsze mechanizmy działania litu na poziomie komórkowym obejmują hamowanie enzymu kinazy syntazy glikogenu 3-beta (*glucogen synthase kinase-3beta* – GSK-3 β) oraz wpływ na procesy sygnalizacji wewnątrzkomórkowej, szczególnie na układ fosfatydyloinozytolu (*phosphatidylinositol* – PI) [69]. Kinaza syntazy glikogenu 3-beta (GSK-3 β) reguluje transkrypcję genów, wpływa na plastyczność synaptyczną, apoptozę, strukturę komórek, odporność na stres oraz rytmy biologiczne. Hamowanie przez lit aktywności GSK-3 β zostało po raz pierwszy wykazane w 1996 roku [70]. Wpływ na GSK-3 β ma znaczenie w mechanizmie działania terapeutycznego litu w chorobach afektywnych oraz w chorobach neurodegeneracyjnych, ponieważ enzym ten odgrywa również rolę w metabolizmie białka prekursora amyloidu i fosforylacji białka tau. Działanie litu na GSK-3 β może powodować również objawy uboczne, m.in. ze strony nerek i tarczycy, jak również mieć związek z przeciwsamobójczym działaniem litu.

Lit hamuje kluczowy enzym dla układu PI, monofosfatazę-1 inozytolu (*inositol monophosphatase 1* – IMPase). W roku 1989 brytyjski fizjolog Michael Berridge sformułował hipotezę dotyczącą uszczuplenia zapasów inozytolu (*inositol depletion hypothesis*) w ChAD jako jeden z głównych mechanizmów terapeutycznego działania litu [71]. Ponadto, w mechanizmie działania litu odgrywa też rolę hamowanie kinazy białkowej C (*protein kinase C* – PKC) oraz cykazy adenylowej, która przekształca trifosforan adenylozyny (*adenosine triphosphate* – ATP) w cykliczny monofosforan adenylozyny (*cyclic adenosine monophosphate* – cAMP). Istotnym elementem tego układu jest również białko CREB (*cAMP response element-binding protein*) stanowiące specyficzny czynnik transkrypcyjny i będące regulatorem ekspresji genów, aktywowane przez lit.

Lit powoduje stymulację czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego (BDNF), niezbędnego dla czynności i przeżywalności neuronów i modulującego aktywność takich neuroprzekazników, jak glutaminian, kwas gamma-aminomasłowy, dopamina i serotonina. Zaburzenia układu BDNF są istotne w patogenezie i leczeniu chorób afektywnych. Niskie stężenie BDNF uważane jest jako marker późnego etapu ChAD. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że lit zwiększa ekspresję genu *BDNF* w mózgu szczura, a jednym z mechanizmów jest aktywacja CREB. W badaniach klinicznych stwierdzono, że stężenie BDNF w surowicy jest obniżone w okresie epizodu manii i depresji i zwiększa się po stosowaniu litu [72].

Długotrwałe stosowanie litu – doświadczenia własne

Doświadczenia z długotrwałym stosowaniem litu wielokrotnie przewyższają praktyki z jakimkolwiek innym lekiem normotymicznym. W roku 2016 opisaliśmy dwóch mężczyzn i trzy kobiety w wieku 64–79 lat, u których lit był stosowany z bardzo dobrym efektem przez ponad 40 lat. U czterech z nich 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. U jednej z kobiet występowała choroba Hashimoto i z tego powodu otrzymywała tyroksynę. 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 [73]. Ostatnio natomiast opisano 79-letnią pacjentkę, z zawodu lekarzkę okulistkę, u której lit stosowano przez okres 50 lat. Był to okres bardzo pomyślny w kontekście jej funkcjonowania rodzinnego, zawodowego i społecznego, jak również zdrowotnego, ponieważ wiązał się z eliminacją infekcji wirusowych i innych infekcji układu oddechowego [74].

Pionierskie daty i osoby w kalendarium litu zostały przedstawione w tabeli 1.

Tabela 1. Pionierskie daty i osoby w kalendarium litu

Data/osoba	Wydarzenie
Wielki Wybuch 14 mld lat temu	Powstanie litu jako jednego z pierwszych trzech pierwiastków (po wodorze i helu)
Soranus z Efezu (98–138)	Zalecanie osobom z zaburzeniami nerwowymi picie wód alkalicznych, później okazało się, że zawierają dużo jonów litu
Johan Arfwedson (1792–1841)	1818 – Identyfikacja litu jako pierwiastka chemicznego, wyodrębnienie z minerału petalitu na szwedzkiej wyspie Uto
Alfred Garrod (1819–1907)	1859 – Zastosowanie węglańca litu w leczeniu dny moczanowej ze względu na wykazaną dobrą rozpuszczalność moczanu litu
William Hammond (1828–1900)	1871 – Zastosowanie bromku litu w leczeniu manii
Carl Lange (1834–1900)	1886 – Zastosowanie węglańca litu w depresji okresowej w oparciu o teorię „moczanową” depresji: <i>uric acid diathesis</i>
John Cade (1912–1980)	1949 – Wykazanie przeciwmaniakalnego działania węglańca litu u 10 pacjentów
Mogens Schou (1918–2005)	1954 – Wykazanie przeciwmaniakalnego działania litu u 30 pacjentów w badaniu z zastosowaniem placebo
Geoffrey Hartigan (1917–1968)	1963 – Wykazanie, że kilkuletnie stosowanie litu zapobiega występowaniu nawrotów manii i depresji (15 pacjentów)
Baastrup P.C. & Schou M. (1967)	Wykazanie profilaktycznego działania litu u 88 pacjentów z chorobami afektywnymi
Rybakowski J. et al. (1974)	Wykazanie przeciwdepresyjnego działania litu u pacjentów z endogennymi zespołami depresyjnymi

Skinner G.R.B. et al. (1980)	Wykazanie hamowania przez lit replikacji wirusa opryszczki na modelu nerki chomika
De Montigny C. et al. (1981)	Wykazanie potencjalizacji przez lit działania leków przeciwdepresyjnych
Berridge M. et al. (1989)	Wykazanie działania przez lit na układ sygnalizacji wewnątrzkomórkowej fosfatydyloinozytolu: <i>inositol depletion hypothesis</i>
Rybakowski J.K. & Amsterdam J.D. (1991)	Wykazanie wpływu litu na ustąpienie lub redukcję nawrotów opryszczki wargowej
Müller-Oerlinghausen B. et al. (1992)	Wykazanie wpływu profilaktycznego stosowania litu na zmniejszenie liczby samobójstw
Klein P.S. & Melton D.A. (1996)	Wykazanie hamowania przez lit syntazy kinazy glikogenu-3 (GSK-3 β)
Moore G.J. et al. (2000)	Wykazanie wpływu stosowania litu na wzrost objętości istoty szarej mózgu
Oghami H. et al. (2009)	Wykazanie ujemnej zależności między stężeniem litu w wodzie pitnej a występowaniem samobójstw w danym regionie
Kessing L.V. et al. (2010)	Wykazanie protekcyjnego wpływu stosowania litu na występowanie otępienia
Kessing L.V. et al. (2017)	Wykazanie ujemnej zależności między stężeniem litu w wodzie pitnej a występowaniem otępienia w danym regionie
Ferensztajn-Rochowiak E. et al. (2021)	Opis pacjentki z 50-letnim okresem stosowania litu, pomyślnym pod względem zdrowym, rodzinnym i społecznym

Niedostateczne stosowanie litu

Jedną z przyczyn niedostatecznego stosowania litu w chorobach afektywnych jest wprowadzenie i aktywna promocja innych leków normotymicznych zarówno pierwszej, jak i drugiej generacji. Lit stanowi pod tym względem „lek sierocy” (*orphan drug*), którego ze względu na niskie koszty produkcji nie popularyzuje żadna firma farmaceutyczna. Innym powodem może być percepcja tego leku 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 również wśród niektórych psychiatrów.

Niewystarczające stosowanie litu znajduje odzwierciedlenie w trendach dotyczących przepisywania recept na leki normotymiczne w ostatnich dekadach. Wskazują one na znaczny wzrost stosowania nowych leków normotymicznych, podczas gdy stosowanie litu utrzymuje się na podobnym poziomie lub wykazuje nieznaczny spadek. Badanie wykonane w Polsce wykazało, że w siedmioleciu 2004–2010 miał miejsce nieznaczny wzrost (o 4%) stosowania litu, natomiast w siedmioleciu 2011–2017 wzrost ten wyniósł 16%. Jednak w II półroczu 2017 stosowanie waproinianów było niemal trzykrotnie większe niż litu, a kwetiapiny, olanzapiny i lamotriginy około dwukrotnie większe [75].

W roku 2018 wybitny specjalista w zakresie ChAD Robert Post wyraził ubolewanie, że stosowanie litu w USA jest nawet bardziej niedostateczne niż w Europie. Wskazał

przy tym na liczne zalety litu, stwierdzając, że obawy przed objawami ubocznymi tego leku są przesadzone [76]. W tym samym roku autor niniejszego artykułu opublikował pracę pt. *Challenging the negative perception of lithium and optimizing its long-term administration*, w którym wskazał przewagę litu nad innymi lekami normotymicznymi, na korzyści z długotrwałego stosowania litu oraz możliwości skutecznego radzenia sobie z objawami ubocznymi [77]. Natomiast w jednym z ostatnich artykułów redakcyjnych „Bipolar Disorders” zatytułowanym *Make lithium great again*, którego redaktorem naczelnym jest Gin Malhi, apeluje się o lepsze wykorzystanie potencjału terapeutycznego litu i częstsze jego stosowanie [78].

Leczenie litem w literaturze i sztuce

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

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

Wyjątkową postacią w tym względzie jest Kay Redfield Jamison, obecnie profesor psychologii na uniwersytecie Johna Hopkinsa w Baltimore. Jest ona autorką licznych książek dotyczących ChAD, a wspólnie z Frederickiem Goodwinem, byłym szefem Narodowego Instytutu Zdrowia Psychicznego USA, współautorką fundamentalnego dzieła pt. *Manic-depressive illness*. Pierwsze wydanie książki ukazało się w 1990 roku i zostało zgodnie uznane za biblię ChAD. Druga edycja pojawiła się w 2007 roku i nosiła tytuł

Manic-depressive illness. Bipolar disorders and recurrent depression. W roku 1996, w książce *Unquiet mind*, Kay Jamison po raz pierwszy w historii psychiatrii własną chorobę afektywną dwubiegunową i leczenie litem opisała z punktu widzenia wybitnego profesjonalisty. Polskie tłumaczenie tej książki pt. *Niespokojny umysł* miało dwa wydania: w roku 2000 i 2018.

Na zakończenie można wspomnieć, że lit stanowił inspirację dla tytułów utworów muzycznych Kurta Cobaina, zespołu Evanescence oraz Stinga. W ten sposób leczenie litem stało się również elementem kultury masowej [79].

Piśmiennictwo

- [1] Hawking S. *Krótką historia czasu. Od wielkiego wybuchu do czarnych dziur.* Wydawnictwo Alfa, Warszawa, 1990.
- [2] Arfwedson A. *Untersuchungen einiger bei der Eisen Grube von Utö vorkommenden Fossilien und von einem darin gefundenen neuen feuerfesten Alkali.* Schweiggers Journal für Chemie und Physik 1818, 22, 93–120.
- [3] Garrod A.B. *Gout and Rheumatic Gout.* Walton and Maberly, London, 1859.
- [4] Hammond W.A. *Treatise on Diseases of the Nervous System.* Appleton, New York, 1871.
- [5] Lange C. *Om Periodiske Depressionstilstande og deres Patogenese.* Lund, Copenhagen, 1886.
- [6] Cade J.F.K. *Lithium salts in the treatment of psychotic excitement.* Med. J. Aust. 1949; 36: 349–352.
- [7] Hartigan G.P. *The use of lithium salts in affective disorders.* Br. J. Psychiatry 1963; 109: 810–814.
- [8] Baastrup P.C. *The use of lithium in manic-depressive psychoses.* Compreh. Psychiatry 1964; 5: 396–408.
- [9] Rybakowski J., Chłopocka M., Lisowska J., Czerwiński A. *Badania nad skutecznością leczniczą węglanu litu w endogennych zespołach depresyjnych.* Psychiatr. Pol. 1974; 8: 129–135.
- [10] De Montigny C., Grunberg F., Mayer A., Deschenes J.P. *Lithium induces rapid relief of depression in tricyclic antidepressant nonresponders.* Br. J. Psychiatry 1981; 138: 252–256.
- [11] Rybakowski J. *Lit – niezwykle lek w psychiatrii.* Wydawnictwo Termedia, Poznań, 2019.
- [12] Kraepelin E. *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte.* 6 Auflage. Barth, Leipzig, 1899.
- [13] Angst J. *Zur Ätiologie und Nosologie endogener depressiver Psychosen.* Springer, Berlin, 1966.
- [14] Perris C. *A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses: I: Genetic investigation.* Acta Psychiatr. Scand., 1966; 42 (Suppl. 194): 15–44.
- [15] Baastrup P.C., Schou M. *Lithium as a prophylactic agent. Its effect against recurrent depression and manic-depressive psychosis.* Arch. Gen. Psychiatry 1967; 16: 162–172.
- [16] Zarate C.A., Tohen M., Banov M.D., Weiss M.K., Cole J.O. *Is clozapine a mood stabilizer?* J. Clin. Psychiatry 1995; 56: 108–112.
- [17] Rybakowski J.K. *Two generations of mood stabilizers.* Int. J. Neuropsychopharmacol. 2007; 10: 709–711.
- [18] Rybakowski J.K. *Meaningful aspects of the term 'mood stabilizer'.* Bipolar Disord. 2018; 20: 391–392.

- [19] Kessing L.V., Bauer M., Nolen W.A., Severus E., Goodwin G.M., Geddes J. *Effectiveness of maintenance therapy of lithium vs other mood stabilizers in monotherapy and in combinations: a systematic review of evidence from observational studies*. *Bipolar Disord.* 2018; 20: 419–431.
- [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 N.J., Gallicchio V.S., Becker R.W. (red.) Weidner Publishing Group, Cheshire, Connecticut, 1999: 36–51.
- [21] Rybakowski J.K., 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] Hui T.P., Kandola A., Shen L., Lewis G., Osborn D.P.J., Geddes J.R. i wsp. *A systematic review and meta-analysis of clinical predictors of lithium response in bipolar disorder*. *Acta Psychiatr. Scand.* 2019; 140: 94–115.
- [23] Kleindienst N., Engel R.R., Greil W. *Psychosocial and demographic factors associated with response to prophylactic lithium: a systematic review for bipolar disorders*. *Psychol. Med.* 2005; 35: 1685–1694.
- [24] Etain B., Lajnef M., Brichant-Petitjean C., Geoffroy P.A., Henry C., Gard S. i wsp. *Childhood trauma and mixed episodes are associated with poor response to lithium in bipolar disorders*. *Acta Psychiatr. Scand.* 2017; 135: 319–327.
- [25] Rybakowski J.K. *Genetic influences on response to mood stabilizers in bipolar disorder: current status of knowledge*. *CNS Drugs* 2013; 27: 165–173.
- [26] Rybakowski J.K., Suwalska A., Skibińska M., Szczepankiewicz A., Leszczyńska-Rodziewicz A., Permoda A. i wsp. *Prophylactic lithium response and polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene*. *Pharmacopsychiatry* 2005; 38: 166–170.
- [27] Rybakowski J.K., Dmitrzak-Węglarz M., Suwalska A., Leszczyńska-Rodziewicz A., Hauser J. *Dopamine D1 receptor gene polymorphism is associated with prophylactic lithium response in bipolar disorder*. *Pharmacopsychiatry* 2009; 42: 20–22.
- [28] Rybakowski J.K., Dmitrzak-Węglarz M., Kliwicky S., Hauser J. *Polymorphism of circadian clock genes and prophylactic lithium response*. *Bipolar Disord.* 2014; 16: 151–158.
- [29] Szczepankiewicz A., Rybakowski J.K., Suwalska A., Hauser J. *Glucocorticoid receptor polymorphism is associated with lithium response in bipolar patients*. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2011; 32: 545–551.
- [30] Szczepankiewicz A., Narozna B., Rybakowski J.K., Kliwicky S., Czerski P., Dmitrzak-Węglarz M. i wsp. *Genes involved in stress response influence lithium efficacy in bipolar patients*. *Bipolar Disord.* 2018; 20: 753–760.
- [31] Hou L., Heilbronner U., Degenhardt F., Adli M., Akiyama K., Akula N. i wsp. *Genetic variants associated with response to lithium treatment in bipolar disorder: a genome-wide association study*. *Lancet* 2016; 387: 1085–1093.
- [32] International Consortium on Lithium Genetics (ConLi+Gen), Amare A.T., Schubert K.O., Hou L., Clark S.R., Papiol S. 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.
- [33] Dembińska-Krajewska D., Kliwicky S., Chłopocka-Woźniak M., Rybakowski J. *Skuteczność profilaktycznego stosowania litu w chorobie afektywnej dwubiegunowej a cechy schizotypii*. *Farmakoter. Psychiatr. Neurol.* 2012; 28: 153–158.

- [34] Nolen W.A., Licht R.W., Young A.H., Malhi G.S., Tohen M., Vieta E. i wsp. *What is the optimal serum level for lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder? A systematic review and recommendations from the ISBD/IGSLI Task Force on treatment with lithium.* Bipolar Disord. 2019; 21: 394–409.
- [35] BALANCE investigators and collaborators, Geddes J.R., Goodwin G.M., 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.
- [36] Katagiri H., Takita Y., Tohen M., Higuchi T., Kanba S., Takahashi M. *Safety and efficacy of olanzapine monotherapy and olanzapine with a mood stabilizer in 18-week treatment of manic/mixed episodes for Japanese patients with bipolar I disorder.* Curr. Med. Res. Opin. 2012. 28: 701–713.
- [37] Marcus R., Khan A., Rollin L., Morris B., Timko K., Carson W. *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.
- [38] Altamura A.C., Mundo E., Dell'Osso B., Tacchini G., Buoli M., Calabrese J.R. *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.
- [39] Undurraga J., Sim K., Tondo L., Gorodischer A., Azua E. i wsp. *Lithium treatment for unipolar major depressive disorder: Systematic review.* J. Psychopharmacol. 2019; 33: 167–176.
- [40] Schou M., Juel-Nielsen N., Stromgren E., Voldby H. *The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts.* J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1954; 17: 250–260.
- [41] Rybakowski J., Dudek D., Jaracz J. *Choroby afektywne. [W:] Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych.* Red. M. Jarema. Via medica, Gdańsk, 2015, 55–133.
- [42] Bauer M., Adli M., Ricken R., Severus E., Pilhatsch M. *Role of lithium augmentation in the management of major depressive disorder.* CNS Drugs 2014; 28: 331–342.
- [43] Müller-Oerlinghausen B., Ahrens B., Grof E., Grof P., Lenz G., Schou M. i wsp. *The effect of long-term lithium treatment on the mortality of patients with manic-depressive and schizoaffective illness.* Acta Psychiatr. Scand. 1992; 86: 218–222.
- [44] Baldessarini R.J., Tondo L., Davis P., Pompili M., Goodwin F.K., Hennen J. *Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review.* Bipolar Disord. 2006; 8: 625–639.
- [45] Cipriani, A., Hawton, K., Stockton, S., Geddes, J.R. *Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis.* Br. Med. J. 2013; 346: f3646.
- [46] Lewitzka U., Severus E., Bauer R., Ritter P., Müller-Oerlinghausen B., Bauer M. *The suicide prevention effect of lithium: more than 20 years of evidence—a narrative review.* Int J. Bipolar Disord. 2015; 3: 32.
- [47] Ohgami H., Terao T., Shiotsuki I., Ishii N., Iwata N. *Lithium levels in drinking water and risk of suicide.* Br. J. Psychiatry 2009; 195: 464–465.
- [48] Kapusta N.D., Mossaheb N., Etzersdorfer E., Hlavin G., Thau K., Willeit M. i wsp. *Lithium in drinking water and suicide mortality.* Br. J. Psychiatry 2011; 198: 346–350.
- [49] Blüml V., Regier M.D., Hlavin G., Rockett I.R., König F., Vyssoki B. i wsp. *Lithium in the public water supply and suicide mortality in Texas.* J. Psychiatr. Res. 2013; 47: 407–411.
- [50] Giotakos O., Nisianakis P., Tsouvelas G., Giakalou V.V. *Lithium in the public water supply and suicide mortality in Greece.* Biol. Trace Elem. Res. 2013; 156: 376–399.

- [51] López Steinmetz L.C., López Steinmetz R.L., Diaz S.L., Godoy J.C. *Lithium in drinking water, altitude, and suicide rates in rural areas of Argentinean Andes*. Spat Spatiotemporal Epidemiol. 2021; 36: 100393.
- [52] Izsak B., Hidvegi A., Balint L., Malnasi T., Vargha, Pandics T., Rihmer Z., Dome P. *Investigation of the association between lithium levels in drinking water and suicide mortality in Hungary*. J. Affect. Disord. 2022; 298(Pt A): 540–547.
- [53] Liaugaudaite 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): 516–521.
- [54] Skinner G.R.B., Hartley C., Buchan A., Harper L., Gallimore P. *The effect of lithium chloride on the replication of herpes simplex virus*. Med. Microbiol. Immunol. 1980; 168: 258–265.
- [55] Lieb J. *Remission of recurrent herpes infection during therapy with lithium*. N. Eng. J. Med. 1979; 301: 942.
- [56] Rybakowski J.K., Amsterdam J.D.. *Lithium prophylaxis and recurrent labial herpes infections*. Lithium 1991; 2: 43–47.
- [57] Rybakowski J., Gwóźdździński Z., Urbanowski S. *Lithium succinate ointment in topical treatment of herpes simplex infections*. Lithium 1991; 2: 117–118.
- [58] Radomski J., Fuyat H.N., Nelson A.A., Smith P.K. *The toxic effects, excretion and distribution of lithium chloride*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1950; 100: 429–440.
- [59] Rybakowski J.K. *Antiviral and immunomodulatory effect of lithium*. Pharmacopsychiatry 2000; 33: 159–164.
- [60] Ferencztajn-Rochowiak E., Kucharska-Mazur J., Tarnowski M., Samochowiec J., Ratajczak M.Z., Rybakowski J.K. *Stem cells, pluripotency and glial cell markers in peripheral blood of bipolar patients on long-term lithium treatment*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2018; 80: 28–33.
- [61] Rybakowski J.K., Suwalska A., Hajek T. *Clinical perspectives of lithium's neuroprotective effect*. Pharmacopsychiatry 2018; 51: 194–199.
- [62] Moore G.J., Bechuk J.M., Wilds I.B., Chen G., Manji H.K. *Lithium-induced increase in human brain grey matter*. Lancet 2000; 356: 1241–1242.
- [63] Hajek T., Bauer M., Simhandl C., Rybakowski J., O'Donovan C., Pfennig A. i wsp. *Neuroprotective effect of lithium on hippocampal volumes in bipolar disorder independent of long-term treatment response*. Psychol. Med. 2014; 44: 507–517.
- [64] Donix M., Bauer M. *Population studies of association between lithium and risk of neurodegenerative disorders*. Curr. Alzheimer Res. 2016; 13: 873–878.
- [65] Kessing L.V., Forman J.L., Andersen P.K. *Does lithium protect against dementia?* Bipolar Disord. 2010; 12: 97–94.
- [66] Kessing L.V., Gerds T.A., Knudsen N.N., Jørgensen L.F., Kristiansen S.M., Voutchkova D. i wsp. *Association of lithium in drinking water with the incidence of dementia*. JAMA Psychiatry 2017; 74: 1005–1010.
- [67] Fajardo V.A., Fajardo V.A., LeBlanc P.J., MacPherson R.E.K. *Examining the relationship between trace lithium in drinking water and the rising rates of age-adjusted Alzheimer's disease mortality in Texas*. J. Alzheimers Dis. 2018; 61: 425–434.
- [68] Matsunaga, S., Kishi, T., Annas, P., Basun, i wsp.. *Lithium as a treatment for Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis*. J. Alzheimers Dis. 2015; 48: 403–410.
- [69] Brown K.M., Tracy D.K. *Lithium: the pharmacodynamic actions of the amazing ion*. Ther. Adv. Psychopharmacol. 2013; 3: 163–176.

- [70] Klein P.S., Melton D.A. *A molecular mechanism for the effect of lithium on development*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1996; 93: 8455–8459.
- [71] Berridge M.J., Downes C.P., Hanley M.R. *Neural and developmental actions of lithium: a unifying hypothesis*. Cell 1989; 59: 411–419.
- [72] Rybakowski J.K. *Response to lithium in bipolar disorder: clinical and genetic findings*. ACS Chem. Neurosci. 2014; 5: 413–421.
- [73] Permoda-Osip A., Abramowicz M., Kraszewska A., Suwalska A., Chłopocka-Woźniak M., Rybakowski J.K. *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.
- [74] Ferencztajn-Rochowiak E., Chłopocka-Woźniak M., Rybakowski J.K. *Ultra-long-term lithium administration: all important matters and a case report of successful 50-year lithium treatment*. Braz. J. Psychiatry 2020; 43: 407–413.
- [75] Rybakowski J., Chęcińska K. *Stosowanie litu w Polsce w latach 2004–2017*. Farmakoter. Psychiatr. Neurol. 2018; 34: 85–94.
- [76] Post R.M. *The new news about lithium: an underutilized treatment in the United States*. Neuropsychopharmacology 2018; 43, 1174–1179.
- [77] Rybakowski J.K. *Challenging the negative perception of lithium and optimizing its long-term administration*. Front Mol. Neurosci. 2018; 11: 349.
- [78] Malhi G.S., Bell E., Boyce P., Hazel P., Murray G., Basset D. i wsp. *Make lithium great again!* Bipolar Disord. 2020; 22: 325–327.
- [79] Rybakowski J. *Leczenie litem w literaturze i sztuce*. Farmakot. Psychiatr. Neurolog. 2020; 36; 271–284.

Lithium ion – an amazing psychotropic drug

Lithium was one of the first elements (besides hydrogen and helium) after the Big Bang. As a chemical element was identified in 1818. In the 19th century, Carl Lange treated periodic depression with lithium, based on the „uric acid diathesis” concept. In 1949, John Cade demonstrated the therapeutic effect of lithium in manic states. In 1963, Geoffrey Hartigan found that long-term lithium administration prevents recurrences in mood disorders, and lithium became a prototype of mood-stabilizing drugs. Currently, lithium is regarded as a first-line drug for preventing manic and depressive recurrences in mood disorders, and is useful for the treatment of manic and depressive episodes and the augmentation of antidepressants. Among mood-stabilizers, lithium exerts the strongest anti-suicidal activity. A negative correlation between lithium in drinking water and suicides was described. Lithium exerts immunomodulatory and antiviral actions, mostly against herpes viruses. The neuroprotective effect of lithium manifests by increasing the grey matter in the brain and reducing the risk of dementia. Lithium's mechanisms include influencing intracellular signaling and inhibition of glycogen synthase kinase-3. Using lithium in a greater number of patients with mood disorders has been recommended. Lithium's introduction into contemporary psychiatry and therapeutic action has been reflected in literature and art.

Key words: lithium, mood disorders, suicide, neuroprotection