

Lit we współczesnej medycynie

Lithium in modern medicine

Halina Szymczyk, Izabela Zakrocka, Zofia Danilczuk

Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Streszczenie

Lit odkryty został na początku dziewiętnastego wieku. Pierwsze próby jego zastosowania w medycynie obejmowały dnę moczaniową, kamicę nerkową, cukrzycę, choroby zakaźne oraz padaczkę. Nie uzyskano jednakże oczekiwanych wyników klinicznych. Przełom nastąpił dopiero w latach czterdziestych dwudziestego wieku dzięki obserwacjom australijskiego psychiatry Johna Cade'a, który wykazał uspokajające działanie litu bez towarzyszącej senności. Odkrycie to dało początek kolejnym badaniom, które potwierdziły skuteczność litu w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej. Nadal szerokie zainteresowanie budzi wyjaśnienie mechanizmu działania soli litu, gdyż mimo tak długiego okresu potwierdzonej skuteczności klinicznej pozostaje niejasny. Zaproponowano kilka mechanizmów wyjaśniających jego efektywność w leczeniu zaburzeń psychicznych. Jednak istnieją doniesienia sugerujące, że lit może wykazywać szersze właściwości farmakologiczne. W niniejszej pracy zebrano aktualną wiedzę na temat mechanizmu i możliwości terapeutycznych tego znanego a jednocześnie do końca niepoznanego pierwiastka, która pozwoli w pełni zrozumieć istotę działania litu i znaleźć jego potencjalne nowe zastosowania we współczesnej medycynie. (*Farm Współ 2017; 10: 247-254*)

Słowa kluczowe: lit, mechanizm działania, zastosowanie kliniczne, bezpieczeństwo terapii

Summary

Lithium was discovered at the beginning of the 19th century. For the first time, it was used in the treatment of gout, nephrocalcinosis, diabetes mellitus, infectious diseases or epilepsy. However, lithium's clinical effects were lower than expected. In 1940s observations made by an Australian psychiatrist John Cade became a huge breakthrough, since lithium was shown to work as a sedative agent without significant hypnotic effect. That discovery started other experiments, which have confirmed lithium's efficacy in the treatment of bipolar disease. The mechanism of lithium salts action attracts interest, because it remains unclear. Few mechanisms were proposed to explain lithium's effectiveness in psychiatric disorders treatment. However, some reports suggest that lithium may have more pharmacological properties. In this, work we present current knowledge about mechanism and possible indications of this not fully examined element, which will help to understand lithium's action and find new lithium's applications in modern medicine. (*Farm Współ 2017; 10: 247-254*)

Keywords: lithium, mechanism of action, clinical indication, safety of therapy

Wprowadzenie

Lit jest jednym z najstarszych leków normotymicznych stosowanych w psychiatrii. Pierwiastek ten odkryty został w 1818 r. przez szwedzkiego chemika Johna Augusta Arfwedsona. Ze względu na pierwotne pochodzenie uzyskał nazwę *lithos*, czyli

kamień. Pierwsze badania prowadzone nad możliwością stosowania soli litu w medycynie wykazały, że posiadają one właściwości rozpuszczające złogi kwasu moczowego i mogą być skuteczne w leczeniu dny. Kolejne próby terapeutyczne obejmowały leczenie litem padaczki, cukrzycy, chorób nowotworowych,

chorób nerek, bólu głowy czy bezsenności. Jednakże występowanie licznych działań niepożądanych spowodowało ich zaniechanie. Dopiero w 1949 r. obserwacje australijskiego psychiatry Johna Cade'a przyniosły przełom w jego zastosowaniu w medycynie. Cade prowadząc doświadczenia na świnkach morskich wykazał możliwość podawania soli litu w leczeniu nadmiernego pobudzenia bez powodowania senności. Odkrycie to dało początek badaniom klinicznym, które potwierdziły efektywność litu w leczeniu manii oraz zachęciły do dalszego poszukiwania innych wskazań medycznych. Wielośrodkowe obserwacje wykazały skuteczność litu w chorobie afektywnej dwubiegunowej w fazie zarówno manii jak i depresji. Dzięki wieloletniemu doświadczeniu klinicznemu, częściowo poznany jego mechanizm działania stanowi punkt odniesienia do kolejnych badań. Obecnie w piśmiennictwie wymieniane jest kilka mechanizmów, które wyjaśniają znane efekty terapeutyczne oraz stanowią podstawę do dalszych obserwacji mogących otworzyć drogę do szerszego zastosowania litu oraz poznania zjawisk prowadzących do powstawania działań niepożądanych [1,2].

Lit – pierwiastek chemiczny

Lit to najlżejszy w układzie okresowym, miękki, srebrzystobiały, jednowartościowy metal alkaliczny należący do grupy litowców. Jest wysoce reaktywny, łatwopalny i silnie higroskopijny. W przyrodzie występuje w formie dwóch stabilnych izotopów ${}^6\text{Li}$ i ${}^7\text{Li}$. Jest pierwiastkiem szeroko rozpowszechnionym, jednak w czystej formie występuje rzadko ze względu na swą wysoką reaktywność. Wchodzi w skład wód morskich i oceanicznych, skał, pokładów torfu, gliniek oraz węgla. Śladowe ilości litu stwierdzano w planktonie, u bezkręgowców i roślin, jak również w tkankach i płynach ustrojowych kręgowców. Związki litu posiadają szerokie zastosowanie poza medycyną, wykorzystywane w przemyśle, technice, optyce oraz energetyce [3].

Mechanizm działania litu

Na podstawie wielośrodkowych badań doświadczalnych i klinicznych wykazano, że lit może wpływać wielokierunkowo na organizm człowieka.

Jednym z najwcześniej poznanych mechanizmów działania litu jest transport błonowy jonów. Jako pierwszy model transportu jonowego opisano „przeciwtransport lit-sód” w erytrocytach. Stwierdzono, że może on odpowiadać za kumulowanie się litu w krwinkach [4].

Kolejne badania wykazały, że lit wpływa na transport jonów przez błonę komórkową w komórkach nerwowych, w których występuje nieprawidłowy poziom sodu, powodując zahamowanie jego napływu do wnętrza tych neuronów. U chorych z aktywną chorobą afektywną dwubiegunową opisywano podwyższony poziom jonów sodu a podawanie litu prowadziło do jego normalizacji [2,4].

Od lat znany jest związek litu z układem wtórnych przekazywaczy. Wykazano, że lit modyfikuje przekazywaczość przez wpływ na cyklazę adenylanową oraz układ fosfoinozytoli, przypuszczalnie konkurując z jonami magnezu o miejsce wiążące w układach neuroprzekazywaczy [2]. Cyklaza adenylanowa prowadzi do powstawania cAMP (cyklicznego adenozylo-3',5'-monofosforanu), jednego z ważniejszych elementów wewnątrzkomórkowego przekazywaczości [5]. Jej aktywność zależy od białek G, które lit może stabilizować. Jeżeli cyklaza związana jest z białkiem G_s (stymulującym) prowadzi do zmniejszenia powstawania cAMP. Natomiast w kompleksie z białkiem G_i (blokującym), lit stabilizując go, zmniejsza aktywność tego białka, prowadząc do wzrostu podstawowego poziomu cAMP [6]. Lit także modyfikuje aktywność układu fosfatydyloinozytoli hamując transport mioinozytoli do komórek oraz aktywność monofosfatazy i polifosfatazy inozytoli. Prowadzi w ten sposób do obniżenia poziomu 1,4,5-trifosfoinozytoli (IP₃) i diacyloglicerolu (DAG) hamując przekazywaczość wewnątrzkomórkową. Sugerowano, że lit może w komórce regulować poziom jonów wapnia, wpływając na tempo przekazywania sygnałów nerwowych [2].

Opisano hamujący wpływ litu na aktywność kinazy białkowej C, uczestniczącej w fosforylacji białek, poprzez zmniejszenie ilości substratu dla tego enzymu – peptydu MARCKS (ang. *myristoylated alanine-rich C-kinase substrate*), odgrywającego istotną rolę w funkcjonowaniu wielu komórek [7].

Istnieją liczne doniesienia potwierdzające wpływ litu na różne układy neuroprzekazywaczości. Stwierdzono, że lit może wpływać pobudzająco na układ serotonergiczny, zarówno przez wpływ na syntezę jak i uwalnianie serotoniny. W oparciu o badania neurochemiczne wykazano modyfikujące lub hamujące działanie litu na aktywność receptorów serotoninowych typu 5HT_{2A}, 5HT_{2C} i 5HT_{1B} [7]. Badania genetyczne u chorych z chorobą afektywną potwierdziły związek skuteczności terapeutycznej litu z polimorfizmem genów dla hydroksylazy tryptofanu

oraz transportera serotoniny [8].

Zbadano wpływ litu na przekaznictwo noradrenergiczne, wyrażający się hamowaniem aktywności noradrenaliny i jej uwalniania w zakończeniach nerwowych [9].

Wykazano, że lit wpływa na układ dopaminergiczny, zmniejszając wrażliwość receptorów typu D1 i D2, powodując zmiany konformacyjne budowy receptorów D2 lub ich *down*-regulację. Sugerowano udział polimorfizmu receptorów D1 w patogenezie choroby afektywnej i uzyskiwaniem korzystnych wyników leczenia podczas stosowania litu u tych chorych [10,11].

Opisano związek litu ze zmianami poziomu kwasu glutaminowego w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) u chorych z chorobą afektywną. Lit może hamować wywoływane przez kwas glutaminowy obniżenie aktywności fosfatazy 1 oraz zwiększenie aktywności białka MEK (ang. *mitogen extracellular kinase*) prowadząc do zmniejszenia fosforylacji CREB (ang. *cAMP response element-binding protein*) odgrywającego istotną rolę w funkcjonowaniu OUN [4,12]. Stwierdzono również, że lit może wywierać efekt antagonistyczny do receptorów NMDA (N-metylo-D-asparagianu) oraz hamować neurotoksyczne działanie glutaminianów przez zmniejszenie napływu wapnia do komórek nerwowych. Przypuszcza się, że związane jest to z hamowaniem kinazy syntazy glikogenu (GSK-3), która może modyfikować aktywność tego receptora. Wykazano, że lit podawany przewlekle może nasilać wychwyt zwrotny kwasu glutaminowego w zakończeniach nerwowych [2,13].

U chorych z chorobą afektywną leczonych przewlekle litem przeprowadzono ocenę poziomu kwasu gamma-aminomasłowego (GABA), wykazując jego zwiększenie w korze przedczołowej [14].

Coraz większe zainteresowanie budzi możliwość neuroprotektynnego wpływu litu na układ nerwowy. Istnieją doniesienia sugerujące, że przewlekle stosowanie soli litu może wywierać to działanie w OUN, co związane jest ze zwiększeniem ekspresji czynników neuroprotektynnych, takich jak białko bcl-2, czynnik BAG-1 i BDNF oraz zmniejszeniem czynników uczestniczących w apoptozie, jak białko p53 i bax czy kaspaza-3 [2].

Białko bcl-2 (ang. *B-cell lymphoma/leukemia-2*) hamuje uwalnianie z mitochondriów czynnika aktywującego apoptozę oraz cytochromu c, który również uczestniczy w jej aktywacji [2]. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że lit podawany przewlekle

może powodować wzrost stężenia tego białka, przez co pełni funkcję ochronną neuronów, sprzyjając ich regeneracji w mózgu [7]. Stwierdzono korzystne działanie długotrwałego stosowania węgla litu na uszkodzone komórki hipokampa wywołane stresem, które wiązano z udziałem czynnika BAG-1 (ang. *bcl-2 associated athanogene*) [4].

BDNF (neurotropowy czynnik pochodzenia mózgowego) wywiera działanie ochronne na neurony OUN. Wykazano, że lit podawany przewlekle powoduje zwiększenie ekspresji BDNF i jego receptora w mózgu zwierząt oraz wpływa na aktywność białka bcl-2 uczestniczącego w regeneracji tego czynnika [2,4]. Przypuszcza się, że profilaktyczne działanie litu u chorych z chorobą afektywną może być związane z wpływem na BDNF oraz polimorfizmem genu kodującego ten czynnik [15]. Ponadto lit hamując cyklazę adenylnową i kinazę białkową A moduluje aktywność CREB (ang. *cAMP response element-binding*), który na etapie transkrypcji genowej reguluje syntezę BDNF. Przewlekle podawanie litu może regulować transkrypcję genów CREB przy udziale koaktywatora TORC. Zarówno CREB jak i BDNF hamują proces apoptozy w komórkach [4].

Apoptozie sprzyja także enzym GSK-3 β (kinaza syntazy glikogenu beta). Stwierdzono, że uczestniczy on w patogenezie chorób neurodegeneracyjnych, nasilając powstawanie amyloidu w chorobie Alzheimera i powodując toksyczne uszkodzenie komórek mózgu. Wykazano, że lit silnie hamuje aktywność GSK-3, czego efektem może być regulacja rytmów biologicznych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Zahamowanie GSK-3 wpływa na aktywację szlaku WNT (wingless – układ wewnątrzkomórkowego przekaznictwa), uczestniczącego w prawidłowym rozwoju mózgu i procesach neurotrofowych zachodzących przy udziale BDNF [2,4]. Poszukiwany jest związek profilaktycznego działania litu z polimorfizmem genu GSK-3 [16]. Badane są również możliwości wykorzystania soli litu w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych, jak choroba Alzheimera, choroba Huntingtona lub SLA (stwardnienie zanikowe boczne) [4].

Wykazano, że w aktywacji procesu apoptozy odgrywa rolę zahamowanie szlaku kaspazy-3, enzymu proteolitycznego z grupy kaspaz efektorowych, prowadzącego do uszkodzenia białek enzymatycznych w końcowej fazie apoptozy i zniszczenia komórki. Istnieją sugestie, że lit może wpływać na ten etap przemian komórkowych [17].

Podjęto próbę oceny wpływu antyoksydacyjnego litu podczas leczenia choroby afektywnej dwubiegunowej wykazując, że może zmniejszać proces peroksydacji lipidów i aktywność enzymów antyoksydacyjnych takich jak peroksydaza glutationowa, dysmutaza podtlenkowa czy katalaza oraz zwiększać całkowitą zdolność antyoksydacyjną osocza. Ponadto zaobserwowano, że może nasilać ekspresję genów i aktywność S-transferazy glutationowej (GTS), głównego enzymu antyoksydacyjnego mózgu, sprzęgającego glutation z toksycznymi metabolitami powstającymi w wyniku stresu oksydacyjnego, prowadząc do ich neutralizacji [2,18].

W celu dokładniejszego poznania mechanizmu działania litu prowadzone są badania molekularne i genetyczne. Wykazano związek litu z jednym z najważniejszych czynników transkrypcyjnych – białka aktywującego-1 (AP-1), którego aktywność może modulować przez oddziaływanie na kompleks fosfokinazy C i kinazy białkowej aktywowanej miogenami (PKC-MAPK). Inne doniesienia wskazują, że działanie to związane jest z zahamowaniem przez lit GSK-3, przez co nie dochodzi do aktywacji czynnika c-jun, powodującego rozerwanie wiązania czynników transkrypcyjnych z promotorem transkrypcji DNA. Lit może też regulować ekspresję genu hydroksylazy tyrozynowej, poprawiając stabilność mRNA tego enzymu, prawdopodobnie uczestniczącego w patogenie choroby afektywnej dwubiegunowej [2,19]. Istnieją doniesienia, w których sugerowane jest, że lit wpływa na strukturę chromatyny i metylację białek histonowych w DNA, regulując w ten sposób czas przeżycia neuronów [20].

W prowadzonych badaniach klinicznych zaobserwowano wpływ litu na układ immunologiczny. Wykazano, że długotrwałe podawanie soli litu powoduje zwiększenie liczby neutrofilii, limfocytów T i B oraz komórek NK [21]. Ponadto może osłabiać aktywność białek ostrej fazy oraz modulować wydzielanie cytokin (zmniejsza wydzielanie interleukiny 1 i 6, zwiększa interleukiny 10) [22]. Potwierdzono, że lit może skutecznie ograniczać neutropenię u chorych leczonych lekami cytostatycznymi z powodu nowotworu złośliwego układu moczowo-płciowego [23].

Zaobserwowano również działanie przeciwiwirusowe soli litu. Może on hamować replikację wirusa opryszczki, wpływając na syntezę kwasu nukleinowego przez konkurencję z jonami magnezu katalizującymi zachodzące reakcje enzymatyczne [24]. Wykazano

znaczne zmniejszenie występowania epizodów opryszczki wargowej u chorych z chorobą afektywną leczonych przewlekle litem [21]. Podobnie zaobserwowano, że hamuje on replikację materiału genetycznego wirusa grypy prowadząc do ograniczenia rozwoju infekcji [25].

Poznany jest wpływ litu na gruczoł tarczowy. Lit, dzięki aktywnemu transportowi Na^+/J , wbrew gradientowi stężeń, gromadzony jest w tarczycy w stężeniu 3-4-krotnie wyższym niż w osoczu. Może hamować tworzenie koloidu w tyreocycie, zmieniać strukturę tyreoglobuliny, osłabiać jodowanie tyrozyn, zaburzać ich sprzęganie. Ponadto zmniejsza klirens wolnej tyroksyny w surowicy, pośrednio obniżając aktywność 5' dejodynazy typu I i II oraz zmniejszając w wątrobie dejodynację tych hormonów. Zmniejsza istotnie jodochwytność tarczycy [26]. Opisywano, że lit może zaburzać produkcję przeciwciał przeciwtarczycowych [27]. W badaniach doświadczalnych na szczurach stwierdzono, że wpływa on na wiązanie hormonów tarczycowych do receptorów w mózgu oraz reguluje ekspresję genów dla tych receptorów [28]. Przewlekła terapia solami litu może prowadzić do powstania wola i niedoczynności tarczycy. Zakłada się, że ten średni czas terapii wynosi ok. 1,5 roku, jakkolwiek objawy te mogą pojawić się podczas pierwszych miesięcy leczenia lub nie wystąpić w ogóle. Nieliczne doniesienia mówią również o występowaniu nadczynności gruczołu tarczowego w przebiegu terapii litem. Przypuszczalnie jest to wynikiem powstawania przeciwciał przeciwtarczycowych, rozwoju zapalenia tarczycy bądź bezpośredniego niszczenia tyreocytów przez lit, które uwalniają hormony do krwi. Rzadko może wystąpić pod postacią bezobjawowego zapalenia tarczycy [26].

Lit wywiera istotny wpływ na funkcjonowanie nerek. Wnikając przez kanały sodowe ulega kumulacji w komórkach cewek bliższych. Powoduje zahamowanie aktywności cyklazy adenylationowej oraz zmniejszenie aktywności receptorów akwaporyny 2 (AQP2), upośledzając resorbcję zwrotną wody prowadzi do powstania nerkowopochodnej moczówki prostej. Niekiedy może dochodzić do rozwoju przewlekłej nefropatii śródmiąższowej, która spowodowana jest głównie zwiększonym wydzielaniem parathormonu wtórnie do hiperkalcemii wywołanej przewlekłym przyjmowaniem soli litu [29].

Wykazano, że lit zaburza procesy metaboliczne oraz gospodarkę hormonalną. Potwierdzono jego insulinopodobny wpływ na gospodarkę węglowodanową, regulację poziomu leptyny, obniżenie stężenia

estrogenów i lutropiny oraz zwiększenie poziomu glikokortykosteroidów. Lit podczas przewlekłej terapii może powodować hiperglikemię i prowadzić do rozwoju hiperinsulinemii powikłanej zwiększeniem masy ciała pacjenta [30]. Efekt insulinopodobny litu wiązany jest z wpływem na transport glukozy do miocytów i adipocytów. Istnieją doniesienia wskazujące, że lit zwiększa wrażliwość komórek na insulinę i dokomórkowy transport glukozy oraz hamuje enzymy uczestniczące w wychwycie glukozy i jej metabolizmie (glikolizie, glukoneogenezie) [31]. Stwierdzono także, że hamuje on odwracalnie sekrecję białka wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu (ang. *IGFBP-1, insulin-like growth factor binding protein*) oraz blokując GSK-3 aktywuje syntezę glikogenu [32].

Zastosowanie litu w farmakoterapii

Potwierdzono w wielu badaniach klinicznych normotymiczne działanie soli litu. Lit posiadając wyraźny efekt przeciwmaniakalny skuteczny jest zarówno w leczeniu, jak i profilaktyce choroby afektywnej dwubiegunowej [33,34]. Wykazano, że u 30% pacjentów długotrwale leczonych litem w monoterapii nie dochodzi do nawrotów tej choroby [35]. Jest on również skuteczny w leczeniu depresji lekoopornej oraz ciężkiej depresji z próbami samobójczymi. Stwierdzono, że może potencjalizować działanie leków przeciwdepresyjnych oraz skutecznie zapobiegać zachowaniom samobójczym [1]. W ostatnich latach wysunięto hipotezę, że lit może odgrywać istotne znaczenie w hamowaniu rozwoju choroby Alzheimera, zapobiegając powstawaniu płytek amyloidalnych oraz splotów neurofibrilarnych uczestniczących w jej patogenezie [36]. Opisywane działanie neuroprotektoryjne może być wykorzystywane w próbach leczenia choroby Huntingtona czy stwardnienia zanikowego bocznego (SLA)[4]. Istnieją dane potwierdzające skuteczność soli litu w leczeniu śródsennego bólu głowy oraz nowego codziennego uporczywego bólu głowy, niereagującego na standardowe leczenie [37]. Poza tym lit może być wykorzystany w leczeniu infekcji wirusem opryszczki, grypy lub grypopodobnych, przełomu tarczycowego oraz w zwalczaniu neutropenii w przebiegu chemioterapii [4,33,38].

Bezpieczeństwo terapii solami litu

Stosowanie soli litu wymaga znajomości jego właściwości, sposobu dawkowania i potencjalnych działań ubocznych.

Właściwości farmakologiczne. Lit dobrze wchłania się po podaniu doustnym, maksymalne stężenie we krwi osiąga po ok. 1-2 godzinach od podania (preparaty o przedłużonym działaniu po 2-4 godzinach) [29]. Jego okres półtrwania wynosi 18-24 godzin i wzrasta z wiekiem do 36 godzin a u pacjenta z upośledzoną funkcją nerek może wynosić nawet 50 godzin. Praktycznie nie wiąże się z białkami osocza [39]. Gromadzi się wewnątrzkomórkowo i wolno przenika przez błony. W trakcie leczenia jest nierównomiernie rozmieszczony w organizmie - w płynie mózgowo-rdzeniowym znajduje się ok. 30% a w erytrocytach ok. 50% stężenia w surowicy, natomiast w ślinie jest 2 razy a w gruczole tarczycowym 5 razy więcej niż w surowicy. Lit wydalany jest głównie z moczem w ok. 95%, 4% z potem i 1% z kałem. Czynnikiem determinującym eliminację litu z organizmu jest jego klirens nerkowy. Jony litu swobodnie przenikają przez błonę kłębuszkową, ulegając resorpcji w cewce bliższej w ok. 80%, gdzie zachowują się podobnie do jonów sodu, natomiast nie wchłaniają się w cewce dalszej kłębuszka nerkowego. Wiele czynników wpływa na stężenie litu w surowicy. Obniżenie jego poziomu powoduje zwiększona filtracja kłębuszkowa (dzieci, ciąża), dieta bogatosodowa, brak współpracy ze strony pacjenta. Natomiast zmniejszona filtracja kłębuszkowa (podeszły wiek), dieta niskosodowa i niskopotasowa, odwodnienie, marskość wątroby powodują zwiększenie jego stężenia w surowicy. Lit może łatwo wchodzić w interakcje z innymi lekami, które wpływają na jego poziom we krwi chorego. Znaczne wzmocnienie resorpcji litu w cewce bliższej powodują amilorid, tiazyd i spironolakton. Zmniejszenie klirensu wywołują inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI), leki beta adrenergiczne, werapamil, niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Zwiększenie klirensu litu następuje po podaniu metyloksantyn (teofilina, kofeina), nifedypiny i acetazolamidu [39]. Należy zauważyć, że powszechnie używana kofeina może istotnie wpływać na poziom litu w organizmie a szczególnie zmiany ilości jej spożycia, głównie z wysokiego na niskie, co może prowadzić do istotnego zwiększenia stężenia litu i konieczności obniżenia jego dawki. Wykazano również, że chlorpromazyna oraz inne pochodne fenotiazyny, stosowane równoległe z litem, mogą powodować wystąpienie objawów neurotoksyczności. Natomiast podczas terapii haloperidolem może rozwinąć się zespół encefalopatyczny, prowadzący do nieodwracalnych uszkodzeń mózgu. Podobnie selektywne inhibitory wychwytu

zwrotnego serotoniny (SSRI) mogą nasilać toksyczne działanie litu. Natomiast podawanie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych z litem może powodować wystąpienie manii lub szybkiej zmiany faz w chorobie afektywnej. Ponadto lit może nasilać i wydłużać działanie leków zwiotczających [40].

Dawkowanie. Lit posiada wąski indeks terapeutyczny, co powoduje konieczność regularnej kontroli jego poziomu we krwi. W początkowym okresie leczenia stężenie litu w surowicy należy kontrolować przynajmniej 1x w tygodniu, następnie kontrolę można przeprowadzać co 1-2 miesiące, a podczas remisji co 2-3 miesiące. W zapobieganiu nawrotom zaburzeń afektywnych zalecane jest utrzymanie stężenia litu w zakresie 0,5-0,8 mmol/l. W ostrych stanach maniakałnych zalecane jest podawanie 1,5-2,0 g/d, w co najmniej 3 dawkach podzielonych (aby stężenie w surowicy utrzymywało się w zakresie 0,6-1,2 mmol/l), po ustąpieniu ostrej fazy dawkę należy zmniejszyć. Lek trzeba odstawać stopniowo przez okres przynajmniej 2 tygodni. Natomiast w przypadku wystąpienia objawów toksyczności leczenie należy natychmiast przerwać [40].

Działania niepożądane. Lit może wywoływać szereg uciążliwych działań niepożądanych, prowadząc podczas przewlekłej terapii do poważnych powikłań. Do działań ubocznych najczęściej występujących należą drżenia głównie kończyn górnych, poliuria, suchość w ustach, objawy dyspeptyczne (ból brzucha, nudności, luźne stolce/biegunka), obrzęki w obrębie twarzy, kończyn i brzucha, przyrost masy ciała, sedacja i upośledzenie funkcji poznawczych, zaostrzenie skórnych zmian trądzikowych i łuszczycowych. Przewlekłe stosowanie litu, głównie w większych dawkach, może prowadzić do rozwoju objawów ze strony układu moczowego jak upośledzenie zagęszczania moczu i powstanie nerkowopochodnej moczówki prostej, przewlekła nefropatia śródmiąższowa o charakterze zwłóknienia śródmiąższowego korowego i rdzeniowego oraz atrofii cewkowej, stwardnienie kłębuszków nerkowych oraz powstania licznych torbieli. Najbardziej charakterystycznymi zmianami ze strony układu krążenia są stwierdzane w badaniu EKG spłaszczenia lub odwrócenia załamka T, zaburzenia pobudliwości i przewodzenia, najczęściej o charakterze bradyarytmii zatokowej. Ponadto długotrwałe podawanie litu może powodować nadczynność przytarczyc z towarzyszącym wzrostem stężenia wapnia w surowicy i zmniejszeniem jego wydalania z moczem.

Często obserwowane jest pojawienie się wola i zaburzeń funkcji tarczycy. Przy stężeniu w surowicy przekraczającym 1,6mEq/l może dojść do rozwoju zatrucia litem, objawiającego się dolegliwościami ze strony układu nerwowego od niepokoju, drażliwości, nadmiernej sedacji aż po majaczenie, ataksję, drżenia grubofaliste i napady drgawkowe. Pojawiają się burzliwe wymioty, biegunka, odwodnienie, postępująca niewydolność nerek i krążenia prowadzące do śpiączki a nawet zgonu [1,39,40].

Przeciwwskazania do stosowania litu. Do bezwzględnych przeciwwskazań należą niewydolność nerek, znacznego stopnia niedoczynność tarczycy, poważne schorzenia układu krążenia, ciężkie choroby metaboliczne, ciąża. Ostrożnie należy podawać w chorobie Parkinsona i padaczce [40].

Podsumowanie

Znany od wielu lat lit, będąc nadal jednym z najskuteczniejszych leków stabilizujących nastrój, pozostaje lekiem z wyboru w leczeniu zaburzeń afektu. Jednakże jego mechanizm działania pozostaje niewyjaśniony. Potwierdzono, że wpływa na wiele szlaków neuroprzekaznikowych w komórkach. Ostatnio przeprowadzone obserwacje wykazały, że lit może posiadać właściwości neuroprotektcyjne, co daje nadzieję na wykorzystanie w leczeniu choroby Alzheimera lub innych chorób neurodegeneracyjnych do dziś nieuleczalnych. Prowadzone są wielokierunkowe badania w poszukiwaniu nowych informacji dotyczących tego sprawdzonego klinicznie pierwiastka, które pozwolą znaleźć nowe miejsce dla litu w medycynie, uwzględniając szersze wskazania kliniczne, jak również możliwości zapobiegania lub znoszenia potencjalnych działań ubocznych obecnie wyraźnie ograniczających jego zastosowanie.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Halina Szymczyk

Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej UM

ul. Jaczewskiego 8b; 20-090 Lublin

☎ (+48 81) 448 64 53

✉ halina.szymczyk@umlub.pl

Piśmiennictwo

1. Schou M. Lit w leczeniu chorób afektywnych. Przewodnik praktyczny. Warszawa: Fundacja IPN; 1994. ss. 23-64.
2. Gawlik O, Rabe-Jabłońska J. Mechanizm działania jonów litu w ośrodkowym układzie nerwowym. *Psychiatr Psychol Klin.* 2008;8(4): 211-7.
3. Opienińska-Blauth J, Masiak M, Kulesza S. Lit w biologii i medycynie. *Post Hig Med Dośw.* 1977;31:569-99.
4. Permoda-Osip A, Rybakowski J. Biologiczne mechanizmy działania litu w kontekście efektu normotymicznego. *Farmakoter Psych Neurol.* 2009;1:7-15.
5. Nowak JZ, Zawilska JB. Receptory i mechanizmy przekazywania sygnału. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN; 2004: 37-64.
6. Pietruczuk K, Witkowski JM. Mechanizmy działania litu. *Psychiatria.* 2008;5(2):51-57.
7. Manji HK, Chen G. PKC, MAP kinases and the bcl-2 family of proteins as long-term targets for mood stabilizers. *Mol Psychiatry.* 2002;7(1):46-56.
8. Serretti A, Lilli R, Lorenzi C, et al. Tryptophan hydroxylase gene and response to lithium prophylaxis in mood disorders. *J Psychiatr Res.* 1999;33:371-7.
9. Sastre E, Nicolay A, Bruguerolle B, et al. Effect of lithium on norepinephrine metabolic pathways. *Life Sci.* 2005;77:758-67.
10. Rybakowski JK. Aripiprazole joins the family of second-generation mood stabilizers [letter]. *J Clin Psychiatry.* 2008;69(5):862-863.
11. Kameda K, Miura J, Suzuki K, et al. Effects of lithium on dopamine D2 receptor expression in the rat brain striatum. *J Neural Transm.* 2001;108(3):321-34.
12. Kopnisky KL, Chalecka-Franaszek E, Gonzalez-Zulueta M, et al. Chronic lithium treatment antagonizes glutamate-induced decrease of phosphorylated CREB in neurons via reducing protein phosphatase 1 and increasing MEK activities. *Neuroscience.* 2003;116(2):425-35.
13. Jope RS. Anti-bipolar therapy: mechanism of action of lithium. *Mol Psychiatry.* 1999;4:117-28.
14. Lan MJ, McLoughlin GA, Griffin JL, et al. Metabonomic analysis identifies molecular changes associated with the pathophysiology and drug treatment of bipolar disorder. *Mol Psychiatry.* 2008;5.
15. Rybakowski JK, Suwalska A, Czerski P, et al. Prophylactic effect of lithium in bipolar affective illness may be related to serotonin transporter genotype. *Pharmacol Rep.* 2005;57(1):124-7.
16. Benedetti F, Serretti A, Pontiggia A, et al. Long-term response to lithium salts in bipolar illness is influenced by the glycogen synthase kinase 3-beta-50 T/C SNP. *Neurosci Lett.* 2005;376(1):51-5.
17. Li R, El-Mallahk RS. A novel evidence of different mechanisms of lithium and valproate neuroprotective action on human SY5Y neuroblastoma cells: caspase-3 dependency. *Neurosci Lett.* 2000;294:147-150.
18. Shao L, Cui J, Young LT, et al. The effect of mood stabilizer lithium on expression and activity of glutathione s-transferase isoenzymes. *Neuroscience.* 2008;151:518-24.
19. Brandish PE, Su M, Holder DJ, et al. Regulation of gene expression by lithium and depletion of inositol in slices of adult rat cortex. *Neuron.* 2005;45:861-72.
20. McColl G, Killilea DW, Hubbard AE, et al. Pharmacogenetic analysis of lithium-induced delayed aging in *Caenorhabditis elegans*. *J Bio Chem.* 2008;283:350-7.
21. Rybakowski JK, Amsterdam JD, Prystowsky MD. Blood cell indices in affective patients during lithium prophylaxis. *Lithium.* 1993;4: 205-9.
22. Służewska A, Rybakowski JK, Sobieska M, et al. Concentration and microheterogeneity glycoforms of alpha-1-acid glycoprotein in major depressive disorder. *J Affect Disord.* 1996;8,39(2):149-55.
23. Zdrojowy R. Ocena skuteczności węglanu litu w leczeniu i zapobieganiu leukopenii po lekach cytostatycznych stosowanych w nowotworach układu narządów moczowo-płciowych. *Urol Pol.* 1984;37(1):17-21.
24. Skinner GR, Hartley C, Buchan A, et al. The effect of lithium chloride on the replication of herpes simplex virus. *Med Microbiol Immunol.* 1980;168(2):139-148.
25. Ziaie Z, Brinker JM, Kefalides NA. Lithium chloride suppresses the synthesis of messenger RNA for infected cell protein-4 and viral deoxyribonucleic acid polymerase in herpes simplex virus-1 infected endothelial cells. *Lab Invest.* 1994;70(1):29-38.
26. Kraszewska A, Abramowicz M, Chłopocka-Woźniak M, et al. Wpływ litu na czynność gruczołu tarczowego u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową. *Psychiatr Pol.* 2014;48(3):417-28.
27. Livingstone C, Ramzes H. Lithium: a review of its metabolic adverse effects. *J Psychopharmacol.* 2006;20:347-55.
28. Hahn CG, Pawlyk AC, Whybrow PC, et al. Lithium administration affects gene expression of thyroid hormone receptors in rat brain. *Life Sci.* 1999;64:1793-802.
29. Kaczmarczyk I, Sułowicz W. Nefropatia litowa. *Przegląd Lekarski.* 2013;70(6):397-9.
30. Olszewska K, Rybakowski J. Wpływ leków normotymicznych pierwszej generacji (sole litu, walproinian, karbamazepina) na masę ciała i gospodarkę węglowodanową pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową. *Psychiatria.* 2007;4(1):8-16.
31. Rybakowski JK, Suwalska A. Gastrointestinal, metabolic and body-weight changes during treatment with lithium. W: Bauer M, Grof P, Muller-Oerlinghausen B: *Lithium in neuropsychiatry - the comprehensive guide.* Londyn: Informa Healthcare; 2006. p. 283-295.

