Artykuł nadesłany 5 stycznia 2018 r.
Zaakceptowany 15 stycznia 2018 r.
doi.org/10.20883/amp.2018/18

Kontrowersje wokół pewnego normotymiku. Historia litu

The controversy around a mood stabilizer. The history of lithium

Karolina Kabzińska, Dominik Czajeczny
Rafał W. Wójciak[1]

Poznań

Streszczenie: Stygmat osoby z zaburzeniem psychicznym funkcjonuje we wszystkich społeczeństwach od bardzo dawna. Wczesne próby leczenia owych przypadłości różnymi specyfikami nie skutkowały poprawą funkcjonowania chorych. Dopiero rozwój psychofarmakoterapii pozwolił na stosowanie konkretnych substancji w poszczególnych zaburzeniach. Używane od połowy XX wieku związki litu pozostają wciąż standardem, do którego porównywane są wszystkie nowsze leki normotymiczne. Powszechnie stosowane są w chorobie afektywnej dwubiegunowej, działając zarówno na stany maniakalne jak i depresyjne. Wprowadzenie tego leku na rynek farmaceutyczny budziło wiele kontrowersji w środowisku naukowym. Jego wysoka skuteczność w obszarze prewencji samobójstwom oraz w zakresie profilaktyki nawrotów potwierdza efektywność leku, natomiast nie wyklucza występowania skutków ubocznych odstraszających pacjentów.

Abstract: This is a review article on the history of psychopharmacotherapy. For a very long time, persons with mental disorders have been stigmatizing in all societies. Early attempts to treat mental illness by different medications were not effective. Only the development of psychopharmacology allowed to use specific substances against particular disorders. Since the mid-20th century lithium compounds have been the psychopharmacological standard to which all new normothymic drugs are compared. Lithium compounds are used to treat bipolar affective disorder, because they are acting on both maniacal and depressive states. Placing the lithium compounds on the pharmaceutical market was controversial for scholars in the past. On the one hand, they are effective in preventing suicide and recurrences of the disease, on the other, adverse effects may deter patients.

Słowa kluczowe: historia psychofarmakologii, lit, leki normotymiczne

Keywords: history of psychopharmacology, lithium, normothymic drugs

---

[1] K. Kabzińska ORCID 0000-0001-5515-8954, D. Czajeczny ORCID 0000-0002-6311-6778, R. W. Wójciak ORCID 0000-0002-6345-1795. Katedra i Zakład Psychologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, kabzinska.ump@gmail.com

Wprowadzenie. Leki przeciw chorobom psychicznym

Leki stanowią szeroką grupę substancji mających na celu przywrócenie organizmu do stanu homeostazy bądź osiągnięcie zakładanych i przewidywanych przez lekarza specjalistę zmian w organizmie (tzw. efekt terapeutyczny). W ich skład wchodzą zarówno skomplikowane połączenia organiczne, złożone układy fizykochemiczne, zespoły biochemiczne, jak i proste związki nieorganiczne czy pojedyncze pierwiastki. Obecnie obserwuje się wzrost liczby preparatów farmaceutycznych, a także wartości światowych wydatków na leki. Jednym ze skutków takiej sytuacji jest personalizacja farmakoterapii, także w dziedzinie psychiatrii. Lekarz przepisując odpowiedni preparat ma możliwość dokładnego dopasowania medykamentu do konkretnego pacjenta i jego potrzeb[2]. Psychofarmakoterapia skoncentrowana na pacjencie może być kluczowa w przezwyciężaniu problemów związanych z przyjmowaniem leków[3]. Podejście to zapewnia budowanie zaufania między pacjentem i lekarzem, kontrole niepożądanych skutków, psychoedukację i długotrwałą profilaktykę[4]. Precyzję w przepisywaniu leków umożliwia rozwój innych dziedzin nauki jak np. biologii molekularnej, biotechnologii, genetyki czy chemii. Powstają także nowe techniki diagnostyczne, umożliwiające dokładniejsze badanie mózgów pacjentów (np. funkcjonalny rezonans magnetyczny czy pozytronowa tomografia emisyjna), a „badania neuroobrazowe są fascynującym i wiarygodnym źródłem wiedzy na temat patofizjologii zaburzeń psychicznych"[5].

Psychofarmakoterapia, obok psychoterapii oraz działań środowiskowych, jest jedną z metod leczenia schorzeń mentalnych. Badania naukowe zwracają uwagę na jej wysoką skuteczność, dostępność i stosunkowo niskie koszty (w porównaniu z psychoterapią)[6,7]. Przyjmowanie leków psychotropowych wpływa na ośrodkowy układ nerwowy, którego patologie diagnozuje się u pacjentów. Wśród nich możemy wyróżnić poszczególne grupy: leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne, leki przeciwlękowe, leki nasenne, leki prokognitywne oraz leki normotymiczne. Opisywany w pracy preparat należy do ostatniej grupy. Termin lek normotymiczny używany był w latach 1950. w innym znaczeniu niż dziś. Specjaliści nazywali tak połączenie amfetaminy i barbituranów stosowane u pacjentów neurotycznych, niestabilnych

---

[2] P. Cuijpers et al., *The Efficacy of Psychotherapy and Pharmacotherapy in Treating Depressive and Anxiety Disorders: A Meta-Analysis of Direct Comparisons*, "World Psychiatry : Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)", 2013, 12, 2, s. 137-48.

[3] M. Jakovljevic, *Person-Centred Psychopharmacotherapy: What Is It? Each Patient Is a Unique, Responsive and Responsible Subject*, "Psychiatria Danubina", 2015, 27, s. 28-33.

[4] Tamże, s. 28-33.

[5] P. J. Cowen, *Czy psychofarmakologia ma przyszłość?*, "The British Journal of Psychiatry", 2001, 198, s. 333-35.

[6] N. N. Ivanets et al., [*An increase in the efficacy of psychopharmacotherapy of late-onset depressions: combination and substitution of antidepressants*], "Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova", 2016, 116, 5, s. 43-51.

[7] M. Kolch, P. L. Plener, *Pharmacotherapy in Psychiatric Disorders of Children: Current Evidence and Trends*, "Pharmacopsychiatry", 2016, 49, 6, s. 219-25.

emocjonalnie (ale nie u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową)[8]. Natomiast sam „ojciec" litu, Schou, traktował stabilizator nastroju jako preparat działający specyficznie na proces chorobowy, a nie na symptom choroby[9]. Aktualnie są to medykamenty, które stanowią grupę substancji zróżnicowaną pod względem budowy chemicznej, mechanizmu działania, właściwości klinicznych i potencjalnego występowania skutków ubocznych. Zazwyczaj podzielone są na dwie grupy: klasyczne oraz drugiej generacji[10].

Zanim jednak współczesna medycyna doszła do punktu, w którym jest dziś, wiele społeczeństw próbowało pomagać osobom „szalonym" stosując naturalnie dostępne specyfiki[11]. Preparaty wykorzystywano najczęściej do rytuałów i obrzędów religijnych, z nadzieją, że uleczą duszę. Do takich zaliczyć można choćby zgrzyn wężowy (pochodzący z Azji, mający działanie uspokajające), dziurawiec (tzw. Ziele Świętego Jana, mający działanie uspokajające i przeciwdepresyjne)[12], czy opium (stosowane zarówno w przebiegu manii jak i melancholii)[13]. Już w starożytnej Grecji rozważano, czy „choroby duszy" można leczyć, natomiast rzymski lekarz Rufus takich terapii się podejmował[14]. Średniowieczni medycy tworzyli „domy dla szalonych", gdzie „nienormalne" osoby znajdowały schronienie[15]. W późniejszych latach, wraz z rozwojem medycyny, zaczęto stosowań inne środki pomocy dla chorych psychicznie np. elektrowstrząsy, terapię śpiączką wywołaną insuliną[16]. Metody okazały się jednak bardzo inwazyjne i naukowcy podejmowali próby w wynalezieniu mniej brutalnych form pomocy[17]. Krótko przed wprowadzeniem leków przeciwpsychotycznych do leczenia nerwicy stosowano aspirynę, a na zaburzenia nastroju napój zawierający sproszkowaną perłę oraz zalecano aktywność fizyczną[18]. Alkohol jako środek lecznicy był przepisywany znacznej większości pacjentów[19]. Przełomowym wydarzeniem w omawianej dziedzinie było odkrycie przez Henri'ego Laborita uspokajających wła-

---

[8] P. Bech, *The Full Story of Lithium. A Tribute to Mogens Schou (1918-2005)*, "Psychotherapy and Psychosomatics", 2006, 75, 5, s. 265-69.

[9] Tamże, s. 265-69.

[10] D. Strzelecki, *Stabilizatory nastroju w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej*, „Psychoterapia i Uzależnienia", 2017, 2, s. 1-7.

[11] Tamże.

[12] I. Koszewska, *Dziurawiec zwyczajny w leczeniu depresji*, „Farmakoterpia w Psychiatrii i Neurologii", 2003, s. 45-54.

[13] D. Strzelecki, *Stabilizatory nastroju w leczeniu…*

[14] M. Stafińska, *Historia leków psychotropowych*, „Postępy Farmacji", n.d., http://openin.pl/index.php?option=com_content&view=article&id=156:historia-lekowpsychotropowych&catid=35&Itemid=213.

[15] Tamże.

[16] Tamże.

[17] Elektrowstrząsy stosowane są także w dzisiejszych czasach, np. w depresji lekoopornej i wykazują dużą efektywność w leczeniu. Nie mają jednak takiej formy jak niegdyś stosowane, przeprowadzane są metodami mniej inwazyjnymi.

[18] E. Shorter, *Before Prozac. The Troubled History of Mood Disorders in Psychiatry*, Oxford 2009.

[19] Tamże.

[20] R. Kujawski, *Początki leczenia chlorpromazyną w polskiej psychiatrii*, „Psychiatria i Psychoterapia", 2003, 9, 3, s. 3-23.

ściwości leków przeciwhistaminowych (w szczególności prometazyny)[20]. Pierwszym (i stosowanym do dziś) neuroleptykiem okazała się chloropromazyna, zsyntezowana w 1951 roku przez francuskiego chemika Paula Charpentiera[21]. Kiedy w 1952 pojawiła się na francuskim rynku zrewolucjonizowała podejście do chorych na schizofrenię. Podobnie odkrycie przez Hanri'ego Laborita uspokajających właściwości leków przeciwhistaminowych. Nastał przełom w obszarze leczenia zaburzeń psychicznych. Istotnym jest także fakt, że wiele leków z gatunku neurotropowych powstawało na skutek przypadkowego testowania ich działania na inne dolegliwości[22]. Jednak samo wynalezienie nowych leków nie rozwiązywało problemu farmakoterapii. Problemy w diagnostyce chorób psychicznych powodowały, że bardzo często były one przepisywane po omacku[23].

Lithium (lit). Niezwykły pierwiastek

Nazwa pierwiastka lit (*lithium*) pochodzi z języka greckiego (*lithos* – kamień), odnosi się do odkrycia tegoż w minerale[24]. Jest to mikroelement niezbędny organizmowi do poprawnego funkcjonowania, podobnie jak magnez, cynk czy wapń. W czystej postaci jest miękkim, srebrnobiałym metalem. Jak wszystkie pierwiastki grupy I, jest wysoce reaktywny i palny. Ze tego względu nie występuje w naturze w stanie wolnym, a jedynie w postaci związków, które zwykle mają budowę jonową. Znajduje się w tkankach, środkach spożywczych, a także w pitnej wodzie[25]. Śladowe ilości litu są obecne we wszystkich organizmach. Pierwiastek ten nie ma wyraźnej biologicznej funkcji, stąd zwierzęta oraz rośliny mogą żyć bez niego utrzymując mimo to dobry stan zdrowia fizycznego. Zaleźć go można także w wielu pegmatytach, ale ze względu na swoją dobrą rozpuszczalność kation litowy (Li+) obecny jest również w wodach mórz i oceanów, a najczęściej otrzymuje się go z solanek i glin. Jest to niezbędny składnik do transportu witaminy B12 i kwasu foliowego, a najnowsze badania wskazują na jego zdolność do regulowania neurotrofin (np. BDNF)[26].

Przemysłowo lit uzyskuje się poprzez wydzielanie za pomocą elektrolizy z mieszaniny chlorku litu i chlorku potasu[27]. Jego zasięg komercyjnej użyteczności jest szeroki, na co pozwalają szerokie fizyczno-chemiczne właściwości. Jest używany jako metal, minerał, jako część wielu związków chemicznych np. węglan litu, wodorotlenek litu,

---

[21] W. Kostowski, *Rozwój leków przeciwpsychotycznych: Atypowe neuroleptyki*, „Postępy Psychiatrii i Neurologii" 1997, 6, s. 85-99.

[22] P. J. Cowen, *Czy psychofarmakologia…*

[23] E. Shorter, *Before Prozac…*

[24] A. Sulich, *Odwzorowanie wiedzy w nazwach pierwiastków chemicznych*, „Studia Semiotyczne", 2010, 27, s. 93-133.

[25] H. G. Seiler, *Handbook of Toxicity of Inorganic Compounds*, CRC Press 1987.

[26] T. M. Marshall, *Lithium as a Nutrient*, "Journal of American Physicians and Surgeons", 2005, 20, 4, s. 104-9.

[27] H. Vikstrom, S. Davidsson, M. Hook, *Lithium Availability and Future Production Outlooks*, "Applied Energy", 2013, 110, s. 252-66.

bromek litu, tlenek litu[28]. Stosuje się go m.in. w ogniwach elektrochemicznych o dużej mocy, przemyśle szkła, metalurgii, aktywności jądrowej, czy medycynie[29]. Dalej, używany jest w żaroodpornych, wytrzymałych, używanych w lotnictwie ogniwach litowych i akumulatorach litowo-jonowych. Te trzy zastosowania pochłaniają ponad połowę światowej produkcji litu[30]. W medycynie jest to mniej niż 1% całkowitego wykorzystywania litu[31].

Historia odkrycia litu

W 1800 roku Jose Bonificio de Andrada e Silva, brazylijski naukowiec w liście opublikowanym w „Scherer's Journal" opisał nietopliwy, laminowany minerał z Uto (Szwecja). Ów minerał, rozpuszczalny w kwasie azotowym nazwany został petalitem. Brazylijczyk był także pierwszą osobą, która odkryła ważny materiał zawierający lit – spodumen (pochodzący z tego samego źródła co pierwszy wymieniony)[32]. Kolejnym krokiem było odkrycie tego pierwiastka przez wybitnego chemika Johana Augusta Arfwedsona w 1817 roku. Jego badania nad petalitem poskutkowały wyizolowaniem litu, podobnie jak soli. Zauważył, że petalit zawiera krzemionkę, tlenek glinu i metal alkaliczny, które próbował oznaczyć, ważąc go jako siarczan[33]. Dalej naukowcy kontynuowali badania nad właściwościami odkrytego elementu chemicznego, np. Brande i Davy otrzymywali łatwopalny biały metal. Dopiero rok 1855 zaowocował przełomem, udało się uzyskać ilość metalu niezbędną do przeprowadzenia rzetelnych badań nad właściwościami litu[34]. Po niespełna dwóch latach powstała pierwsza praca doktorska rozlegle opisująca niedawno odkryty pierwiastek o tytule „Research on lithium and lithium compounds" („Badanie litu i związków litu") napisana przez francuskiego badacza Louis'a Troost[35]. Koniec wieku XIX przyniósł badaczom więcej pytań, a z nimi kontrowersji dotyczących badanego pierwiastka. W obszarze nauki był szeroko dyskutowany, a wielu naukowców pokładała nadzieję w jego komercyjnej użyteczności.

Lit jako lek

Sole litu (np. węglan litu) uważane są za jeden z kluczowych leków stosowanych w farmakoterapii osób z zaburzeniami afektywnymi. Najczęściej włączane są

---

[28] G. S. Malhi et al., *The Science and Practice of Lithium Therapy*, "The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry", 2012, 46, 3, s. 192-211.
[29] Tamże.
[30] H. Vikstrom, S. Davidsson, M. Hook, *Lithium Availability and Future…*, s. 256-66.
[31] N. J. Birch, I*norganic Pharmacology of Lithium*, "Chemical Reviews", 1999, 99, 9, s. 2659-82.
[32] M. E. Weeks, *Discovery of the Elements*, "Journal of Chemical Education", 1956.
[33] N. J. Birch, *Inorganic Pharmacology…*, s. 2659-82.
[34] G. S. Malhi et al., *The Science and Practice of Lithium Therapy…*, s. 192-211.
[35] Tamże.

u pacjentów chorujących na chorobę afektywną dwubiegunową (CHAD). Związki te stosowane są także w leczeniu pokrewnych zaburzeń (zaburzenia schizoafektywne, zaburzenia depresyjne nawracające, choroby neurodegeneracyjne[36]). Lit jako najstarszy stabilizator nastroju jest wyjątkowy, ponieważ hamuje zarówno nastrój depresyjny, jak i maniakalny[37]. Podawany jest doustnie, w tabletce. Indywidualną dawkę dobową wyznacza się na podstawie pomiaru stężenia litu w surowicy krwi po 12 godzinach od ostatniej dawki oraz w zależności od tolerancji pacjenta. Efekt terapeutyczny występuje po 1-3 tygodniach podawania leku. Zwykle stosuje się 0,5-1,25 g/d. Dzienna dawka powinna być stopniowo zwiększana. W ostrych stanach maniakalnych 1,5-2 g/d stężenie litu powinno być utrzymywane w zakresie 0,6-1,2 mmol/l. W początkowym okresie leczenia kontrola stężenia litu powinna być sprawdzana co najmniej raz na tydzień. Następnie kontrolę można prowadzić co 1-2 miesiące, a podczas remisji co 2-3 miesiące. W zapobieganiu nawrotom zaburzeń afektywnych zaleca się utrzymywać stężenie litu w zakresie 0,5-0,8 mmol/l. Maksymalna dawka to do 2 gramów dziennie. Zbyt wysokie stężenie pierwiastka może doprowadzić do zatrucia, napadów padaczkowych, w najgorszym przypadku do zgonu, a zbyt niskie nie daje efektu stabilizującego nastrój. Kationy litu wchłaniają się łatwo w przewodzie jelitowym[38]. Dokładne działanie biologiczne litu nie jest poznane; wiadomo, że działa on wewnątrz neuronów jako inhibitor enzymów kluczowych obejmujących wiele układów neurotransmiterów[39]. Udowodniono, że jest silnym inhibitorem aktywności enzymatycznej kinazy syntazy glikogenu 3 (GSK3B) oraz ma wpływ na gęstość i funkcjonalność synaps osób z CHAD-em[40]. Wpływa także na metabolizm magnezu, jego wydalanie z moczem wzrasta przy leczeniu litem[41].

Zanim jednak odkryto stabilizujące nastrój właściwości litu był on środkiem pomagającym na inne schorzenia. Pierwsze medyczne wykorzystanie pierwiastka odnotował w 1848 roku Garrod. Naukowiec zaproponował węglan litu jako środek normujący stężenie kwasu moczowego we krwi osób z dną moczową, działający także na schorzenia reumatyczne, jedynie częściowo wspominając o jego potencjalnym wpływie na zaburzenia nastroju w depresji[42]. Z kolei bromek litu uznawany był za skuteczny środek nasenny. Jego działanie przeciwdrgawkowe i hipnotyczne oraz przeciw „ogólnej nerwowości" w drugiej połowie XIX wieku rekomendował neurolog Silas Wier Mitchel[43]. W latach 1890. także duńscy naukowcy zainteresowani byli terapią

---

[36] F Gelfo et al., *Chronic Lithium Treatment in a Rat Model of Basal Forebrain Cholinergic Depletion: Effects on Memory Impairment and Neurodegeneration*, "J Alzheimers Dis", 2017, 56, 4, s. 1505-18.

[37] P. Grof et al., *Lithium Response across Generations*, "Acta Psychiatrica Scandinavica", 2009, 120, 5, s. 378-85; J. K. Rybakowski, *Lithium in Neuropsychiatry: A 2010 Update*, "The World Journal of Biological Psychiatry", 2011, 12, 5, s. 340-48

[38] M. Makara-Studzińska et al., *Lithium Therapy – the Effectiveness of the Medicine, Side Symptoms, Complications and Their Influence on the Quality of the Life in Affective Diseases*, "J. Elementol.", 2010, 15, 2, s. 393-403.

[39] A. M. A. Nivoli, A. Murru, E. Vieta, *Lithium: Still a Cornerstone in the Long-Term Treatment in Bipolar Disorder?*, "Neuropsychobiology", 2010, 62, 1, s. 27-35.

[40] O. V. Forlenza et al., *Does Lithium Prevent Alzheimer's Disease?*, "Drugs & Aging", 2012, 29, 5, s. 335-42.

[41] N. J. Birch, *Inorganic Pharmacology of Lithium…*

[42] Tamże.

[43] E. Shorter, *The History of Lithium Therapy*, "Bipolar Disorders", 2009, 11, s. 4-9.

litem. Psychiatra Frederik Lange wyraźnie podkreślał pozytywne działanie litu u pacjentów w depresji melancholicznej, lecząc około 35 osób węglanem litu. Jednak na początku XX wieku jakby zapomniano o wszystkich dotychczasowych naukowych doniesieniach i lit przestał istnieć w literaturze badawczej[44]. Dopiero badacz o nazwisku Cade, na nowo zainteresował świat psychiatryczny tym pierwiastkiem. Niemal 100 lat po odkryciu Brytyjczyka (Garroda), australijski psychiatra wskazał na kliniczne właściwości litu istotne dla psychofarmakologii. Odkrycie to spotkało się z wielkim odzewem naukowców. Lit zaczął stanowić nadzieję w polu psychofarmakologii, nadal ubogiej i borykającej się z różnymi problemami. Cade w swojej publikacji analizował 10 kazusów pacjentów cierpiących na CHAD[45]. Intuicyjnie zakładał, że jeśli określona dawka litu wycisza epizod maniakalny, jej większa ilość może prowokować stany depresyjne. Nie istniały jednak jeszcze wtedy badania na ten temat, a jego próba badawcza nie umożliwiała generalizacji statystycznej. Omawiając kwestie dawkowania zauważył także, że pacjenci indywidualnie reagują na określoną dawkę. Niektórzy zdawali się mieć większą niż inni tolerancję na lek[46]. Podsumował, iż sole litu nie działają jak środek nasenny, a jedynie jako uspokajający. Po wykonaniu badań na licie, Cade zajął się naukowo użytecznością innych metali alkaicznych[47]. Podobny opis pacjentów leczonych wskazanym stabilizatorem nastroju opisał w swojej książce „Lithium Treatment of Manic-Depressive Illness: A Practical Guide" Mogons Schou. Pod kierownictwem ordynatora Aarhus University w Risskov przeprowadził randomizowane badania, które dowiodły, że farmakoterapia litem jest użyteczną alternatywą do elektrowstrząsów w leczeniu pacjentów maniakalnych[48]. Zwrócił uwagę na to, jak wygląda terapia, na jej korzyści oraz niepożądane skutki uboczne[49,50]. W 1963 roku wprowadził pojęcie „stabilizatora nastroju" w odniesieniu do litu[51]. Inny badacz, Geoffrey, zauważył potencjał profilaktyczny leku w obszarze depresji[52]. Wspomniane artykuły mimo dobrze zapowiadającego się sposobu leczenia nie zyskały wielu naśladowców. Toksyczność pierwiastka oraz nieopłacalność jego rozprowadzania nie pozwoliły na dalsze rozpowszechnianie naukowych doniesień. Brak narzędzi do monitorowania poziomu stężenia pierwiastka we krwi zniechęcały klinicystów do eksperymentowania z potencjalnie nowym lekiem. Przełomowe było odkrycie narzędzia umożlwiającego badanie stężenia litu we krwi (tzw. Coleman flame photometer).

Lek zaczęto wprowadzać i rejestrować w różnych krajach: we Francji (1961 r.), Wielkiej Brytanii (1961 r.), Niemczech (1967 r.). W Stanach Zjednoczonych lek po-

---

44 E. Shorter, *Before Prozac…*

45 J Cade, *Lithium Salts in the Treatment of Psychotic Excitement*, "The Medical Journal of Australia", 1949, 2, 10, s. 349-51.

46 Tamże.

47 P. Bech, *The Full Story of Lithium...*

48 M Schou et al., *The Treatment of Manic Psychoses by the Administration of Lithium Salts*, "J Neurol Neurosurg Psychiatry", 1954, 17, 4, s. 250-60.

49 N. J. Birch, *Inorganic Pharmacology of Lithium…*

50 M. Schou, *Lithium Treatment of Manic Depressive Illness: A Practical Guide*, Basel 1992.

51 P. Bech, *The Full Story of Lithium…*

52 E. Shorter, *The History of Lithium Therapy...*

jawił się legalnie dopiero w 1970 roku. Wcześniej optowano za przepisywaniem leków antydepresyjnych oraz kwasu walproinowego[53]. Jednym w powodów złej sławy litu w USA, były badania Shepherda[54], w których podważał istotność i zasadność wcześniejszych badań (przede wszystkim pod względem metodologicznym). W Ameryce Południowej pierwsza publikacja dotycząca litu pojawiła się w 1960 roku[55]. Trzy lata później Winkur wprowadził lit do terapii w szpitalu, w którym pracował w Waszyngtonie[56], gdzie zyskał on wielką popularność. Jego dobrą sławę wsparła duża ilość nowych badań[57]. Na sympozjum organizowanym przez Franka J. Ayd'a (1970 r.) zaprezentowano nowe doniesienia w zakresie psychofarmakoterapii, w tym antymaniakalnego działania litu. Podczas spotkania członkowie FDA (dokładniej: Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee of the Food and Drug Administration) mimo skrajnych opinii zaakceptowali nowy normotymik. Węglan litu zaczął być formalnie stosowany jako lek stabilizujący nastój o potwierdzonej naukowo skuteczności.

Efekty terapii

Przedmiotem dyskusji wśród naukowców jest nadal dokładny mechanizm działania aktywnego składnika soli litu, czyli jonu litu (Li^{+}), podobnie jak konsekwencje długotrwałego stosowania litu oraz wrażliwość osobnicza na jego działanie. Dane publikacyjne wskazują zarówno na niekorzystne, jak i na korzystne działanie normotymiku na procesy poznawcze, emocjonalne oraz ogólny stan pacjentów.

Kontrowersje wokół skutków ubocznych stosowania litu występują przy identyfikacji tychże w kontekście funkcjonowania poznawczego pacjentów. Amnezja, spowolnione funkcje motoryczne, zmniejszona kreatywność[58], pogorszenie funkcjonowania pamięci przestrzennej, pamięci roboczej przetwarzania wzrokowego[59], pamięci krótkotrwałej[60] to najczęściej wymieniane rodzaje dysfunkcji. Z drugiej strony, wyniki innych badań nie potwierdzają hipotezy o pogorszeniu funkcjonowania

---

[53] Tamże.

[54] B. Blackwell and M. Shepherd, *Prophylactic Lithium: Another Therapeutic Myth? An Examination of the Evidence to Date*, "Lancet" 1968, 1, 7549, s. 968-71.

[55] S. Gershon, A. Yuwiler, *Lithium Ion, A Specific Psychopharmacological Approach to the Treatment of Mania*, "Journal of Neuropsychiatry", 1960, 1, s. 229-41.

[56] E. Shorter, *The History of Lithium Therapy…*

[57] F. K. Goodwin, D. L. Murphy, W. E. Jr Bunney, *Lithium-Carbonate Treatment in Depression and Mania. A Longitudinal Double-Blind Study*, "Archives of General Psychiatry", 1969, 21, 4, s. 486-96; W. E. Jr Bunney et al., *A Behavioral-Biochemical Study of Lithium Treatment*, "The American Journal of Psychiatry", 1968, 125, 4, s. 499-512.

[58] M. J. Gitlin, *Lithium Side Effects and Toxicity : Prevalence and Management Strategies*, "International Journal of Bipolar Disorders", 2016, 4 (27).

[59] J. K. Rybakowski, A. Suwalska, *Excellent Lithium Responders Have Normal Cognitive Functions and Plasma BDNF Levels*, "International Journal of Neuropsychopharmacology", 2010, 13, s. 617-22.

[60] V Senturk et al., *Impaired Verbal Memory and Otherwise Spared Cognition in Remitted Bipolar Patients on Monotherapy with Lithium or Valproate,* "Bipolar Disord" 2007, 9, 1, s. 136-44.

poznawczego na skutek przyjmowania opisywanego leku[61] lub przedstawiają argumenty na rzecz pogorszenia się funkcji poznawczych u pacjentów z CHAD, którzy nie stosują w swojej terapii soli litu[62]. W najnowszych badaniach rozpatrywany jest także związek litu z pojawianiem się i postępowaniem procesów otępiennych. Badania podkreślają potencjał litu w leczeniu Alzheimera oraz innych zaburzeń neurodegeneracyjnych[63]. Okazuje się, że długotrwała terapia normotymikiem jest związana z niższą stopą demencji i Alzheimera u osób starszych ze zdiagnozowanym CHADem[64]. Jednak istnieją badania, które nie potwierdzają powyższych informacji. Potwierdza się natomiast zmniejszenie zachorowalności (osoby z CHADem mają wyższy wskaźnik śmiertelności i zachorowalności niż ogólna populacja)[65]. Badania na dużych grupach pacjentek wskazały, że epizody psychotyczne u osób długotrwale stosujących lit trwają krócej, niż u tych którzy leczą się innymi stabilizatorami nastroju[66]. Podobnie z liczbą nawrotów, która jest istotnie mniejsza przy kuracji litem[67]. Lit uważany jest za najlepiej udokumentowany, farmakologiczny sposób zapobiegania nawrotom w chorobie afektywnej dwubiegunowej[68]. Stwierdza się także zmniejszenie liczby zgonów spowodowanych samobójstwem, a także zmniejszenie liczby samych prób samobójczych u osób chorujących na CHAD[69]. Lit okazuje się lekiem bardziej efektywnym w zapobieganiu epizodom maniakalnym aniżeli depresyjnym[70]. Badania nad skutkami wywołanymi przez podawanie soli litu prowadzone są także na modelach zwierzęcych. Za pozytywnymi konsekwencjami stosowania leku przemawiają badania podkreślające hamujące działanie leku na proces śmierci neuronów (apoptoza) oraz aktywujące działanie na proces tworzenia się nowych neuronów (neurogeneza)[71].

---

[61] J. Rybakowski, *Lithium in Neuropsychiatry…*

[62] C. López-Jaramillo et al., *Effects of Recurrence on the Cognitive Performance of Patients with Bipolar I Disorder: Implications for Relapse Prevention and Treatment Adherence*, "Bipolar Disorder", 2010, 12, 5, s. 557-67.

[63] O. V. Forlenza et al., *Does Lithium Prevent Alzheimer's Disease?* "Drugs & Aging", 2012, 29(5), s. 335-342.

[64] O. V. Forlenza et al., *Does Lithium Therapy Protect against the Onset of Dementia?*, "Alzheimer Disease and Associated Disorders", 2005, 19, 1, s. 20-22.

[65] N. J. Birch, *Inorganic Pharmacology of Lithium…*

[66] P. C. Baastrup and M. Schou, *Lithium as a Prophylactic Agents. Its Effect against Recurrent Depressions and Manic-Depressive Psychosis*, "Archives of General Psychiatry", 1967, 16, 2, s. 162-72.

[67] A. Nivoli, A. Murru, E. Vieta, *Lithium: Still a Cornerstone…*; P. C. Baastrup and M. Schou, *Lithium as a Prophylactic Agents…*

[68] D. Dembińska-Krajewska et al., *Skuteczność profilaktycznego stosowania litu w chorobie afektywnej dwubiegunowej a cechy schizotypii*, "Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii", 2012, 3-4, s. 153-58.

[69] R. J. Baldessarini et al., *Decreased Risk of Suicides and Attempts during Long-Term Lithium Treatment: A Meta-Analytic Review*, "Bipolar Disorder", 2006, 8, s. 625-39; A. Cipriani et al., *Reviews and Overviews Lithium in the Prevention of Suicidal Behavior and All- Cause Mortality in Patients with Mood Disorders : A Systematic Review of Randomized Trials*, "Am J Psychiatry", 2005, 152, 10, s. 1805-19.

[70] L. Kessing, P. K. Andersen, G Laier, *Predictors of Excellent Response to Lithium: Results from a Nationwide Register-Based Study Predictors of Excellent Response to Lithium: Results from a Nationwide Register-Based Study*, "International Clinical Psychopharmacology", 2011, 26, 6, s. 323-28.

[71] J. A. Quiroz, R Machado-Vieira, C. A. Zarate, *Novel Insights into Lithium's Mechanism of Action: Neurotrophic and Neuroprotective Effects*, "Neuropsychobiology", 2010, 62, s. 50-60; E. M. Yazlovitskaya et al., *Lithium Treatment Prevents Neurocognitive Deficit Resulting from Cranial Irradiation*, "Cancer Res", 2006, 66, 23, s. 11179-86.

Podczas kuracji farmakologicznej zaburzeń psychicznych pacjenci zawsze mierzą się ze skutkami ubocznymi. Relatywnie mała liczba pacjentów jest wolna od skutków ubocznych. Popularniejszymi są: nudności (około 10-20% leczonych), bóle brzucha, biegunki (około 10% leczonych), utrata apetytu czy ogólne osłabienie[72]. U mniej więcej jednej czwartej pacjentów występuje drżenie, które pojawia się we wczesnych fazach leczenia[73]. Nieprawidłowości w gospodarce wodnej organizmu mogą objawiać się w nadmiernym pragnieniu (polidypsja) oraz nadmiernym oddawaniem moczu (wielomocz) i dotyczą około 70% pacjentów[74]. Niektóre badania mówią także o przybieraniu na wadze pacjentów[75], jednak wydaje się to obszar przeznaczony do dalszej eksploracji, ponieważ nie istnieją dane potwierdzające związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy terapią solami litu a wzrostem masy. Jako skutki uboczny podaje się także nieprawidłowości w funkcjonowaniu poznawczym (np. amnezja, spowolnione funkcje motoryczne, zmniejszenie kreatywności)[76] oraz seksualnym[77]. Wybiórcze badania wskazują na prawdopodobieństwo zaburzeń w gospodarce mineralnej osób leczonych litem (np. badania dotyczące nieprawidłowego stężenia wapnia w surowicy krwi)[78]. Brak jest jednak danych dotyczących gospodarki innymi biopierwiastkami. Zaburzenia w gospodarce mineralnej są w ostatnich latach bacznie obserwowane z punktu widzenia ich potencjalnego wpływu na stan psychiczny człowieka[79].

Osoba doskonale reagująca na lit

W 1999 roku Paul Grof wprowadził pojęcie osoby „doskonale reagującej na lit" („excellent lithium responders"[80]). Termin określał tych pacjentów, u których

---

[72] M. J. Gitlin, *Lithium Side Effects and Toxicity…*

[73] A. J. Gelenberg, J. W. Jefferson, *Lithium Tremor.*, "J Clin Psychiatry", 1995, 7, s. 283-87.

[74] Makara-Studzińska et al., *Lithium Therapy – the Effectiveness of the Medicine, Side Symptoms, Complications and Their Influence on the Quality of the Life in Affective Diseases*; M. J. Gitlin, *Lithium Side Effects and Toxicity…*

[75] J. R. Calabrese et al., *A Placebo-Controlled 18-Month Trial of Lamotrigine and Lithium Maintenance Treatment in Recently Depressed Patients with Bipolar I Disorder*, "The Journal of Clinical Psychiatry" 2003, 9, s. 1013-24.

[76] M. J. Gitlin, *Lithium Side Effects and Toxicity…*

[77] S Grover et al., *Sexual Dysfunction in Clinically Stable Patients with Bipolar Disorder Receiving Lithium*, "J Clin Psychopharmacol", 2014, 34, 4, s. 475-82.

[78] J. Nordenström et al., *Biochemical Hyperparathyroidism and Bone Mineral Status in Patients Treated Long-Term with Lithium*, "Metabolism", 1994, 43, 12, s. 1563-67; A. Zamani, G. R. Omrani, M. M. Nasab, *Lithium's Effect on Bone Mineral Density*, "Bone", 2009, 44, 2, s. 331-34.

[79] R. W. Wojciak, *Effect of Short-Term Food Restriction on Iron Metabolism, Relative Well-Being and Depression Symptoms in Healthy Women*, "Eating and Weight Disorders – Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity", 2014, 19, 3, s. 321-27; R. Wojciak, E. Mojs, M. Stanislawska-Kubiak, *The Occurrence of Iron-Deficiency Anemia in Children with Type 1 Diabetes*, "Journal of Investigative Medicine: The Official Publication of the American Federation for Clinical Research", 2014, 62, 6, s. 865-67.

[80] J. Rybakowski, *Lithium in Neuropsychiatry…*

jedynie terapia litem zapobiegła całkowicie nawrotowi choroby przez co najmniej 10 lat. Liczbę tych pacjentów określa się na 1/3 wszystkich leczonych opisywanym stabilizatorem nastroju[81]. Profil kliniczny przebiegu choroby charakteryzuje się wyraźnie oddzielonymi okresami choroby i remisji (brak przewlekłości, dobre remisje przebiegające bez objawów rezydualnych), występowaniem choroby afektywnej dwubiegunowej w rodzinach pacjentów oraz mniejszą współchorobowością i przede wszystkim rzadszym występowaniem zaburzeń lękowych[82]. Profil osobowościowy (mierzony Minnesockim Wielowymiarowym Inwentarzem Osobowości) pacjentów dobrze reagujących na lit jest odmienny wobec osób nieefektywnie leczonych litem[83]. Poszczególne badania wskazują, że odsetek osób niebędących doskonałymi odbiorcami litu wzrasta, jeżeli przed włączeniem leczenia litu, u pacjentów występowały okresy farmakoterapii innymi lekami antydepresyjnymi, antypsychotycznymi[84]. Badania te podkreślają wpływ polifarmakoterapii na stan pacjenta. Podsumowując, o reakcji jednostki na lit decydowało będzie zestawienie kilku charakterystycznych czynników. Dopiero analiza grupowa predyktorów będzie reprezentowała rzetelne wnioski dotyczące danego pacjenta.

Lit jako suplement

Mimo dobrze udokumentowanych efektów stosowania terapeutycznych dawek normotymiku, badacze nie wykluczają jego potencjalnego wpływu na funkcjonowanie osób zdrowych przy zmniejszonym dawkowaniu. W procesie suplementacji litu są dostępne (bez recepty) dwie jego formy: asparginian oraz orotan[85]. Badania na modelach zwierzęcych potwierdzają występowanie skutków ubocznych u osobników z deficytem tego pierwiastka[86], u ludzi jest to nadal nieprzebadany problem. Stężenie litu w organizmie człowieka jest zależne od położenia geograficznego obszaru zamieszkiwanego[87], co zapewne związane jest z jakością wody, a także spożywanym jedzeniem[88]. Naukowcy rozważaja, czy lit jest niezbędnym pierwiastkiem śladowym w organizmie ludzkim, który miałby wpływ na jego poprawny wzrost i rozwój[89]. Początek temu podejściu dały badania oceniające wpływ zawartości litu w wodzie

---

[81] Tamże.
[82] Dembińska-Krajewska et al., *Skuteczność profilaktycznego stosowania litu…*
[83] Grof et al., *Lithium Response…*
[84] L. Kessing, P. K. Andersen, G. Laier, *Predictors of Excellent Response…*
[85] Marshall, *Lithium as a Nutrient…*
[86] G. N. Schrauzer, *Lithium: Occurrence, Dietary Intakes, Nutritional Essentiality*, "Journal of the American College of Nutrition", 2002, 21, 1, s. 14-21.
[87] Zarse et al., *Low-Dose Lithium Uptake Promotes Longevity in Humans and Metazoans*, "European Journal of Nutrition", 2011, 50, 5, s. 387-89.
[88] D. Szklarska, P. Rzymski, *Is Lithium a Micronutrient? From Biological Activity and Epidemiological Observation to Food Fortification*, "Biological Trace Element Research", 2018.
[89] T. Terao, *Is Lithium Potentially a Trace Element?*, "World Journal of Psychiatry", 2015, 5, 1, s. 1-3.
[90] Zarse et al., *Low-Dose Lithium Uptake…*

pitnej na zachowania agresywne, liczbę samobójstw czy ogólny wskaźnik śmiertelności w danej populacji[90]. Z badań nie wynika jednoznacznie, czy wpływ pierwiastka jest istotny dla powyższych czynników (w jednym z badań nie wykryto zależności[91]), aczkolwiek wydaje się, że przeważają badania mówiące o pozytywnym wpływie litu na jednostki[92]. Badania wykorzystujące analizę pierwiastkową włosa potwierdzają hipotezę o znaczeniu litu dla organizmu człowieka. Schrauzer wraz ze współautorami wykazał, że stężenie litu we włosach mężczyzn będących brutalnymi przestępcami było znacznie niższe niż u mężczyzn z grupy kontrolnej[93]. W eksperymentach wykorzystujących doustną suplementację litem także zauważa się zmiany u osób będących w grupie badanej. Schrauzer wraz ze współautorami odkrył, że u osób z historią uzależnienia od alkoholu lub narkotyków istotnie poprawia się nastrój już po tygodniu suplementacji (w porównaniu do grupy przyjmujących placebo). Wnioskowali o pozytywnym wpływie nawet małej dawki pierwiastka na stabilizację nastroju badanych, nie zauważając żadnych efektów ubocznych[94]. Istnieją także pojedyncze badania wskazujące na potencjalne korzyści płynące z suplementacji litem u osób z chorobą Alzheimera. W grupie poddanej suplementacji wykonanie testów poznawczych było istotnie lepsze niż w grupie z placebo[95]. Wydaje się, że jest substancją odżywczą działającą przeciw starzeniu. Optymalne przyjmowanie litu może potencjalnie zapobiegać i łagodzić wiele stanów neurologicznych i psychiatrycznych poprzez wpływ na metabolizm układu nerwowego, działanie przeciwzapalne oraz przeciwutleniające. Nieinwazyjna suplementacja powinna zatem korzystnie wpływać na ogólny stan zdrowia.

Podsumowanie

Kontrowersje wokół terapii solami litu rozpoczęły się równocześnie z podjęciem pierwszych badań na ten temat i trwają do teraz. Już w pierwszych latach stosowania terapii litem w Europie, badacze ze Stanów Zjednoczonych głośno dyskutowali kwestię jej stosowności i bezpieczeństwa. Wydawało się, że amerykańscy naukowcy projektują swoje badania jakoby intencjonalnie krytycznie wobec badań Europejczyków. Przy potwierdzaniu skuteczności stosowania długotrwałej terapii lekami antydepresyjnymi i stabilizatorami nastroju nie uwzględniali litu. Powodem mógł być także charakter działania przemysłu farmaceutycznego, który

---

[91] N. Kabacs et al., *Lithium in Drinking Water and Suicide Rates across the East of England*, "The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science", 2011, 198, 5, s. 406-7.

[92] D. Szklarska, P. Rzymski, Is *Lithium a Micronutrient*…; T. Terao, Is *Lithium Potentially*…; N. Kabacs et al., *Lithium in Drinking Water*…; G. N. Schrauzer, *Lithium: Occurrence, Dietary*…

[93] G. N. Schrauzer, *Lithium: Occurrence, Dietary*…

[94] G. N. Schrauzer, E. de Vroey, *Effects of Nutritional Lithium Supplementation on Mood. A Placebo-Controlled Study with Former Drug Users*, "Biological Trace Element Research", 1994, 40, 1, s. 89-101.

[95] Nunes et al., *Chronic Microdose Lithium Treatment Prevented Memory Loss and Neurohistopathological Changes in a Transgenic Mouse Model of Alzheimer ' s Disease'*, "PLoS One", 2015, 10, s. 11.

często prowadzi swoje działania nie biorąc pod uwagę rozwoju nauki oraz dobra pacjentów, lecz koncentrując się na zysku i kreując potrzeby rynku pod rozwój przemysłowy[96].

Mimo trudnej historii związki litu pozostają wciąż standardem, do którego porównywane są wszystkie nowsze normotymiki. Nadal niewiadomą stanowią konsekwencje długotrwałego stosowania tego leku oraz wrażliwość osobnicza na jego działanie. Różnorodność skutków stosowania litu jest bardzo duża. Mówi się o znacznej redukcji najbardziej impulsywnych symptomów manii, przy jednoczesnym wywoływaniu innych, wcześniej nieobserwowanych zaburzeń. Obserwuje się np. dodatnią korelację między stężeniem litu w surowicy krwi a poprawą pamięci roboczej pacjentów. Z drugiej strony, rozpoznano szereg nieprawidłowości w funkcjonowaniu poznawczym pacjentów. Podobnie wiele sprzecznych danych można znaleźć co do wpływu leczenia litem na stężenie cytokin u chorych, poziom neurotransmiterów, czy metabolizm pacjentów. Niewiadomą jest nadal jego wpływ na inne składniki mineralne organizmu, a tym samym na stan odżywienia pacjentów. Nie jest wiadome czy długotrwałe leczenie solami litu wpływa na występowanie nieprawidłowości w dystrybucji takich składników jak cynk, miedź, żelazo i magnez. Jednakże znając reaktywność tego pierwiastka, wydaje się to prawdopodobne. W związku z występowaniem licznych sprzeczności obszar badawczy dotyczący litu – jako normotymiku – wydaje się nadal wart eksploracji. Stosunkowo nowym aspektem kuracji litem jest jego suplementacja. Zastosowanie pierwiastka u osób zdrowych może mieć duży potencjał w obszarze poprawy funkcjonowania układu nerwowego oraz polepszenia nastroju.

Wykaz literatury:

1. Baastrup P.C., Schou M., *Lithium as a Prophylactic Agents. Its Effect against Recurrent Depressions and Manic-Depressive Psychosis*, "Archives of General Psychiatry", 1967,16(2), s. 162-172.
2. Baldessarini R.J., Tondo L, Davis P. et al., *Decreased Risk of Suicides and Attempts during Long-Term Lithium Treatment: A Meta-Analytic Review*, "Bipolar Disorder", 2006, 8: s. 625-639.
3. Bech P., *The Full Story of Lithium. A Tribute to Mogens Schou (1918-2005)*, "Psychotherapy and Psychosomatics", 2006, 75(5), s. 265-269.4. Birch N.J., *Inorganic Pharmacology of Lithium*, "Chemical Reviews", 1999, 99(9), s. 2659-2682.
5. Blackwell B., Shepherd M., *Prophylactic Lithium: Another Therapeutic Myth? An Examination of the Evidence to Date*, "Lancet" 1968,1(7549), s. 968-971.
6 Bunney W.E., Goodwin K., Davis J. M., Fawcett J. A., *A Behavioral-Biochemical Study of Lithium Treatment*, "The American Journal of Psychiatry", 1968 125(4), s. 499-512.
7. Cade J., *Lithium Salts in the Treatment of Psychotic Excitement*, "The Medical Journal of Australia" 1949, 2(10), s. 349-351.

[96] E. Shorter, *Before Prozac…*

8. Calabrese J.R., Bowden C. L., Sachs G. et al., *A Placebo-Controlled 18-Month Trial of Lamotrigine and Lithium Maintenance Treatment in Recently Depressed Patients with Bipolar I Disorder*, "The Journal of Clinical Psychiatry", 2003, 64(9), s. 1013-1024.
9. Cipriani A., Pretty H., Hawton K., Geddes J. R., *Reviews and Overviews Lithium in the Prevention of Suicidal Behavior and All- Cause Mortality in Patients with Mood Disorders: A Systematic Review of Randomized Trials*, "Am J Psychiatry", 2005, 152(10), s. 1805-1819.
10. Cowen P.J., *Czy psychofarmakologia ma przyszłość?* "The British Journal of Psychiatry", 2001, 198, s. 333-335.
11. Cuijpers P., Sijbrandij M., Koole S. L. et al., *The Efficacy of Psychotherapy and Pharmacotherapy in Treating Depressive and Anxiety Disorders: A Meta-Analysis of Direct Comparisons*, "World Psychiatry", 2013, 12(2), s. 137-148, doi: 10.1002/wps.20038.
12. Dembińska-Krajewska D., Kliwicki S., Chłopocka-Woźniak M, Rybakowski J. K., *Skuteczność profilaktycznego stosowania litu w chorobie afektywnej dwubiegunowej a cechy schizotypii*, "Farmakoterpia w Psychiatrii i Neurologii", 2012, 3-4, s. 153-158.
13. Dunn N., Holmes C., Mullee M., *Does Lithium Therapy Protect against the Onset of Dementia?* "Alzheimer Disease and Associated Disorders", 2005, 19(1), s. 20-22.
14. Forlenza O.V. et al., *Does Lithium Prevent Alzheimer's Disease?* "Drugs & Aging", 2012, 29(5), s. 335-342, doi: 10.2165/11599180-000000000-00000.
15. Gelenberg A.J., Jefferson J.W., *Lithium Tremor*, "J Clin Psychiatry", 1995, 56(7), s. 283-287.
16. Gelfo F., Cutuli D., Nobili A., et al., *Chronic Lithium Treatment in a Rat Model of Basal Forebrain Cholinergic Depletion: Effects on Memory Impairment and Neurodegeneration*, "J Alzheimers Dis.", 2017, 56(4), s. 1505-1518, doi: 10.3233/JAD-160892.
17. Gershon S., Yuwiler A., *Lithium Ion: A Specific Psychopharmacological Approach to the Treatment of Mania*, "Journal of Neuropsychiatry", 1960, 1, s. 229-241.
18. Gitlin M., *Lithium Side Effects and Toxicity: Prevalence and Management Strategies*, "International Journal of Bipolar Disorders", 2016, 4(27).
19. Godwin F.K., *Jamison K.R., Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression, 2nd Edition*, 2007.
20. Goodwin F.K., Murphy D. L., Bunney W. E. Jr, *Lithium-Carbonate Treatment in Depression and Mania. A Longitudinal Double-Blind Study*, "Archives of General Psychiatry", 1969, 21(4), s. 486-496.
21. Grof P., Duffy A., Alda M., Hajek T., *Lithium Response across Generations,* "Acta Psychiatrica Scandinavica", 2009, 120(5), s. 378-385, doi: 10.1111/j.1600-0447.2009.01454.x.
22. Grover S. et al., *Sexual Dysfunction in Clinically Stable Patients with Bipolar Disorder Receiving Lithium*, "J Clin Psychopharmacol.", 2014, 34(4), s. 475-482, doi: 10.1097/JCP.0000000000000131.
23. Ivanets N.N. et al., [*An increase in the efficacy of psychopharmacotherapy of late-onset depressions: combination and substitution of antidepressants*], "Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova", 2016, 116(5), s. 43-51, doi: 10.17116/jnevro20161165143-51.
24. Kabacs N., Memon A., Obinwa T., Stochl J., Perez J., *Lithium in drinking water and suicide rates across the East of England*, "Br J Psychiatry J Ment Sci.", 2011,198(5), s. 406-7, doi: 10.1192/bjp.bp.110.088617.
25. Kessing L., Andersen P.K., Laier G., *Predictors of Excellent Response to Lithium: Results from a Nationwide Register-Based Study Predictors of Excellent Response to Lithium: Results from a Nationwide Register--Based Study*, "International Clinical Psychopharmacology", 2011, 26(6), s. 323-328, doi: 10.1097/YIC.0b013e32834a5cd0.
26. Kolch M., Plener P. L., *Pharmacotherapy in Psychiatric Disorders of Children: Current Evidence and Trends*, "Pharmacopsychiatry", 2016, 49(6), s. 219-225, doi: 10.1055/s-0042-117644.
27. Kostowski W., *Rozwój leków przeciwpsychotycznych: atypowe neuroleptyki*, "Postępy Psychiatrii i Neurologii", 1997, 6, s. 85-99.
28. Koszewska I., *Dziurawiec zwyczajny w leczeniu depresji*, "Farmakoterpia w Psychiatrii i Neurologii", 2003, 1, s. 45-54.
29. Kujawski R., *Początki leczenia chlorpromazyną w polskiej psychiatrii*, "Psychiatria i Psychoterapia", 2013, 9(3), s. 3-23.
30. López-Jaramillo C., Lopera-Vásquez J., Gallo A. et al., *Effects of Recurrence on the Cognitive Performance of Patients with Bipolar I Disorder: Implications for Relapse Prevention and Treatment Adherence*, "Bipolar Disorder", 2010, 12(5), s. 557-567, doi: 10.1111/j.1399-5618.2010.00835.x.

31. Makara-Studzińska M., Koślak A., Morylowska-Topolska J., Urbańska A., *Lithium Therapy – the Effectiveness of the Medicine, Side Symptoms, Complications and Their Influence on the Quality of the Life in Affective Diseases*, "J. Elementol.", 2010, 15(2), s. 393-403.
32. Malhi G.S., Tanious M., Das P., Berk M., *The Science and Practice of Lithium Therapy*, "The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry", 2012, 46(3), s. 192-211, doi: 10.1177/0004867412437346.
33. Nivoli A., Murru A., Vieta E., *Lithium: Still a Cornerstone in the Long-Term Treatment in Bipolar Disorder?* "Neuropsychobiology", 2010, 62(1), s. 27-35, doi: 10.1159/000314307.
34. Nordenström J., Elvius M,, Bågedahl-Strindlund M., Zhao B., Törring O., *Biochemical Hyperparathyroidism and Bone Mineral Status in Patients Treated Long-Term with Lithium*, "Metabolism", 1994, 43(12), s. 1563-1567.
35. Nunes M.A., Viel T.A., Buck H.S., *Microdose lithium treatment stabilized cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease*, "Curr Alzheimer Res.", 2013,10(1), s. 104-7.
36. Quiroz J.A., Machado-Vieira R., Zarate C.A., *Novel Insights into Lithium's Mechanism of Action : Neurotrophic and Neuroprotective Effects*, "Neuropsychobiology", 2010, 62, s. 50-60, doi: 10.1159/000314310.
37. Richer S., Stiles W., Statkute L. et al., *Double-masked, placebo controlled, randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the intervention of atrophic age-related macular degeneration: the Veterans LAST study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial)*, "Optom St Louis Mo.", 2004,75(4), s. 216-30.
38. Rybakowski J. K., Suwalska A., *Excellent Lithium Responders Have Normal Cognitive Functions and Plasma BDNF Levels*, "International Journal of Neuropsychopharmacology", 2010, 13, s. 617-622, doi: 10.1017/S1461145710000404.
39. Rybakowski J. K., *Lithium in Neuropsychiatry: A 2010 Update*, "The World Journal of Biological Psychiatry", 2011, 12(5), s. 340-348, doi: 10.3109/15622975.2011.559274.
40. Schou M., *Forty Years of Lithium Treatment*, "Archives of General Psychiatry", 1997, 54(1), s. 9-13; discussion 14-15.
41. Schou M., Juel-Nielsen N., Strömgren E., Voldby H., *The Treatment of Manic Psychoses by the Administration of Lithium Salts*, "J Neurol Neurosurg Psychiatry", 1954, 17(4), s. 250-260.
42. Schou M., *Lithium Treatment of Manic Depressive Illness: A Practical Guide*. Basel 1992.
43. Schrauzer G.N., Shrestha K.P., Flores-Arce M.F., *Lithium in scalp hair of adults, students, and violent criminals*, "Biol Trace Elem Res.", 1992, 34(2), s. 161-76.
44. Seiler H. G., *Handbook of Toxicity of Inorganic Compounds*. CRC Press, 1978.
45. Senturk V., Goker C., Bilgic A. et al., *Impaired Verbal Memory and Otherwise Spared Cognition in Remitted Bipolar Patients on Monotherapy with Lithium or Valproate*, "Bipolar Disord", 2007, 9(1), s. 136-144.
46. Shorter E., Before Prozac. *The Troubled History of Mood Disorders in Psychiatry*. Oxford 2009.
47 Shorter E., *The History of Lithium Therapy*, "Bipolar Disorders" 11(Suppl 2), 2009, s. 4-9.
48. Stafińska M., *Historia leków psychotropowych*, "Postępy Farmacji", http://openin.pl/index.php?option=com_content&view=article&id=156:historia-lekow-psychotropowych&catid=35&Itemid=213.
49. Strzelecki D., S*tabilizatory nastroju w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej*, "Psychoterapia i Uzależnienia", 2017, (2), s. 1-7.
50. Sulich A., *Odwzorowanie wiedzy w nazwach pierwiastków chemicznych*, "Studia Semiotyczne", 2010, 27: 93-133.
51. Szklarska D., Rzymski P., *Is Lithium a Micronutrient? From Biological Activity and Epidemiological Observation to Food Fortification*, "Biol Trace Elem Res.", 2018, 31, doi: 10.1007/s12011-018-1455-2.
52. Terao, T. *Is Lithium Potentially a Trace Element?*, "World J Psychiatry", 2015, 22; 5(1), s. 1-3, doi: 10.5498/wjp.v5.i1.1.
53. Vikstrom H., Davidsson S., Hook M., *Lithium Availability and Future Production Outlooks*, "Applied Energy", 2013, 110, s. 252-266.
54. Weeks M.E., *Discovery of the Elements*, "Journal Of Chemical Education", 1956.
55. Wojciak R.W., Mojs E., Stanislawska-Kubiak M., *The Occurrence of Iron-Deficiency Anemia in Children with Type 1 Diabetes*. "Journal of Investigative Medicine: The Official Publication of the American Federation for Clinical Research", 2014, 62(6): 865-867, doi: 10.1097/JIM.0000000000000098.
56. Wojciak R.W., *Effect of Short-Term Food Restriction on Iron Metabolism, Relative Well-Being and Depression Symptoms in Healthy Women*, "Eating and Weight Disorders – Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity", 2014, 19(3), s. 321-327, doi: 10.1007/s40519-013-0091-2.

57. Yazlovitskaya E. M., Edwards E., Thotala D., et al., *Lithium Treatment Prevents Neurocognitive Deficit Resulting from Cranial Irradiation*, "Cancer Res", 2006, 66(23), s. 11179-11186.
58. Zamani A., Omrani G.R., Nasab M.M., *Lithium's Effect on Bone Mineral Density*, "Bone", 2009, 44(2), s. 331-334, doi: 10.1016/j.bone.2008.10.001.
59. Zarse K., Terao T., Tian J. et al., *Low-dose lithium uptake promotes longevity in humans and metazoans*, "Eur J Nutr.", 2011,50(5):387-9, doi: 10.1007/s00394-011-0171-x.