

DENYS, Barbara, GÓRA, Karolina, ZDZIENNICKI, Wojciech, ZIMNICKI, Patryk, LATO, Marta, IBERSZER, Konrad, LITWINIUK, Maria, ZANIUK, Marcin, HURKAŁA, Kamil and ANTONIK, Dominika. The Use of lithium in psychiatric, viral and neurological disorders - a review. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;18(1):147-161. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.18.01.013> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/44706> <https://zenodo.org/record/8138227>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).
© The Authors 2023;
This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 24.06.2023. Revised: 24.06.2023. Accepted: 25.07.2023. Published: 25.07.2023.

The use of lithium in psychiatric, viral and neurological disorders - a review

Zastosowanie litu w zaburzeniach psychiatrycznych, chorobach wirusowych i neurologicznych - praca przeglądowa

Barbara Denys¹, Karolina Góra², Wojciech Zdziennicki³, Patryk Zimnicki⁴, Marta Lato⁵, Konrad Iberszer⁶, Maria Litwiniuk⁷, Marcin Zaniuk⁸, Kamil Hurkała⁹, Dominika Antonik¹⁰

¹ Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Lublinie, Al. Kraśnicka 100, 20-718 Lublin, Poland

² Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4, ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin, Poland

³ Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, Poland

⁴ Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej MSWiA w Lublinie, ul. Grenadierów 3, 20-331 Lublin, Poland

⁵ Szpital Specjalistyczny im. J. Dietla w Krakowie, ul. Skarbowa 1, 31-121 Kraków, Poland

⁶ Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4, ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin, Poland

⁷ Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Lublinie, Al. Kraśnicka 100, 20-718 Lublin, Poland

⁸ Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej MSWiA w Lublinie, ul. Grenadierów 3, 20-331 Lublin, Poland

⁹ Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki im. Papieża Jana Pawła II w Zamościu, ul. Aleje Jana Pawła II 10, 22-400 Zamość, Poland

¹⁰ 5 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką w Krakowie, ul. Wrocławska 1/3, 30-901 Kraków, Poland

Barbara Denys, ORCID: 0009-0003-1951-1142; e-mail: barbaradenys11@gmail.com

Karolina Góra, ORCID: 0000-0002-5377-3010; e-mail: gora.karolina7@gmail.com

Wojciech Zdziennicki, ORCID: 0009-0005-1254-9740; e-mail: wojtekzdzienicki@gmail.com

Patryk Zimnicki, ORCID: 0000-0002-5808-8661; e-mail: patryk.zimnicki.97@o2.pl

Marta Lato, ORCID: 0000-0003-4121-3400; e-mail: coronarysulcus@gmail.com

Konrad Iberszer, ORCID: 0000-0002-4290-9883; e-mail: konrad.iberszer@gmail.com

Maria Litwiniuk, ORCID: 0009-0004-5396-7482; e-mail: litwiniuk.mm@gmail.com

Marcin Zaniuk, ORCID: 0000-0003-4643-0594; e-mail: marcin.zaniuk@gmail.com

Kamil Hurkała, ORCID: 0009-0007-5961-9894; e-mail: kamilhurkala@gmail.com

Dominika Antonik, ORCID: 0009-0004-7575-8016; e-mail: antonikdominika97@gmail.com

Abstract

Introduction: Lithium is one of the longest used drugs in psychiatry and is currently a mainstay in the long-term prophylaxis of bipolar disorder, preventing recurrent manic and depressive episodes. It also remains an important drug in the treatment of acute episodes of mania and depression. Out of the normothymic drugs, lithium has the greatest effect in preventing suicidal behavior. It also exhibits antiviral activity and in recent years evidence has also accumulated of the drug's neuroprotective properties.

Aim of the study: The aim was to collect and analyze publications on the use of lithium in affective disorders, dementia and viral diseases, as well as its effect on reducing suicidal tendencies.

Materials and Methods: The literature available in the PubMed database was reviewed, using the key words: "lithium"; "bipolar disorder"; "mania", "depression"; "suicidal risk", "side effects".

Results: Chronic use of lithium in patients with bipolar disorder has an effect on preventing recurrence of manic and depressive episodes and can successfully last for 40 years or longer. Studies support the theory that long-term lithium pharmacotherapy has a significant impact on preventing suicidal tendencies among patients with affective disorders. In recent years, the antiviral and neuroprotective properties of the drug have also become known. Despite the

rather high risk of overdose, as well as the occurrence of numerous side effects, lithium is still very often used in the treatment of affective disorders due to its high efficacy.

Conclusions: Lithium has been one of the mainstays of psychopharmacology for several decades and is a precursor to mood-stabilizing drugs. In recent years evidence has also been collected for its potential use in non-psychiatric conditions. Conducting further research on lithium will certainly allow for wider use of the drug and a more thorough understanding of its mechanism of action.

Keywords: lithium; bipolar disorder; mania; depression; suicidal risk, side effects.

Abstrakt

Wprowadzenie: Lit jest jednym z najdłużej stosowanych leków w psychiatrii i obecnie stanowi podstawę w długoterminowym zapobieganiu nawrotów epizodów maniakalnych i depresyjnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej (ChAD). Pozostaje także istotnym lekiem w leczeniu ostrych epizodów manii i depresji. Spośród leków normotymicznych lit wywiera największy wpływ na zapobieganie zachowaniom samobójczym. Wykazuje również działanie przeciwwirusowe, a w ostatnich latach zebrane zostały również dowody na neuroprotecyjne właściwości tego leku.

Cel pracy: Celem pracy było zebranie i analiza publikacji dotyczących zastosowania litu w chorobach afektywnych, otępiennych oraz wirusowych, a także jego wpływu na zmniejszenie skłonności samobójczych.

Materiały i metody: Dokonano przeglądu literatury dostępnej w bazie danych PubMed, używając słów kluczy: “lithium”; “bipolar disorder”; “mania”, “depression”; “suicidal risk”, “side effects”.

Wyniki: Przewlekłe stosowanie soli litu u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową wpływa na zapobieganie nawrotom epizodów maniakalnych i depresyjnych i może z powodzeniem trwać przez 40 lat lub dłużej. Badania potwierdzają teorię, że długotrwała farmakoterapia litem ma istotny wpływ na zapobieganie skłonnościom samobójczym wśród pacjentów z zaburzeniami afektywnymi. W ostatnich latach poznano również przeciwwirusowe i neuroprotecyjne właściwości tego leku. Pomimo dość wysokiego ryzyka przedawkowania, a także występowania licznych działań niepożądanych, lit nadal bardzo często stosuje się w leczeniu zaburzeń afektywnych ze względu na wysoką skuteczność.

Wnioski: Lit od kilku dekad należy do leków stanowiących podstawę psychofarmakologii i jest prekursorem leków stabilizujących nastrój, a w ostatnich latach zebrano również dowody na możliwość jego zastosowania w schorzeniach pozapsychiatrycznych. Prowadzenie

dalszych badań dotyczących soli litu z pewnością pozwoli na szersze zastosowanie leku oraz dokładniejsze poznanie jego mechanizmu działania.

Słowa kluczowe: lithium; bipolar disorder; mania; depression; suicidal risk, side effects.

Wprowadzenie i cel pracy

Lit w postaci soli, najczęściej węglanu litu, jest stosowany od ponad 70 lat jako stabilizator nastroju [1] i stanowi złoty standard w długoterminowym zapobieganiu nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD), zalecany przez większość wytycznych [2, 3]. Jest jednym z najdłużej stosowanych leków w psychiatrii. Oprócz działania normotymicznego, wykazuje również działanie przeciwdepresyjne, przeciwsamobójcze i neuroprotektoryjne [4]. Po raz pierwszy węglan litu został użyty przez australijskiego psychiatrę Johna Cade'a w 1949 roku w leczeniu objawów manii. Na początku Cade zauważył efekt uspokajający u zwierząt laboratoryjnych po podaniu im soli litu oraz słabszą odpowiedź na bodźce, ale bez nadmiernej senności. Następnie przetestował swoją hipotezę na dziesięciu pacjentach [5]. Jednak dopiero w 1968 roku poznano główne zastosowanie litu, jako leku stabilizującego nastrój w terapii podtrzymującej w ChAD.

Pomimo, że lit jest najczęściej stosowanym lekiem pierwszego rzutu w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych, mechanizm jego działania nadal nie został do końca poznany. Wiadomo o kilku głównych mechanizmach jego działania [6]:

- modulowanie sygnalizacji komórkowej przez ścieżkę Wnt (kinaza syntazy glikogenu-3 [GSK-3, glycogen synthase kinase 3]);
- wychwyt zwrotny glutaminianu;
- regulowanie apoptozy i cytoprotekcji (białka cytoprotekcyjne, takie jak Bcl-2, Bcl-XL oraz proapoptotyczne Bax, p53);
- wpływ na produkcję cAMP (białka G);
- regulowanie poziomu sygnalizacji komórkowej przez pochodne inozytolu (monofosfataza inozytolu);
- regulowanie transdukcji sygnału wewnątrzkomórkowego (kinazy białkowe C);
- regulowanie komunikacji między neuronami (kwas g-aminomasłowy GABA).

Wynika z tego, że lit wpływa na wiele szlaków sygnałowych w komórkach, może regulować plastyczność synaptyczną przez zmiany w uwalnianiu neurotransmiterów oraz sygnalizację, a także indukować zmiany w morfologii aksonów.

Pomimo dość wysokiego ryzyka przedawkowania litu (ze względu na to, że zakres dawek terapeutycznych jest niewiele niższy od dawek toksycznych) oraz występowania licznych możliwych skutków ubocznych, jest to lek często stosowany w psychiatrii z uwagi na jego skuteczność w zapobieganiu nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej i redukowaniu jej objawów. Z powodu licznych interakcji z innymi lekami oraz wysokiego ryzyka toksyczności, leczenie litem wymaga częstego monitorowania jego poziomu we krwi pacjenta.

Celem naszej pracy jest opis zastosowania węglańcu litu jako leku normotymicznego, zmniejszającego ryzyko samobójcze, jak również neuroprotektynowego oraz przeciwwirusowego, a także zwrócenie uwagi na najczęstsze działania niepożądane tego leku.

Aktualny stan wiedzy

Zastosowanie litu w zapobieganiu nawrotom w ChAD

Choroba afektywna dwubiegunowa (ChAD) jest chorobą epizodyczną o bardzo niejednorodnym przebiegu klinicznym. Zwykle objawia się jako ciężki, przewlekły i upośledzający stan charakteryzujący się zmianami nastroju pomiędzy eutymią, dużą depresją i (hipo)manią [7]. Zapobieganie nowym epizodom choroby afektywnej dwubiegunowej ma ogromne znaczenie dla jakości życia chorych oraz ich uczestnictwa w życiu społecznym. Leczenie litem jest złotym standardem w zapobieganiu nawrotom w ChAD typu I (epizody manii i depresji) i ChAD typu II (epizody hipomanii i depresji) [8]. Ponadto, “przeciwsamobójcze” działanie litu jest unikalne i potencjalnie ma duże znaczenie w leczeniu ChAD, ponieważ w tej chorobie bardzo często mamy do czynienia z silnymi skłonnościami samobójczymi [9].

W kilku metaanalizach długoterminowych badań klinicznych z zastosowaniem placebo potwierdzone zostało, że lit znacząco zmniejsza ryzyko nowych epizodów (manii i depresji) w porównaniu z placebo [np. 10, 11]. Kessing i wsp. jak również Hayes i wsp. wykazali, że monoterapia litem ma lepsze efekty niż monoterapia innymi podtrzymującymi stabilizatorami nastroju w warunkach rzeczywistych [12, 13]. W przeglądzie Cochrane natomiast stwierdzono, że ryzyko jakiegokolwiek nawrotu wynosi 36% w przypadku litu i 61% w przypadku placebo w ciągu 1 roku, co odpowiada bezwzględnemu zmniejszeniu ryzyka o 25% (NNT = 4, [14]).

Najniższy skuteczny poziom litu w surowicy w długotrwałym leczeniu pacjentów z ChAD wynosi 0,4 mmol /L, z optymalną odpowiedzią osiąganą przy stężeniach pomiędzy

0,6 a 0,8 mmol/L. Jednak określone sytuacje terapeutyczne i pacjenci mogą wymagać niewielkiej modyfikacji stężenia leku [15].

Zastosowanie litu w leczeniu manii

Mania jest epizodycznym zaburzeniem nastroju, snu, zachowania i percepcji. Charakteryzuje się ekspansywnym i/lub drażliwym nastrojem, zwiększoną energią, brakiem snu, zaburzeniami myślenia i złym osądem [16]. Nawracanie takich epizodów zostało zidentyfikowane jako diagnostyczna cecha charakterystyczna ChAD. Mania uważana jest za bardzo wyniszczający stan zdrowia psychicznego, nie tylko dla pacjentów cierpiących na to zaburzenie nastroju, ale także dla osób z ich najbliższego otoczenia [17].

Lit jako lek normotymiczny nadal pozostaje tradycyjną metodą leczenia epizodów ostrej manii. Głównym celem leczenia manii w ChAD jest osiągnięcie szybkiej i całkowitej remisji z pełnym funkcjonalnym powrotem do zdrowia oraz łagodzenie nasilenia i częstości występowania epizodów maniakalnych [18].

Sole litu są szczególnie wskazane u pacjentów z czynnikami sprzyjającymi odpowiedzi na lit: tych, u których występuje klasyczna euforyczna mania wielkościowa (podwyższony nastrój przy braku objawów depresyjnych), przebieg ma charakter manii-depresji-eutymii oraz występuje rodzinny wywiad ChAD, szczególnie z historią reakcji na lit [19]. W ostrych stanach maniakalnych zalecane dawkowanie to 1,5–2 g/dobę w co najmniej 3 dawkach podzielonych (stężenie litu w surowicy w zakresie 0,6–1,2 mmol/l), po ustąpieniu ostrej fazy dawkę należy zmniejszyć [20].

Według badań klinicznych około 50% pacjentów z manią zareaguje na monoterapię w ciągu 3-4 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Oprócz litu lekami pierwszego rzutu są leki przeciwpsychotyczne takie jak: risperidon, olanzapina, kwetiapina. W leczeniu pacjentów w ostrej fazie manii dobrą krótkoterminową strategią jest podawanie jednocześnie leków z grupy przeciwpsychotycznych (LPP) i normotymicznych (LNT) [21].

Zastosowanie litu w leczeniu epizodów depresyjnych

Leczenie depresji w przebiegu ChAD stanowi duże wyzwanie dla klinicystów, ponieważ klasyczne strategie leczenia choroby afektywnej jednobiegunowej (leki przeciwdepresyjne, lit) wykazują niewielkie efekty [22]. Brak skuteczności leków przeciwdepresyjnych w ChAD jest tematem ciągłych kontrowersji [23]. Istnieją dowody na to, że leki przeciwdepresyjne mogą pogarszać przebieg choroby u pacjentów z objawami

mieszanymi lub szybką zmianą faz, prowadząc do tachyfilaksji po wielokrotnej ekspozycji na leki przeciwdepresyjne [24].

Badanie EMBOLDEN I wykazało, że lit nie był skuteczniejszy niż placebo w leczeniu depresji w przebiegu ChAD [25]. W badaniu klinicznym porównującym skuteczność stosowania wenlafaksyny i litu w depresji w ChAD typu II, lit miał znacznie mniejszą skuteczność niż lek przeciwdepresyjny [26]. Jednak mimo braku dowodów potwierdzających skuteczność monoterapii litem w leczeniu depresji w ChAD, niektóre wytyczne, takie jak wytyczne CANMAT [27], nadal traktują lit jako opcję leczenia pierwszego rzutu w depresji w przebiegu ChAD. To zalecenie jest uargumentowane faktem, że lit ma kluczową rolę jako stabilizator nastroju oraz wykazuje dużą skuteczność w zapobieganiu manii i tendencjom samobójczym. Z kolei niemieckie wytyczne S3 nie zalecają monoterapii litem w leczeniu depresji w przebiegu ChAD [28]. Wytyczne WFSBP również zalecają terapię skojarzoną przy użyciu litu z innymi lekami w depresji w przebiegu ChAD [29].

Lit a skłonności samobójcze

Pacjenci cierpiący na chorobę afektywną dwubiegunową mają bardzo wysokie ryzyko dokonania próby samobójczej; stosunek prób do zakończonych samobójstw wśród pacjentów cierpiących na tę chorobę wynosi 3 do 1, w porównaniu z 30 do 1 w populacji ogólnej [30]. Wykazano, że lit zmniejsza ryzyko popełnienia samobójstwa u osób z dwubiegunowymi zaburzeniami depresyjnymi [31]. Wpływ na zmniejszenie tendencji samobójczych u chorych leczonych litem jest zauważalny zarówno przy niskich stężeniach, jak i przy dawkach terapeutycznych [32]. Dowiedziono również, że długotrwałe przyjmowanie niskich dawek litu zmniejsza liczbę popełnianych samobójstw [33]. Zmniejszenie skłonności samobójczych u pacjentów przyjmujących lit zostało udokumentowane, gdy jego stężenie w surowicy mieści się w zakresie terapeutycznym od 0,5 do 1,0 mmol/l [34].

Nawet wśród pacjentów ze słabą lub umiarkowaną odpowiedzią kliniczną na leczenie litem zaobserwowano spadek liczby prób samobójczych, gdy pacjenci przyjmowali ten lek w porównaniu z osobami, które go nie stosowały [35]. Potwierdzone zostało, że zastosowanie litu powinno się rozważyć u każdego chorującego na zaburzenia afektywne, będącego w grupie wysokiego ryzyka samobójczego, nawet jeśli u takiego pacjenta nie osiągnięto stabilizacji nastroju podczas terapii tym lekiem [36]. Wykazano, że działanie „przeciwsamobójcze” litu nie koreluje z efektem profilaktycznym w odniesieniu do

nawrotów afektywnych, co może wskazywać na specyfikę działania litu w tym względzie [37].

Działanie neuroprotecyjne

W ostatnich latach uzyskano dowody na neuroprotecyjne oraz “przeciwdemencyjne” działanie soli litu [38]. Wykazano, że leczenie litem zwiększa objętość istoty szarej mózgu, zwłaszcza kory przedczołowej, przedniego zakrętu obręczy i hipokampu. W badaniu IGSLI, u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową leczonych litem zaobserwowano większą objętość hipokampu niż u pacjentów nieotrzymujących litu; taka objętość u osób chorych była podobna do osób z grupy kontrolnej [39].

Związek między terapią litem a zmniejszonym ryzykiem wystąpienia demencji został zauważony w niedawnym 15-letnim badaniu przeprowadzonym przez Chen i in. [40], w którym wzięło udział 29 618 pacjentów, z których 548 było narażonych na działanie litu. Po uwzględnieniu czynników socjodemograficznych i medycznych okazało się, że stosowanie litu wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia demencji. W badaniach przeprowadzonych w Danii i Stanach Zjednoczonych stwierdzona została ujemna korelacja między stężeniem litu w wodzie pitnej a częstością i nasileniem otępienia [41, 42]. Natomiast według danych z duńskiego rejestru ogólnokrajowego u chorych na ChAD, leczonych litem przez dłuższy czas zaobserwowano wskaźnik demencji podobny lub niższy niż w populacji ogólnej, był on jednak zwiększony u pacjentów otrzymujących przewlekle leki przeciwdrgawkowe, przeciwpsychotyczne oraz przeciwdepresyjne [43]. Niedawna metaanaliza dotycząca działania neuroprotecyjnego litu również wykazała możliwe korzyści ze stosowania tego leku w demencji [44].

Działanie przeciwwirusowe

O przeciwwirusowym działaniu litu wiadomo od 1980 roku, kiedy to brytyjscy naukowcy wykazali, że lit hamuje replikację wirusa opryszczki pospolitej (HSV) w modelu eksperymentalnym[45]. W 1991 r. w czasopiśmie "Lithium" zostały przedstawione wyniki polsko-amerykańskiego retrospektywnego badania występowania opryszczki wargowej u pacjentów otrzymujących lit w celach profilaktycznych. W polskiej próbie prawie połowa pacjentów z nawracającą opryszczką wargową doświadczyła całkowitej eliminacji nawrotów, a u pozostałych częstotliwość zmniejszyła się. W próbie amerykańskiej częstość nawrotów opryszczki jamy ustnej, w porównaniu z 5 latami przed leczeniem, zmniejszyła się o 73% w

grupie otrzymującej lit, podczas gdy nie było istotnej różnicy w grupie przyjmującej leki przeciwdepresyjne [46].

W badaniach eksperymentalnych stwierdzono, że lit może być z powodzeniem stosowany również przeciwko wirusom RNA, w tym koronawirusom, dlatego zainteresowano się badaniem korzyści terapii litem u pacjentów z COVID-19 [47,48]. W zeszłym roku badacze ocenili związek między obecnością zakażenia COVID-19 a poziomem litu w surowicy u ponad 26 tysięcy pacjentów. Częstość występowania infekcji była istotnie niższa u osób z poziomem litu utrzymywanym w granicach terapeutycznych (0,5-1,0 mmol/l) w porównaniu z osobami z poziomem litu $<0,5$ mmol/l, a częstość infekcji u osób z utrzymywanym terapeutycznym poziomem litu była istotnie niższa w porównaniu z pacjentami stosującymi walproinian [49].

Działania niepożądane w leczeniu litem

Istotnym jest fakt kontrolowania stężenia litu w surowicy i przestrzeganie przyjętych norm terapeutycznych. W początkowym okresie leczenia stężenie litu w surowicy należy kontrolować przynajmniej raz w tygodniu, następnie kontrolę można przeprowadzać co 1–2 miesiące, a podczas remisji co 2–3 miesiące. Zaleca się stopniowe odstawianie leku, co najmniej przez okres 2 tygodni.

Do objawów niepożądanych występujących zazwyczaj w ciągu dwóch pierwszych tygodni stosowania leku, należą zaburzenia żołądkowo-jelitowe, osłabienie siły mięśniowej głównie w obrębie ramion i kończyn dolnych oraz uczucie zmęczenia. Zwykle po pewnym czasie objawy te zmniejszają swoje nasilenie lub ustępują całkowicie [50]. W czasie przewlekłego stosowania litu u około połowy pacjentów występuje poliuria i polidypsja, co jest wynikiem hamowania przez lit działania wazopresyny (ADH) na nerki.

Częstym działaniem niepożądanym jest drżenie rąk, zmieniające natężenie w zależności od czynników stresowych i zmęczenia. Występujące zazwyczaj drżenie jest nieznaczne. Wystąpienie nasilonego i nieregularnego drżenia może być oznaką zatrucia litem. Ważnym aspektem jest hamujące działania litu na wydzielanie hormonu gruczołu tarczowego - tyroksyny, co w efekcie może doprowadzić do niedoczynności tarczycy i konieczności włączenia leczenia substytucyjnego małymi dawkami hormonów [51].

Do innych objawów niepożądanych, które mogą wystąpić w trakcie terapii solami litu należy suchość błon śluzowych jamy ustnej, impotencja, zwiększenie masy ciała, hiperglikemia oraz zaburzenia hematologiczne takie jak niedokrwistość i leukopenia. U pacjentów długotrwale leczonych litem poważnym skutkiem ubocznym może być

wystąpienie nefropatii w przebiegu śródmiąższowego zapalenia nerek, cechującego się zwiększonym stężeniem kreatyniny i zmniejszonym wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej (GFR)[52].

Leczenie litem należy przerwać, jeśli wystąpią objawy toksyczności takie jak: zaburzenia sercowo-naczyniowe (w zapisie EKG możliwe wydłużenie odcinka QT/QTc), nasilone zaburzenia żołądkowo-jelitowe prowadzące do znacznego odwodnienia, niewydolność nerek, zaburzenia neurologiczne takie jak: ataksja, mimowolne skurcze mięśniowe, hiperrefleksja, zaburzenia mowy, splątanie czy oczopląs [53].

Podsumowanie

Lit jest lekiem, który z powodzeniem znajduje zastosowanie w chorobach afektywnych, otępiennych oraz wirusowych. Udowodniono pozytywny wpływ soli litu na skłonności samobójcze, podczas farmakoterapii tym lekiem zaobserwowano wyraźny spadek liczby prób samobójczych.

Ze względu na wąski indeks terapeutyczny niezwykle ważnym jest fakt, aby podczas terapii monitorować i przestrzegać zalecanych zakresów stężeń litu w surowicy. Działanie to pozwala na minimalizację wystąpienia działań niepożądanych i zapobiega wystąpieniu możliwej toksyczności. Prowadzenie dalszych badań dotyczących soli litu z pewnością pozwoli na szersze zastosowanie leku oraz dokładniejsze poznanie jego mechanizmu działania.

Bibliografia

1. Schou M. Fifty years of treatments for bipolar disorder: a celebration of John Cade's discovery. *Aust N Z J Psychiatry*. 1999;33:S1–122.
2. Yatham L.N., Kennedy S.H., Parikh S.V., et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2018;20:97–170.
3. Malhi G.S., Bell E., Boyce P., et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: Bipolar disorder summary. *Bipolar Disord*. 2020;22:805–821. doi: 10.1111/bdi.13036.
4. Bauer M: 70 Years of Research and 50 Years of Lithium linics: From Serendipity to Gold Standard in Mood Disorders. *Pharmacopsychiatry* 2018; 51:165.

5. Tondo L, Alda M, Bauer M, et al. ,... for the International Group for Studies of Lithium (IGSLi): Clinical use of lithium salts: Guide for users and prescribers. *International Journal of Bipolar Disorders* 2019; 7:16.
6. Shaldubina A., Agam G., Belmaker R.H. The mechanism of lithium action: state of the art., ten years later. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.* 2001 vol. 25: 855–866.
7. Grande I, Berk M, Birmaher B, et al. Bipolar disorder. *Lancet* (2016) 387(10027):1561–72. 10.1016/S0140-6736(15)00241-X.
8. Malhi GS, Gessler D, Outhred T. The use of lithium for the treatment of bipolar disorder: Recommendations from clinical practice guidelines. *J Affect Disord* (2017) 217:266–80. 10.1016/j.jad.2017.03.052.
9. Cipriani A, Hawton K, Stockton S, et al. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ* (2013) 346:f3646. 10.1136/bmj.f3646.
10. Severus E, Taylor MJ, Sauer C, Pfennig A, et al. Lithium for prevention of mood episodes in bipolar disorders: systematic review and meta-analysis. *Int J Bipolar Disord* (2014) 2:15. 10.1186/s40345-014-0015-8.
11. Miura T, Noma H, Furukawa TA, et al. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments in the maintenance treatment of bipolar disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* (2014) 1(5):351–9. 10.1016/S2215-0366(14)70314-1.
12. Kessing LV, Bauer M, Nolen WA, et al. 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) 20:419–31. 10.1111/bdi.12623.
13. Hayes JF, Marston L, Walters K, et al. Lithium vs. valproate vs. olanzapine vs. quetiapine as maintenance monotherapy for bipolar disorder: a population-based UK cohort study using electronic health records. *World Psychiatry* (2016) 15(1):53–8. 10.1002/wps.20298.
14. Burgess S, Geddes J, Hawton K, et al. Lithium for maintenance treatment of mood disorders. *Cochrane Database Syst Rev* (2001) 2001(3):CD003013. 10.1002/14651858.CD003013.
15. Nolen WA, Licht RW, Young AH, et al. What is the optimal serum level for lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder? A systematic review and recommendations from the ISBD/IGSLI Task Force on treatment with lithium. *Bipolar Disord* (2019) 21(5):394–409. 10.1111/bdi.12805.

16. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub; 2013.
17. Cotovio G, Oliveira-Maia AJ. Functional neuroanatomy of mania. *Transl Psychiatry*. 2022 Jan 24;12(1):29. doi: 10.1038/s41398-022-01786-4. PMID: 35075120; PMCID: PMC8786958.
18. Malhi GS, Gessler D, Outhred T. The use of lithium for the treatment of bipolar disorder: Recommendations from clinical practice guidelines. *J Affect Disord*. 2017 Aug 1;217:266-280. doi: 10.1016/j.jad.2017.03.052. Epub 2017 Mar 27. PMID: 28437764.
19. E. *Managing Bipolar Disorder in Clinical Practice: Third Edition*. Springer Healthcare; 2013. doi:10.1007/978-1-908517-94-4.
20. Hsu CW, Tsai SY, Tseng PT, et al. Differences in the prophylactic effect of serum lithium levels on depression and mania in bipolar disorder: A dose-response meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2022 May;58:20-29. doi: 10.1016/j.euroneuro.2022.01.112. Epub 2022 Feb 11. PMID: 35158229.
21. Pacchiarotti I, Anmella G, Colomer L, et al. How to treat mania. *Acta Psychiatr Scand*. 2020 Sep;142(3):173-192. doi: 10.1111/acps.13209. Epub 2020 Aug 3. PMID: 33460070.
22. Köhler S, Gaus S, Bschor T. The challenge of treatment in bipolar depression: evidence from clinical guidelines, treatment recommendations and complex treatment situations. *Pharmacopsychiatry* (2014) 47(2):53–9. 10.1055/s-0033-1364004.
23. McGirr A, Vohringer PA, Ghaemi SN, et al. Safety and efficacy of adjunctive second-generation antidepressant therapy with a mood stabiliser or an atypical antipsychotic in acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Lancet Psychiatry* (2016) 3(12):1138–46. 10.1016/S2215-0366(16)30264-4.
24. Amsterdam JD, Shults J. Does tachyphylaxis occur after repeated antidepressant exposure in patients with Bipolar II major depressive episode? *J Affect Disord* (2009) 115(1-2):234–40. 10.1016/j.jad.2008.07.007.
25. Young AH, McElroy SL, Bauer M, et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). *J Clin Psychiatry* (2010) 71(2):150–62. 10.4088/JCP.08m04995gre.
26. Amsterdam JD, Shults J. Comparison of short-term venlafaxine versus lithium monotherapy for bipolar II major depressive episode: a randomized open-label study. *J Clin Psychopharmacol* (2008) 28(2):171–81. 10.1097/JCP.0b013e318166c4e6.
27. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018

- guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* (2018) 20(2):97–170. 10.1111/bdi.12609.
28. DGBS and DGPPN S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen. *Langversion* (2019). [cited 2.0; Available from: www.leitlinie-bipolar.de].
29. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. *World J Biol Psychiatry* (2010) 11(2):81–109. 10.3109/15622970903555881.
30. Torem MS. Beyond lithium: using psychotherapy to reduce suicide risk in bipolar disorder: novel approach teaches patients to “disown” suicidal thoughts, internalize future. *Curr Psychiatry*. 2011;10(10):39.
31. Cipriani A, Hawton K, Stockton S, et al. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:36–46.
32. Terao T, Goto S, Inagaki M, Okamoto Y. Even very low but sustained lithium intake can prevent suicide in the general population? *Med Hypotheses*. 2009;73(05):811–812.
33. Lewitzka U, Bauer M. What role does (should) lithium play in suicide treatment/prevention? *Psychiatric Times*. 2014;31(12):10–13.
34. Steiner J, Bogerts B, Sarnyai Z, et al. Bridging the gap between the immune and glutamate hypotheses of schizophrenia and major depression: potential role of glial NMDA receptor modulators and impaired blood–brain barrier integrity. *World J Biol Psychiatry*. 2012;13(07):482–492.
35. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Effects of lithium treatment and its discontinuation on suicidal behavior in bipolar manic-depressive disorders. *J Clin Psychiatry*. 1999;60:77–84.
36. Ahrens B, Müller-Oerlinghausen B. Does lithium exert an independent antisuicidal effect? *Pharmacopsychiatry*. 2001;34(04):132–136.
37. Lewitzka U, Severus E, Bauer R, et al. The suicide prevention effect of lithium: More than 20 years of evidence—a narrative review. *Int. J. Bipolar Disord*. 2015; 3(1): 32.
38. Rybakowski J.K., Suwalska A., Hajek T. Clinical perspectives of lithium’s neuroprotective effect. *Pharmacopsychiatry*. 2018;51:194–199. doi: 10.1055/s-0043-124436.
39. Hajek T., Bauer M., Simhandl C., et al. Neuroprotective effect of lithium on hippocampal volumes in bipolar disorder independent of long-term treatment response. *Psychol Med*. 2014;44:507–517. doi: 10.1017/S0033291713001165.

40. Chen S., Underwood B.R., Jones P.B., et al. Association between lithium use and the incidence of dementia and its subtypes: A retrospective cohort study. *PLoS Med.* 2022;19:e1003941. doi: 10.1371/journal.pmed.1003941.
41. Kessing L.V., Gerds T.A., Knudsen N.N., et al. Association of lithium in drinking water with the incidence of dementia. *JAMA Psychiatry.* 2017;74:1005–1010. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.2362.
42. Fajardo V.A., Fajardo V.A., LeBlanc P.J., et al. 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. doi: 10.3233/JAD-170744.
43. Kessing L.V., Forman J.L., Andersen P.K. Does lithium protect against dementia ? *Bipolar Disord.* 2010;12:87–94. doi: 10.1111/j.1399-5618.2009.00788.x.
44. Matsunaga S., Kishi T., Annas P., et al. Lithium as a treatment for Alzheimer’s disease: A systematic review and meta-analysis. *J. Alzheimers Dis.* 2015;48:403–410. doi: 10.3233/JAD-150437.
45. Skinner G.R.B., Hartley C., Buchan A., et al. The effect of lithium chloride on the replication of herpes simplex virus. *Med. Microbiol. Immunol.* 1980;168:258–265. doi: 10.1007/BF02121762.
46. Rybakowski J.K., Amsterdam J.D. Lithium prophylaxis and recurrent labial herpes infections. *Lithium.* 1991;2:43–47.
47. Nowak J.K., Walkowiak J. Lithium and coronaviral infections. A scoping review. *F1000Research.* 2020;9:93. doi: 10.12688/f1000research.22299.2.
48. Murru A., Manchia M., Hajek T., et al. Lithium’s antiviral effects: A potential drug for COVID-19 disease? *Int. J. Bipolar Disord.* 2020;8:21. doi: 10.1186/s40345-020-00191-4.
49. De Picker L.J., Leboyer M., Geddes J.R., et al. Association between serum lithium level and incidence of COVID-19 infection. *Br. J. Psychiatry.* 2022;221:425–427. doi: 10.1192/bjp.2022.42.
50. Wen J, Sawmiller D, Wheeldon B, Tan J. A Review for Lithium: Pharmacokinetics, Drug Design, and Toxicity. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2019;18(10):769-778. doi: 10.2174/1871527318666191114095249. PMID: 31724518.
51. Gitlin M. Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies. *Int J Bipolar Disord.* 2016 Dec;4(1):27. doi: 10.1186/s40345-016-0068-y. Epub 2016 Dec 17. PMID: 27900734; PMCID: PMC5164879.

52. Ferensztajn-Rochowiak E, Rybakowski JK. Long-Term Lithium Therapy: Side Effects and Interactions. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023 Jan 3;16(1):74. doi: 10.3390/ph16010074. PMID: 36678571; PMCID: PMC9867198.

53. Baird-Gunning J, Lea-Henry T, Hoegberg LCG, et al. Lithium Poisoning. *J Intensive Care Med*. 2017 May;32(4):249-263. doi: 10.1177/0885066616651582. Epub 2016 Aug 11. PMID: 27516079.

Autorskie Wkłady

Dochodzenie, BD; Pisanie — recenzja i edycja, BD, KG, WZ, PZ, ML, KI, ML, MZ, KH i DA; Nadzór, KG, ML i DA. Wszyscy autorzy przeczytali i zgodzili się na opublikowaną wersję manuskryptu.

Finansowanie

Autorzy deklarują brak zewnętrznego finansowania.

Oświadczenie instytucjonalnej komisji rewizyjnej

Nie dotyczy.

Oświadczenie o świadomej zgodzie

Nie dotyczy.

Oświadczenie o dostępności danych

Nie dotyczy.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.