

Book review: *Lithium – the amazing drug in psychiatry* by Janusz Rybakowski, published by: Wydawnictwo Termedia 2019

Omówienie książki Janusza Rybakowskiego pt. *Lit – niezwykły lek w psychiatrii*, Wydawnictwo Termedia 2019

Jan Jaracz

Lithium was one of the very first medications to be applied in the therapy of mental disorders as far back as 70 years ago. Since then, there have been alternating periods of intensified or decreased interest in this medication. Until recently, it seemed that valproates as well as atypical antipsychotics, which fulfil the criteria of “mood stabilisers,” would eventually replace lithium altogether. Analyses of therapeutic patterns in the bipolar disorder (BD) carried out in numerous countries reveal that, taking into consideration the potential therapeutic benefits, in some patients lithium salts are not sufficiently applied. Also in Poland, in contradiction to the

developed standards of BD treatment, many psychiatrists believe that lithium is a toxic medication and they avoid it. However, in recent years some research studies have been published which reveal that it is probably the most effective medication that can be used in the prevention of BD. Thanks to this research lithium has regained its place in the mental disorders’ therapy and has been promoted to become the “gold standard” in the pharmacotherapy of the BD disorder.

The publication of the book written by Professor Janusz Rybakowski, *Lithium – amazing drug in psychiatry*, may contribute to psychiatrists’ deeper insight into the therapeutic potentials resulting from administration of lithium in BD. The scientific output of professor Rybakowski covers around 150 papers devoted to various aspects of lithium therapy. This positions the Author among the world scientific leaders dealing with this subject. To give the well deserved credit for achievements in this field, the International Society of Bipolar Disorder granted Prof. Rybakowski during a 2018 conference in Mexico City with the award of Mogens Schou. The respect the Author enjoys in his field is therefore a guarantee that what he provides is a study of the highest standards which constitutes a summary of the scientific knowledge gathered during the 70 years in which lithium has been applied.

The book starts with chapters devoted to the history of lithium. One plot concerns the significance of this chemical element in the history of the universe, since lithium, apart from hydrogen and helium, was one of



Received 12.12.2019
Accepted 12.12.2019

AFFILIATION / AFILIACJA

Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny
w Poznaniu

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Jan Jaracz

Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny
w Poznaniu

ul. Szpitalna 27/33, 60-572, Poznań, Poland

email: jjjaracz@gmail.com

the first elements to appear 14 million years ago after the so called “Big Bang”. The second plot covers the history of lithium application in medicine. First attempts to use lithium in the therapy of depression resulted from the concept put forward by a Danish physician Carl Lange who believed that this disorder was caused by the excessive amount of uric acid in the brain. Since the lithium salt is the best soluble urate, its administration could facilitate the “washing out” of urates from the brain. On the other hand, the pioneer in administering lithium in the therapy of mania is the Australian psychiatrist John Cade who, having first attributed to lithium only the effect on solubility of urates in the body, for the first time used lithium in the therapy of mania basing his decision on an erroneous premise. Eventually, he drew the conclusion that lithium itself may have a psychotropic effect. Another scientist who devoted most of this professional career to the use of lithium was the Danish physicist Mogens Schou. The results of his studies published in more than 500 papers gave grounds to the strong position of lithium in the therapy of affective disorders.

Chapter 5 deals with the history of the concept of affective disorders since Hippocrates, who described the state of melancholy, which corresponds to the present diagnostic criteria of a depression episode, as well as Aretaeus of Cappadocia, who in the first century A.D. described a course of a disease with alternating states of decreased and increased mood, up to present-day concepts of diagnostic criteria of recurring depression and bipolar disorder. This part of the book shows in an interesting way the changes in the perception of disorders which have probably accompanied humankind from its early days.

The following chapter describes medications which are used today in the treatment of uni- and bipolar disorders, concentrating attention on mood stabilisers to which the authors refers as the 1st generation drugs (lithium, carbamazepine, valproates) and 2nd generation drugs, such as aripiprazole, quetiapine, olanzapine and the anticonvulsant lamotrigine.

Next, chapter 7 concentrates on the biological mechanisms of lithium action, including its effect on intracellular signalling processes, in particular the phosphatidylinositol system and its inhibitory effect on glycogen synthase kinase-3 beta (GSK-3 β). In this fragment, we get the insight into the development of these concepts and scientists who contributed to broadening the knowledge in this subject: Michael Berridge, Robert Belmaker and Peter Klein, and Douglas Melton. The next part of this chapter presents, on the one hand, the effect of lithium on the expression of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as well as on neurotransmission systems, and on the other, it shows the purinergic concept of affective disorders.

The subsequent chapters of the book provide significant information regarding the application of lithium

in the therapy of mania, depression and its significance in prevention of affective disorders relapses. The first placebo-controlled trial to reveal lithium’s preventive properties in BD was published at the beginning of 1970s. Also Polish psychiatrists contributed considerably in this field. Simultaneously, the magazine *Psychiatria Polska (Polish Psychiatry)* published research papers from the Warsaw centre and the Psychiatry Clinic in Poznań which confirmed lithium’s beneficial properties in the prevention of this disorder. Further in the book, the rules of chronic preventive lithium therapy are presented, while Chapter 10 is dedicated to the attempts to identify factors which could anticipate the effectiveness of lithium in BD. Since a very good response to lithium prevention can be observed in 30% of the so-called excellent lithium responders, it became scientifically crucial to define clinical features which would possess predictive properties of a good therapeutic response. The carried-out studies revealed that the mania-depression-remission sequence, late onset of the disease and the absence of rapid cycling may foreshadow a good preventive effect. As a side note, it is interesting why no Polish equivalent of the term “excellent lithium responders” have been coined so far. Further in the book, lithium adverse effects are discussed together with its effect on the functions of kidneys, thyroid gland and parathyroid glands. This information is of special importance to physcists, since the awareness of potential side effects allows to increase safety in chronic administration of lithium. Hopefully, having learned all this information, psychiatrists who are sceptic towards lithium therapy will verify their attitudes.

Chapter 14 of the book is concentrated on other mood stabilisers of the first (carbamazepine, valproates) and the second generation (atypical antipsychotics and lamotrigine). The discussion provides their pharmacological properties, possible interactions with other medications as well as benefits resulting from the combination of two medications. As the study results reveal, a polytherapy, combining two or three mood stabilisers, is a frequent practice. Taking into consideration multi-dimensional neurobiological conditionings of BD, a polytherapy with mood stabilisers may be rationally justified, similarly to the treatment of arterial hypertension and many other diseases. According to some reports, a combined therapy may prolong remission periods or it prevents relapses completely. Information included in this part of the book is surely very helpful in optimising the BD treatment.

Equally significant information in terms of everyday practice is to be found in chapters concentrating on lithium therapy in pregnancy. It is an important clinical issue since in BD women, who become pregnant, it is connected with a greater risk of relapses, especially if previously administered lithium was discontinued due to pregnancy. The content of this chapter illustrates difficult decisions that psychiatrists face while treating pregnant BD women. The study on the risk of developmental malformations

in children whose mothers used lithium in pregnancy shows a slightly increased risk of such lesions; however, as compared to valproates and carbamazepine, the risk is considerably lower and in the author's opinion lithium may be considered the first choice medication in such cases. An interesting property of lithium, which is extensively discussed in the following part of the book, is prevention from suicidal behaviours in patients suffering from affective disorders. As compared to other mood stabilisers, it is more effective.

The consecutive chapters of the book present extra-psychiatric applications of lithium. This refers to the antiviral action against herpes and a stimulating effect on white cell production, as well as inflammatory processes which probably play a role in BD pathogenesis. Further, interrelated chapters focus on the effect of lithium on cognitive functions and its neuroprotective action, which is suggested by the fact that the volume of hippocampus increases in MRI in patients who are treated with this element. As a consequence, there is a growing amount of data revealing that adequate concentrations of lithium contained in potable water may prevent dementia both at the degenerative and vasogenic levels. It may soon appear that lithium is also a unique medication in neurology. One of the last chapters of the book presents interesting

information on famous scientists and artists who were treated with lithium due to BD and who wrote books in which they described their experiences with this disorder and lithium therapy. In the final chapter, the author describes his most important professional achievements related to the study on lithium, both in scientific terms and in clinical practice.

I read the book written by Professor Janusz Rybakowski with great interest and found in it a great amount of information I had not been aware of before. The book shows that for many BD patients lithium is the most effective therapeutic solution available today. Therefore, psychiatrists should, leaving their biases aside, offer this therapy to their patients. The biases result from the fact that lithium treatment is not an easy task and requires a lot of knowledge regarding the rules of treatment from both the doctor and the patient in order for the therapy to be effective and safe. Therefore, this book should be recommended to all psychiatrists because the beneficial effects of lithium may become a source of professional satisfaction and success in their daily practise. Surely, the book, or at least some of its chapters, will also be of interest to BD patients themselves, for whom it can constitute one of the inspiring elements of psychoeducation. ■

W historii psychofarmakologii lit jest jednym z pierwszych leków, które zastosowano w leczeniu zaburzeń psychicznych około 70 lat temu. Od tego czasu można zaobserwować okresy wzmożonego i mniejszego zainteresowania tym lekiem. Do niedawna wydawało się, że walproiniany oraz atypowe leki przeciwpsychotyczne spełniające kryteria „leków normotymicznych” zastąpią lit. Z analizy wzorców leczenia choroby afektywnej dwubiegunowej (CHAD) przeprowadzonej w różnych krajach wynika, że biorąc pod uwagę potencjalne korzyści terapeutyczne, u niektórych chorych sole litu są zbyt rzadko stosowane. Także w Polsce, wbrew opracowanym standardom leczenia CHAD, wielu psychiatrów uważa lit za lek toksyczny i unika jego stosowania. Jednak w ostatnich latach zaprezentowano wyniki kilku badań, z których wynika, że jest to prawdopodobnie najskuteczniejszy lek stosowany w profilaktyce CHAD. W ten sposób przywrócono właściwą pozycję tego leku, który awansował do rangi „złotego standardu” w farmakoterapii tej choroby.

Wydanie książki prof. dr. hab. Janusza Rybakowskiego pt. *Lit-niezwyczajny lek w psychiatrii może się przyczynić do dokładniejszego poznania przez lekarzy psychiatrów możliwości terapeutycznych, jakie niesie za sobą zastosowanie litu w CHAD*. Dorobek naukowy prof. Rybakowskiego obejmuje około 150 prac poświęconych różnym aspektom zastosowania litu. Pozycjonuje to Autora

w ścisłej światowej czołówce uczonych zajmujących się tą problematyką. W dowód zasług na tym polu podczas konferencji International Society of Bipolar disorder w Mexico City w 2018 roku prof. Janusz Rybakowski otrzymał nagrodę im. Mogensa Schou. Autorytet Autora jest zatem gwarancją, że otrzymujemy opracowanie na najwyższym poziomie, stanowiące podsumowanie wiedzy zgromadzonej w ciągu 70 lat stosowania litu.

Podręcznik rozpoczyna rozdziały poświęcone historii litu. Jeden wątek to znaczenie pierwiastka w historii wszechświata. Lit był bowiem obok wodoru i helu jednym z pierwszych pierwiastków, jakie pojawiły się 14 milionów lat temu po tzw. Wielkim Wybuchu. Wątek drugi to historia stosowania litu w medycynie. Pierwsze próby użycia litu w leczeniu depresji wynikały z koncepcji zaproponowanej przez duńskiego lekarza Carla Lange, który uważał, że jest to choroba spowodowana nadmiarem kwasu moczowego w mózgu. Ponieważ sól moczanowa litu jest najlepiej rozpuszczalnym moczanem, jego stosowanie miałoby sprzyjać „wypłukiwaniu” moczanów z mózgu. Pionierem stosowania litu w leczeniu manii jest natomiast australijski psychiatra John Cade, który przypisując mu początkowo jedynie wpływ na rozpuszczalność moczanu w organizmie, na podstawie tej niesłusznej przesłanki zastosował po raz pierwszy lit w leczeniu manii. W końcu doszedł on do wniosku, że sam pierwiastek litu może

mieć działanie psychotropowe. Kolejnym uczonym, który większość swej aktywności zawodowej poświęcił zastosowaniu litu, był duński lekarz Mogens Schou. Wyniki prowadzonych przez niego badań opublikowanych w ponad 500 pracach dały podstawy do ugruntowania pozycji litu w leczeniu chorób afektywnych.

Rozdział 5 poświęcony jest historii koncepcji chorób afektywnych od Hipokratesa, który opisał stan melancholii odpowiadający współczesnym kryteriom diagnostycznym epizodu depresji i Aretajosa z Kapadocji, który w I wieku naszej ery opisał przebieg choroby z naprzemiennymi stanami obniżonego i wzmoczonego nastroju, do współczesnych koncepcji kryteriów diagnostycznych nawracającej depresji i choroby afektywnej dwubiegunowej. Ta część książki pokazuje w interesujący sposób, jak zmieniało się spostrzeganie chorób, które prawdopodobnie w niezmienionej postaci towarzyszą ludzkości od początku jej dziejów.

W kolejnym rozdziale opisane zostały leki, które są obecnie stosowane w leczeniu choroby afektywnej jedno- i dwubiegunowej, koncentrując uwagę na lekach normotymicznych, które proponuje określać jako leki pierwszej generacji (lit, karbamazepina, walproinian), oraz drugiej generacji, do których zalicza m.in. aripiprazol, kwetiapinę, olanzapinę oraz lek przeciwpadaczkowy lamotryginę.

Następny rozdział (siódmy) poświęcony jest mechanizmom biologicznym działania litu, w tym jego znaczeniu dla procesów sygnalizacji wewnątrzkomórkowej, zwłaszcza układu fosfatydyloinozytoli, oraz hamującemu wpływowi na kinazę syntazy glikogenu-3-beta (GSK-3 β). Poznajemy tu rozwój tych koncepcji oraz postaci uczonych, dzięki którym wiedza na ten temat się rozwijała: Michaela Berridge, Roberta Belmakera oraz Petera Kleina i Douglasa Meltona. W dalszej części rozdziału przedstawiony został wpływ litu na ekspresję czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego (BDNF, *brain-derived neurotrophic factor*) oraz na układy neuroprzekaznikowe, a także koncepcja purynergiczna chorób afektywnych.

W kolejnych rozdziałach znajdujemy ważne informacje na temat zastosowania litu w leczeniu manii, depresji oraz jego znaczenia w profilaktyce nawrotów chorób afektywnych. Pierwsze badania kontrolowane z użyciem placebo, które wykazały działanie profilaktyczne litu w CHAD zostały opublikowane na początku lat 70. XX wieku. Istotny wkład na tym polu mieli także psychiatrzy polscy. W tym czasie, na łamach *Psychiatrii Polskiej* ukazały się prace z ośrodka warszawskiego oraz Kliniki Psychiatrii w Poznaniu potwierdzające korzystne właściwości litu w profilaktyce tej choroby. W dalszej części omówione zostały zasady przewlekłego leczenia profilaktycznego litem. Rozdział 10 poświęcony został natomiast próbom zidentyfikowania czynników pozwalających na przewidywanie skuteczności litu w CHAD. Ponieważ bardzo dobry efekt profilaktyki litem uzyskuje

się u 30% chorych zwanych w języku angielskim *excellent lithium responders*, to ważnym problemem badawczym stało się określenie cech klinicznych, które posiadałyby właściwości predykcyjne dobrej odpowiedzi terapeutycznej. Prowadzone badania wykazywały, że sekwencja epizodów mania–depresja–remisja, późny początek choroby oraz niewystępowanie szybkiej zmiany faz może zapowiadać dobry efekt profilaktyczny. Na marginesie ciekawe jest, dlaczego – jak dotąd – nie zaproponowano polskiego odpowiednika określenia *excellent lithium responders*. Następnie omówione zostały działania niepożądane litu oraz jego wpływ na funkcje nerek, gruczołu tarczowego oraz przytarczyc. Są to bardzo ważne informacje dla lekarzy, bo świadomość znaczenia potencjalnych skutków ubocznych, pozwala na zwiększenie bezpieczeństwa stosowania przewlekłego litu. Można mieć nadzieję, że po zapoznaniu się z nimi psychiatrzy sceptycznie nastawieni do leczenia litem zweryfikują swoje nastawienie.

Rozdział 14 książki poświęcony jest innym lekom normotymicznym pierwszej (karmazepina, walproinian) oraz drugiej generacji (atypowe leki przeciwpsychotyczne i lamotrygina). Omówione tu zostały ich właściwości farmakologiczne, możliwe interakcje z innymi lekami oraz korzyści wynikające ze skojarzonego stosowania dwóch leków. Jak wskazują wyniki badań, politerapia z zastosowaniem dwóch, a nawet trzech leków normotymicznych jest częstą praktyką. Biorąc pod uwagę wielopoziomowe uwarunkowania neurobiologiczne CHAD, politerapia lekami normotymicznymi może mieć racjonalne uzasadnienie, podobnie jak w leczeniu nadciśnienia tętniczego oraz wielu innych chorób. Według niektórych doniesień leczenie skojarzone może wydłużać okresy remisji lub całkowicie zapobiega nawrotom. Wiadomości zawarte w tej części książki z pewnością są bardzo przydatne przy optymalizowaniu leczenia CHAD.

Równie ważne w codziennej praktyce informacje znajdujemy w rozdziałach poświęconych stosowaniu litu w ciąży. Jest to istotny problem kliniczny, ponieważ u kobiet z CHAD zajście w ciążę wiąże się z większym ryzykiem nawrotów, szczególnie jeżeli z tego powodu odstawiono zastosowany wcześniej lit. Treść tego rozdziału ilustruje trudne decyzje, na jakie napotykają psychiatrzy leczący kobiety w ciąży chorujące na CHAD. Badania ryzyka wad rozwojowych u dzieci, których matki w okresie ciąży stosowały lit wskazują na nieznacznie zwiększone ryzyko takich zmian, jednak w porównaniu z walproinianami i karbamazepiną ryzyko to jest istotnie mniejsze i lit zdaniem Autora może być w tym przypadku uznawany za lek pierwszego wyboru. Interesującą właściwością litu obszernie omówioną w dalszej części jest zapobieganie zachowaniom samobójczym u chorych z zaburzeniami afektywnymi. W porównaniu z innymi lekami normotymicznymi jest ono bardziej efektywne.

W dalszych rozdziałach przedstawione zostały pozapsychiatryczne zastosowania litu. Dotyczy to działania

przeciwwirusowego w przypadku wirusa opryszczki oraz wpływu stymulującego na produkcję krwinek białych, a także procesy zapalne, które prawdopodobnie odgrywają rolę w patogenezie CHAD. Kolejne powiązane ze sobą rozdziały dotyczą wpływu litu na funkcje poznawcze, a także jego działania neuroprotekcyjnego, na co wskazuje fakt zwiększenia objętości hipokampa w badaniu rezonansu magnetycznego u chorych leczonych tym pierwiastkiem. Konsekwencją tego jest rosnąca liczba danych wskazujących, że lit zawarty w wodzie pitnej w odpowiednich stężeniach może zapobiegać występowaniu otępienia tak na podłożu zwyrodnieniowym, jak i naczyniopochodnym. Być może, z tego powodu okaże się wkrótce, że lit jest także niezwykle ciekawym lekiem w neurologii. Jeden z ostatnich rozdziałów przedstawia interesujące informacje na temat znanych uczonych i artystów, którzy z powodu CHAD leczyli się litem, oraz książki ich autorstwa, w których opisali swe doświadczenia z tą chorobą oraz z leczeniem litem. W ostatnim rozdziale Autor opisuje najważniejsze

własne osiągnięcia zawodowe związane z badaniami nad litem, zarówno w znaczeniu naukowym, jak i praktyce klinicznej.

Książkę prof. Janusza Rybakowskiego przeczytałem z dużym zainteresowaniem, znajdując w niej także sporo danych, o których wcześniej nie wiedziałem. Lektura tego opracowania pokazuje, że lit dla wielu chorych na CHAD jest najskuteczniejszym z możliwych rozwiązań terapeutycznych. Z tego powodu psychiatrzy powinni, nie kierując się uprzedzeniami, zaproponować chorym tę możliwość leczenia. Uprzedzenia te wynikają z faktu, że leczenie litem nie jest sztuką łatwą i wymaga od lekarza, a także od pacjenta wiedzy na temat zasad leczenia, tak aby było ono skuteczne i bezpieczne. Opracowanie to można polecić wszystkim psychiatrom, ponieważ korzystne efekty litu mogą być dla nich źródłem satysfakcji zawodowej. Z pewnością książka ta, a przynajmniej niektóre jej rozdziały, będzie także ciekawą lekturą dla pacjentów z CHAD, dla których może być ona jednym z elementów psychoedukacji.

Conflict of interest and financial support was not declared. / No conflict of interest or funding has been reported.

The work described in this paper has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments

involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.