

**Praca pogładowa***Review*

SEBASTIAN KLIWICKI, JANUSZ RYBAKOWSKI

**Czterdzieści sześć lat soli litu w profilaktyce nawrotów choroby afektywnej dwubiegunowej***Fourty six years of lithium in prevention of recurrences of bipolar affective illness*

Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

**STRESZCZENIE**

Lit został wprowadzony do nowoczesnego leczenia psychiatrycznego w roku 1949, natomiast w roku 1963 pojawiła się pierwsza praca wskazująca na profilaktyczne działanie tego jonu, zapobiegające nawrotom chorób afektywnych. W okresie minionych 46 lat działanie to zostało potwierdzone w licznych kontrolowanych badaniach i meta-analizach, a lit stał się prototypem leku normotymicznego (*mood-stabilizing drug*). W odniesieniu do litu najlepiej wśród leków normotymicznych udokumentowana została jego własność dotycząca zapobiegania zachowaniom samobójczym. Neurobiologiczne mechanizmy działania normotymicznego litu obejmują m.in. wpływ na transport przez błony komórkowe, działanie na neuroprzekaźniki mózgowo i sygnalizację wewnątrzkomórkową oraz efekt neuroprotektynny. Około 1/3 pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową, otrzymujących lit w postaci monoterapii, stanowią osoby o znakomitym działaniu profilaktycznym tego jonu tzw. *excellent lithium responders*. Osoby te charakteryzują się najbardziej klasycznym obrazem i przebiegiem klinicznym choroby. Określenie jakości profilaktycznego efektu litu używane jest jako fenotyp do badań genetyczno-molekularnych. W roku 2007 powstało międzynarodowe Consortium on Lithium Genetics (ConLiGen), którego zadaniem ma być wykonanie badania typu GWAS (*genome-wide association study*) u około 2000 pacjentów otrzymujących profilaktycznie lit. Sole litu, walproinian i karbamazepina zostały wprowadzone do leczenia i profilaktyki choroby afektywnej dwubiegunowej w latach 1960-1980 i można je uznać za leki normotymiczne I generacji. Od połowy lat 90-tych dokumentowane jest działanie normotymiczne atypowych leków neuroleptycznych (klozapina, olanzapina, kwetiapina, aripiprazol) oraz nowego leku przeciwpadaczkowego, lamotryginy, które można uznać za leki normotymiczne II generacji.

**SUMMARY**

Lithium was introduced into contemporary psychiatric therapy in 1949, whereas in 1963 the first article appeared pointing to a prophylactic effect of this ion, preventing the recurrences of affective episodes. In 46 years which have passed, this effect has been confirmed in numerous controlled studies and meta-analyses, and lithium has become a prototype of mood-stabilizing drugs. As for lithium, the property of prevention of suicidal behaviors has been best documented among mood-stabilizing drugs. Neurobiological mechanisms of lithium mood-stabilizing action include, among others, the effect on transmembrane transport, on brain neurotransmitters and intracellular signaling as well as neuroprotective effect. About 1/3 of patients with bipolar affective illness receiving lithium monotherapy experience excellent prophylactic effect (*excellent lithium responders*). These patients are characterized by the most classical picture and course of the illness. The quality of lithium prophylactic effect has been used as a phenotype for molecular-genetic studies. In 2007, the International Consortium on Lithium Genetics (ConLiGen) has been founded for performing the GWAS (*genome-wide association study*) in about 2000 of patients receiving lithium prophylaxis. Lithium salts, valproates and carbamazepine were introduced for the treatment and prophylaxis of bipolar affective illness in 1960-1980s and may be regarded as mood-stabilizing drugs of first generation. Since mid-1990s mood-stabilizing properties have been documented for atypical neuroleptic drugs (clozapine, olanzapine, quetiapine, aripiprazole) and for new antiepileptic drug, lamotrigine. These drugs can be classified as mood-stabilizing drugs of second generation.

**Słowa kluczowe:** lit, choroba afektywna dwubiegunowa, zapobieganie nawrotom, działanie przeciwsamobójcze, *excellent lithium responders*, Consortium on Lithium Genetics, leki normotymiczne I i II generacji

**Key words:** lithium, bipolar affective illness, prevention of recurrences, antisuicidal action, *excellent lithium responders*, Consortium on Lithium Genetics, mood-stabilizing drugs of I and II generation

## RYS HISTORYCZNY LITU (DO ROKU 1963)

W roku bieżącym mija 60. rocznica wprowadzenia soli litu do nowoczesnego leczenia psychiatrycznego. Rocznicę tę odliczamy od publikacji australijskiego psychiatry Johna Cade'a, w której po raz pierwszy opisał on terapeutyczny efekt soli litu u 10 pacjentów z epizodem maniakalnym (Cade, 1949). Od 46 lat lit znany jest natomiast jako pierwszy środek normotymiczny (*mood-normalizing*), zapobiegający nawrotom epizodów afektywnych, zwłaszcza w chorobie afektywnej dwubiegunowej. Pierwsza publikacja na ten temat, której autorem był brytyjski psychiatra Geoffrey Hartigan, ukazała się w 1963 roku (Hartigan, 1963).

Próby leczniczego zastosowania soli litu do leczenia sięgają czasów starożytnych. W II w. rzymski lekarz Soranus z Efezu (98-138 n.e.) w swoim dziele "De morbis acutis et chronicis" zalecał pacjentom chorym na melancholię picie alkalicznych wód mineralnych, w których, jak dziś wiadomo, znajduje się duża ilość jonów litu. Oczywiście Soranus nie wiedział nic na temat litu, bowiem lit jako pierwiastek został odkryty dopiero na początku XIX wieku przez szwedzkiego chemika Johanna Augusta Arfvedsona, który otrzymał węglan litu z minerału petalitu występującego na wyspie Utö (Arfvedson, 1818).

W połowie XIX wieku powstały pierwsze „metaboliczne” teorie próbujące wyjaśnić mechanizmy powstania zaburzeń psychicznych, oparte na pracach XIX-wiecznych chemików. Odkryto wówczas, że sól moczanowa litu należy do najlepiej rozpuszczalnych moczanów oraz wysunięto hipotezę, że stan manii czy depresji może wynikać z nieprawidłowości metabolizmu kwasu moczowego w tkance nerwowej, czyli stanowić swoisty rodzaj „dny” mózgu. Zwolennikiem tej teorii był duński lekarz Carl Lange, który razem ze swoim bratem Fritzem rozpoczął w Kopenhadze stosowanie soli litu w leczeniu nawracających zaburzeń nastroju. Metoda ta, wyprzedzająca o ponad 50 lat erę współczesnej psychofarmakoterapii, nie została jednak później spopularyzowana.

W drugiej połowie lat 40. australijski psychiatra John Cade ponownie podjął eksperymenty dotyczące patogenetycznej roli kwasu moczowego w stanach maniakalnych. W ich trakcie zauważył, że podanie moczanu litu zwierzętom laboratoryjnym powodowało u nich stan szczególnego uspokojenia. Stwierdził później, że podobne efekty wywoływały inne sole litu, z czego wywnioskował, że działanie farmakologiczne jest związane z jodem litu. Po przeprowadzeniu eksperymentu na sobie samym i stwierdzeniu, że zażywanie litu nie doprowadza do zatrucia, zdecydował się

na podanie litu 10 pacjentom z ostrymi i przewlekłymi stanami maniakalnymi. Spektakularny efekt terapeutyczny, jaki uzyskał, opisał w australijskim periodyku „Medical Journal of Australia” (Cade, 1949). Publikacja ta może być uznana za początek wprowadzenia litu do współczesnego leczenia psychiatrycznego, a niektórzy uważają ją jako zwiastun ery współczesnej psychofarmakoterapii, ponieważ wyprzedzała o 3 lata publikację związaną z wprowadzeniem pierwszego leku przeciw-psychotycznego, chlorpromazyny (De- lay i wsp., 1952).

Po ponad półwieczu od doświadczeń Carla i Fritza Langego ponownie duńscy badacze przyczynili się do tego, że sole litu zaczęły znajdować miejsce w psychiatrii. W roku 1952 duński psychiatra Mogens Schou po raz pierwszy zastosował lit u pacjentów w stanie maniakalnym. W roku 1954 w Danii dokonano oceny skuteczności litu u 38 pacjentów w stanie maniakalnym, stosując w celach porównawczych placebo, co w owym czasie było przedsięwzięciem nowatorskim. Znakomity efekt zaobserwowano u 1/3 pacjentów, a istotną poprawę u dalszej 1/3 z nich (Schou i wsp., 1954). Od roku 1956 zaczęto stosować długoterminową terapię litem u pacjentów z chorobą afektywną w celu zapobiegania nawrotom przyszłych epizodów afektywnych. W roku 1957 w artykule pt. „Biology and the pharmacology of lithium ion” opublikowanym w „Pharmacological Reviews” Mogens Schou podsumował całą ówczesną wiedzę dotyczącą farmakologii, biochemii i działania klinicznego litu (Schou, 1957).

## LIT W PROFILAKTYCE NAWROTÓW CHOROBY AFEKTYWNEJ

W roku 1963 brytyjski psychiatra Geoffrey Hartigan w pracy opublikowanej w British Journal of Psychiatry przedstawił swoje obserwacje dotyczące przewlekłego stosowania litu przez 3 lata u 7 pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową i u 8 z depresją nawracającą sugerując, że długoterminowe leczenie litem ma działania „profilaktyczne”, a więc zapobiega nawrotom chorób afektywnych (Hartigan 1963). Wśród badanych przez niego chorych po 6 pacjentów z obu grup nie miało nawrotów w trakcie leczenia litem. Rok później podobne obserwacje opisał duński psychiatra Paul Christian Baastrup, obserwując 88 pacjentów z psychozą maniakalno-depresyjną o częstych epizodach choroby, leczonych w szpitalu psychiatrycznym w Glostrup (Baastrup, 1964). Kilka lat później wspólnie z Mogensem Schou, przy obserwacji trwającej średnio 6 lat, wykazał statystycznie istotne zmniejszanie się częstotliwości epizodów choroby

w czasie leczenia, a ponadto, w przypadku występowania faz chorobowych nasilenie ich było zdecydowanie mniejsze niż przed leczeniem. Nie obserwowano natomiast zależności efektu terapeutycznego ani od wieku osób leczonych, ani od czasu trwania choroby, ani od rodzaju powtarzających się faz chorobowych. (Baastrup i Schou, 1967).

W latach 1970-1973 opublikowano wyniki 8 kontrolowanych badań z zastosowaniem placebo, wykonanych w Wielkiej Brytanii, Danii oraz Stanach Zjednoczonych. Porównywano przebieg choroby w grupie osób, którym zamiast litu podawano placebo, z grupą kontynuującą leczenie litem. Jako nawrót choroby definiowano taki stan pacjenta, który wymagał hospitalizacji chorego lub podawania dodatkowych leków przeciwdepresyjnych, czy przeciwmaniakalnych. Analiza tych badań, obejmujących niemal 800 pacjentów wykazała, że w grupie osób kontynuujących terapię litem nawroty choroby były rzadsze (średnio u 30% chorych) niż w grupie z placebo (średnio u 70% chorych) (Schou i Thompson, 1976).

W „Psychiatrii Polskiej” w roku 1971 ukazał się artykuł psychiatrów z ośrodka warszawskiego, którzy stosowali węglan litu od roku 1967 u pacjentów Szpitala Nowowiejskiego oraz pacjentów Przyklinicznej Przychodni Zdrowia Psychicznego w Warszawie. Przyjęto zasadę wprowadzania litu u pacjentów w remisji. Lek podawano systematycznie, bez względu na charakter kolejnej fazy i w razie konieczności kojarzono z lekami przeciwdepresyjnymi lub przeciwmaniakalnymi. W trakcie leczenia kontrolowano poziom elektrolitów, a od stycznia 1970 r., dzięki odpowiedniej aparaturze, także poziom litu we krwi. Badania te dotyczyły 18 pacjentów, którym podawano lit w dawce od 500 do 1250 mg/dobę, tak by uzyskać poziom około 0,6 mmol/l w surowicy krwi. 4 osoby z tej grupy zrezygnowały z leczenia. U wszystkich pacjentów przebieg choroby przed podaniem litu charakteryzował się częstymi nawrotami, a także częstymi hospitalizacjami. Okres podawania węglanu litu wynosił od 2 do 42 miesięcy. Analiza przebiegu choroby po wprowadzeniu węglanu litu potwierdziła doniesienia zagranicznych badaczy, że lek ten przyczynia się do zmniejszenia częstości nawrotów choroby, a także skraca je (Krzyżowski i wsp., 1971).

W latach 70. w wielu ośrodkach w Polsce rozpoczęto stosowanie litu w celach profilaktycznych, przy monitorowaniu stężenia tego jonu w surowicy krwi. Wiodącymi ośrodkami w tym zakresie były II Klinika Psychiatryczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii, kierowana przez prof. Stanisława Pużyńskiego, Klinika Psychiatryczna w Krakowie, gdzie leczeniem litem kierowała doc. Lidia Broszkiewiczowa oraz ośrodek

poznajski. W ośrodku poznajskim przeprowadzono ocenę profilaktycznego działania litu w grupie 61 pacjentów, u których stosowano lit przez okres średnio 5 lat. W okresie 2 lat przed rozpoczęciem leczenia profilaktycznego u pacjentów tych występowały co najmniej 2 epizody choroby. Dla oceny skuteczności działania litu zastosowano metodę tzw. zwierciadlanego odbicia (ang. *mirror image*), polegającą na porównaniu przebiegu choroby w okresie leczenia z analogicznym okresem przebiegu choroby przed wprowadzeniem litu. Badanie to wykazało, że w okresie leczenia litem w grupie tych 61 pacjentów liczba nawrotów zmniejszyła się o 71%, liczba hospitalizacji o 72%, a u 44% nie obserwowano w ogóle nawrotów faz afektywnych (Rybakowski i wsp., 1980).

Obok zapobiegania nawrotom epizodów afektywnych, na uwagę zasługuje możliwość działania litu powodująca zmniejszenie lub ustąpienie zachowań o charakterze samobójczym. Pierwsze obserwacje w tym zakresie pojawiły się na początku lat 70. (Barraclough i wsp., 1972). Przeciw samobójcze działanie litu znalazło potwierdzenie w licznych obserwacjach klinicznych, z których na szczególną uwagę zasługuje badanie wieloośrodkowe wykonane pod patronatem IGSLI (International Group for Study of Lithium-Treated Patients) (Mueller-Oerlinghausen i wsp., 2001). Do chwili obecnej lit jest jedynym lekiem normotymicznym z potwierdzonym działaniem zmniejszającym zachowania samobójcze (Tondo, 2005).

Lata 90. charakteryzują się pewnym spadkiem zainteresowania litem w związku z popularyzacją stosowania w celu profilaktyki nawrotów afektywnych leków przeciwpadaczkowych, walproinianów i karbamazepiny, a następnie wprowadzaniem atypowych leków przeciwpsychotycznych, które okazały się przydatne w terapii choroby afektywnej dwubiegunowej, a wiele z nich spełniało kryteria leków normotymicznych. Wysuwano również zastrzeżenia co do poprawności metodologicznej badań z lat 70., w których stwierdzano profilaktyczne działanie litu, sugerując, że w badaniach wykonanych w latach późniejszych skuteczność litu była gorsza (Moncrieff). W badaniu przeprowadzonym przez ośrodek poznajski nie wykazano jednak różnic w skuteczności profilaktycznej litu (obserwacja 10-letnia) między pacjentami, którzy rozpoczęli profilaktykę litem w latach 70. i 80. (Rybakowski i wsp., 2001).

Pięć lat temu ukazała się meta-analiza długotrwałej skuteczności litu w chorobie afektywnej dwubiegunowej, wykonana przez Geddesa i wsp. (2004). Do analizy włączono pięć badań randomizowanych, kontrolowanych podawaniem placebo obejmujących

770 pacjentów. Wykazano w nich, że lit był znacząco bardziej efektywny niż placebo w zapobieganiu występowania nawrotów obu biegunów choroby afektywnej dwubiegunowej (względne ryzyko RR = 0.65). Działanie profilaktyczne litu było istotnie silniejsze w odniesieniu do nawrotów manii (RR = 0.62), niż do nawrotów depresji (RR = 0.72).

Ostatnio Nivoli i wsp. (2010) dokonali analizy badań długoterminowych trwających co najmniej 6 miesięcy, obejmujących 1561 pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową typu I i II, w których porównywano lit zarówno z placebo, jak i z innymi środkami wykazującymi działanie normotymiczne (walproinian, lamotrygina i olanzapina). Potwierdzono znaczące działanie profilaktyczne litu zapobiegające nawrotom epizodów maniakalnych i nieco słabsze w odniesieniu do epizodów depresyjnych. Skuteczność profilaktyczna litu była podobna do skuteczności walproinianów. W odniesieniu do profilaktyki epizodów depresji skuteczność litu była nieco słabsza niż lamotryginy, a w odniesieniu do mieszanych epizodów maniakalnych nieco słabsza niż olanzapiny.

Od połowy lat 70. podejmuje się próby wyjaśnienia mechanizmów profilaktycznego działania litu. Wykazano, że lit wpływa na transport przez błony komórkowe stymulując m.in. aktywność adenozyntrifosfatazy sodowo-potasowej (ATP-azy) i wywierając działanie stabilizujące poziom sodu wewnątrzkomórkowego. W zakresie działania na neuroprzebieżność, najbardziej istotny jest wpływ litu na układ serotonergiczny i dopaminergiczny, jak również na przebieżność noradrenergiczne i glutaminergiczne. Szczególnie znaczącą rolę przypisuje się działaniu litu na układ „drugich” przebieżników, zwłaszcza na układ fosfotydyloinozytoli (PI), jak również na układ cyklicznego adenozyntriofosforanu (cAMP). W ostatnich latach zwraca się uwagę na działanie neuroprotektoryjne litu, takie jak aktywacja czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego (BDNF), zwiększanie stężenia białka bcl-2 oraz hamowanie kinazy syntazy glikogenowej (GSK-3 beta) (Permoda Osip i Rybakowski, 2009).

## EXCELLENT LITHIUM RESPONDERS

Wieloletnie badania skuteczności profilaktycznego działania litu pozwoliły na wyodrębnienie grupy pacjentów, u których podawanie litu całkowicie zmieniło ich życie. Kanadyjski psychiatra Paul Grof, nazwał tę grupę „excellent lithium responders”. W jej skład wchodzi pacjenci, u których przez cały okres stosowania litu jako monoterapii (10 lat i dłużej) nie

występowały nawroty choroby. Grupa ta stanowi ok. 1/3 wszystkich chorych leczonych litem (Grof, 1999). Badanie przeprowadzone w ośrodku poznańskim, porównujące grupy osób, u których rozpoczęto kurację litem w latach 70. oraz w latach 80. (w każdej grupie było po 79 chorych, których obserwowano przez 10 lat) wykazało, że w obu grupach odsetek osób „excellent lithium responders” był podobny i wynosił odpowiednio 34 i 32% (Rybakowski i wsp., 2001).

Obserwacje grupy „excellent lithium responders” pozwoliły na jej bardziej szczegółową charakterystykę kliniczną. Wg opinii Paula Grofa osoby takie charakteryzują się klasycznym przebiegiem choroby, nawiązującym do opisów Emila Kraepelina „manisch-depressives Irresein”. Cechuje ich epizodyczny przebieg choroby z pełną remisją między epizodami i obciążenie rodzinne chorobą afektywną dwubiegunową. U osób tych rzadko współistnieją zaburzenia lękowe i uzależnienia. W badaniach własnych wykazaliśmy, że „excellent lithium responders” nawet po wielu latach terapii litem osiągają w badaniach neuropsychologicznych wyniki podobne jak osoby zdrowe (Rybakowski i wsp., 2009; Suwalska i wsp., 2009). W ostatnim badaniu wykazaliśmy również, że u takich osób stężenie w surowicy czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego (BDNF), uważanego jako markera choroby afektywnej, nie różni się od wartości osób zdrowych (Suwalska i wsp., 2010).

Jakość profilaktycznego efektu litu, zwłaszcza w kontekście „excellent lithium responders”, może być uważana jako endofenotyp kliniczny choroby afektywnej dwubiegunowej i znaleźć zastosowanie w badaniach genetyczno-molekularnych. Badania w tym zakresie wykonywane w Poznaniu wykazały związek między profilaktycznym efektem litu, a polimorfizmem genów BDNF, transportera serotoniny (5HTT), receptora dopaminergicznego D1 (DRD1), oraz katechol-O-metylotransferazy (COMT) (Rybakowski i wsp., 2005, 2006, 2009; Permoda-Osip i wsp., 2008). Na 21. konferencji IGSLI, która odbyła się w roku 2007 r. w Dreźnie, ośrodek poznański był jednym z inicjatorów powołania międzynarodowej grupy The Consortium on Lithium Genetics (ConLi-Gen), którego celem jest wykonanie na dużej grupie pacjentów, otrzymujących lit w celach profilaktycznych (około 2000 osób), badania typu GWAS (*genome-wide association study*) (Schulze i wsp., 2010).

## LEKI NORMOTYMICZNE I I II GENERACJI

Doniesienie Hartigana sprzed 46 laty dotyczące soli litu przyczyniło się do stopniowego wyodrębnienia nowej grupy leków psychotropowych o działaniu

normotymicznym (*mood-stabilizing drugs*), których lit był prototypem. Zaproponowana obecnie definicja leku normotymicznego obejmuje następujące kryteria: 1) działanie lecznicze jako monoterapia w epizodzie manii i/lub depresji w chorobie afektywnej dwubiegunowej; 2) działanie profilaktyczne jako monoterapia zapobiegające nawrotom manii i/lub depresji w chorobie afektywnej dwubiegunowej, wykazane w badaniu trwającym co najmniej rok; 3) nie powodowanie pogorszenia w żadnym z aspektów choroby wymienionym uprzednio (Rybakowski, 2007). Lit spełnia kryteria działania leczniczego i profilaktycznego w obu biegunach psychopatologicznych choroby afektywnej dwubiegunowej, będąc jednocześnie najstarszym lekiem normotymicznym stosowanym w psychiatrii (Bauer i Mitchner, 2005).

W rozwoju leków normotymicznych można zaobserwować dwa etapy, wyraźnie oddzielone czasowo. W pierwszym z nich, mającym miejsce w latach 1960-1980, oprócz litu wykazano własności normotymiczne takich środków, jak walproinian i karbamazepina. Te trzy leki można uznać za leki normotymiczne I generacji. Pierwsze doniesienia dotyczące przeciwmaniakalnego i profilaktycznego działania walproinianów, określane przez ich francuskich autorów jako „*thymoregulatrice*” pojawiły się na przełomie lat 1960-1970 (Lambert i wsp., 1966, 1971). Natomiast pierwszeństwo w opisanii przeciwmaniakalnego i profilaktycznego działania karbamazepiny należy przypisać badaczom japońskim (Takezaki i Hanaoka, 1971; Okuma i wsp., 1973). Ostatnio wskazano na wspólny mechanizm neurobiologiczny leków normotymicznych I generacji, związany z ich wpływem na układ fosfatydyloinozytoli (Williams i wsp., 2002). Układ ten został zidentyfikowany jako najbardziej istotny w sensie patogenetycznym w jednym z ostatnich badań genetyczno-molekularnych choroby afektywnej dwubiegunowej, stosującym metodę *genome-wide association study* (GWAS) (Baum i wsp., 2008).

Identyfikacja leków normotymicznych II generacji rozpoczęła się od połowy lat 90., kiedy to Zarate (1995) wysunął sugestię odnośnie normotymicznego działania klopazyny. W kolejnych latach udokumentowano własności normotymiczne takich atypowych leków neuroleptycznych, jak olanzapina, kwetiapina i aripiprazol. Nie ma dotąd badań trwających rok i dłużej, dotyczących profilaktycznego działania risperidonu i ziprasidonu, aczkolwiek w odniesieniu do tych leków wykazano działanie przeciwmaniakalne i potencjalizację działania leków przeciwdepresyjnych (Rybakowski, 2007, 2008).

## PODSUMOWANIE

Czterdzieści sześć lat stosowania soli litu w profilaktyce choroby afektywnej dwubiegunowej przyniosło liczne dowody na skuteczność takiej procedury terapeutycznej. W odniesieniu do 1/3 pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową otrzymujących lit istnieje możliwość całkowitego ustąpienia nawrotów choroby. Uzyskano również dowody na działanie litu zmniejszające tendencję do zachowań samobójczych, a ostatnio duże zainteresowanie budzą wykazane własności neuroprotektoryjne tego jonu. Mimo wprowadzenia innych leków I generacji i leków normotymicznych II generacji, lit pozostaje nadal lekiem pierwszego rzutu dla profilaktyki choroby afektywnej dwubiegunowej.

## PIŚMIENNICTWO

1. 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.
2. Baastrup P. The use of lithium in manic depressive psychosis. Compr Psych 1964; 5: 398-408.
3. Baastrup PC, Schou M. Lithium as a prophylactic agents. Its effect against recurrent depressions and manic-depressive psychosis. Arch Gen Psychiatry 1967; 16: 162-72.
4. Barraclough B. Suicide prevention, recurrent affective disorder and lithium. Br J Psychiatry 1972; 121: 391-392.
5. Baum AE, Akula N, Cabanero M i wsp. A genome-wide association study implicates diacylglycerol kinase eta (DGKH) and several other genes in the etiology of bipolar disorder. Mol Psychiatry 2008; 13: 197-207.
6. Berridge M, Downey C, Hanley M. Natural and developmental actions of lithium: a unifying hypothesis. Cell 1989; 59: 411-419.
7. Cade J. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. Med J Aust 1949; 2: 349-352.
8. Causemann B, Müller-Oerlinghausen B. Does lithium prevent suicides and suicide attempts? In: Birch NJ ed: Lithium: Inorganic Pharmacology and Psychiatric Use. Oxford: IRL Press, 1988. pp 23-24.
9. Delay J, Deniker P, Harl JM. Utilisation en thérapeutique psychiatrique d'une phénothiazine d'action centrale élective. Ann Méd Psychol 1952; 110: 112-117.
10. Geddes JR, Burgess S, Kawton K, Jamison K, Goodwin GM. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Psychiatry 2004; 161: 217-222.
11. Grof P. Excellent lithium responders: people whose lives have been changed by lithium prophylaxis. W: Birch NJ, Gallicchio VS, Becker RW (red.): Lithium: 50 Years of Psychopharmacology, New Perspectives in Biomedical and Clinical Research. Cheshire, Connecticut, Weidner Publishing Group 1999; 36-51.
12. Hartigan G. The use of lithium salts in affective disorders. Br J Psychiatry 1963; 109: 810-814.
13. Krzyżowski J, Skaryszewska-Sawicka J, Marcjan K. Profilaktyczne działanie soli litu w psychozach afektywnych. Psychiatr Pol 1971; 5: 283-288.
14. Lambert PA, Carraz G, Borselli S, Carbel S. Action neuropsychotrope d'un nouvel anti-épileptique: le depamide. Ann Med Psychol 1966 ; 1: 707-710.

15. Lambert PA, Borselli S, Marcou G, Bouchardy M, Cabrol G. Action thymoregulatrice a long terme de Depamide dans la psychose maniaco-depressive. *Ann Med Psychol* 1971; 2 : 442-447.
16. Nivoli AMA, Murru A, Vieta E. Lithium: still a cornerstone in the long-term treatment in bipolar disorder? *Neuropsychobiology* 2010; 61 (w druku).
17. Okuma T, Kishimoto A, Inue K. Anti-manic and prophylactic effect of carbamazepine (Tegretol) on manic depressive psychosis. *Folia Psychiatr Neurol Japn* 1973; 27: 283-297.
18. Permoda-Osip A, Rybakowski JK. Biologiczne mechanizmy działania litu w kontekście efektu normotymicznego. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2009; 25: 7-15.
19. Rybakowski JK. Two generations of mood stabilizers. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10: 709-711.
20. Rybakowski JK. Aripiprazole joins the family of second-generation mood stabilizers. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 862-863.
21. Rybakowski J, Chłopocka-Woźniak M, Kapelski Z. Ocena kliniczna skuteczności profilaktycznej długotrwałego stosowania węglanu litu u chorych z endogennymi zespołami depresyjnymi. *Psychiatr Pol.* 1980; 14: 357-61.
22. Rybakowski JK, Chłopocka-Woźniak M, Suwalska A. The prophylactic effect of long-term lithium administration in bipolar patients entering lithium treatment in the 1970s and 1980s. *Bipolar Disord* 2001; 3: 63-67.
23. Schou M. Biology and pharmacology of the lithium ion. *Pharmacol Rev* 1957; 9: 17-58.
24. 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: 250-60.
25. Schou M, Thompsen K. Lithium prophylaxis of recurrent endogenous affective disorders. W: Johnson FN. (red.). *Lithium Research and Therapy*. Academic Press, London 1976; 63-84.
26. Schulze TG, Alda M, Adli M i wsp. The International Consortium on Lithium Genetics (ConLiGen) – an initiative by the NIMH and IGSLI to study the genetic basis of response to lithium treatment. *Neuropsychobiology* 2010; 61 (w druku).
27. Takezaki H, Hanaoka M. The use of carbamazepine in the control of manic-depressive psychosis and other manic-depressive states. *Clin Psychiatry* 1971; 13: 173-183.
28. Williams RS, Cheng L, Mudge AW, Harwood AJ. A common mechanism of action for three mood-stabilizing drugs. *Nature* 2002; 417: 292-295.
29. Zarate CA. Is clozapine a mood stabilizer? *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 108-112.

---

*Adres korespondencyjny:*  
*Klinika Psychiatrii Dorosłych*  
*Uniwersytet Medyczny*  
*ul. Szpitalna 27/33*  
*60-572 Poznań*  
*tel.061-8475087, faks 061-8480392*  
*e-mail autora korespondującego: kliwicki@wp.pl*

---