

# 75 lat litoterapii we współczesnej psychiatrii

*Make lithium great again !*

Perspektywa XXI wieku

Dr n. med. Ryszard Kujawski

Wojewódzki Szpital Zdrowia Psychicznego w Świeciu,  
9.12.2025 roku

- inspiracją dla prezentacji był warsztat pt. „**Lit na nowo: jak wykorzystać klasyczną terapię w nowoczesnej psychiatrii**” autorstwa dr hab. n. med. Ewa Ferensztajn-Rochowiak (III Wielopolski Kongres Psychiatrii, Poznań, 13.11.2025)
- Czy lit jest przydatny we współczesnej psychiatrii?
- Jakie są wskazania do leczenia litem?
- Czy lit jest bezpieczny?
- *Orphan drug*: dlaczego lit – mimo dobrej skuteczności i wieloletniego doświadczenia – jest stosowany rzadziej niż inne leki?

# Farmakokinetyka i farmakodynamika

- Lit jest metalem alkaicznym, który może być podawany w postaci **węglanu** lub **cytrynianu** albo **orotanu**
- W solach tych czynnikiem aktywnym jest kation litowy
- Lit nie wiąże się z białkami osocza i zostaje wydalony drogą nerkową w niezmienionej postaci
- Mechanizm działania
  - 1) **Hamowanie kinazy syntazy glikogenu 3-beta (GSK-3beta):** regulacja transkrypcji genów, wpływ na plastyczność synaptyczną, apoptozę, strukturę komórek, odporność na stres i rytmy biologiczne
    - ☐ (GSK-3beta): znacznie w leczeniu chorób afektywnych i neurodegeneracyjnych – enzym metabolizmu białka prekursora amyloidu i fosforyzacji białka tau
  - 2) **Hamowanie monofosfatazy -1 inozytolu** - układ fosfatydylinozytolu (PI) – hipoteza: uszczuplenie zapasów PI w CHAD
  - 3) **Hamowanie kinazy białkowej C**
  - 4) **Stymulacja czynnika neurotropowego pochodzenia mózgowego (BDNF)**

# Lit – krótka historia

- Alfred Garrod (1859) – Li w leczeniu dny moczanowej
- William Hammond (1871) – Li w leczeniu manii
- Carl Lange (1886) – tzw. teoria moczanowa depresji – Li w leczeniu i profilaktyce depresji okresowej
- John Cade (1949) – skuteczność Li w leczeniu stanów maniakalnych
- lata 50. XX w. – leczenie manii (obecnie: hipomania)
- lata 60. XX w. – profilaktyczne działanie w zapobieganiu manii i depresji w chorobach afektywnych
- Lata 70. XX w. – działanie p/depresyjne
- Lata 80 XX w. –działanie potencjalizujące LPD
- Lata 90. XX w.
  - działanie p/samobójcze (niezależne od zapobiegania nawrotom CHA)
  - działanie immunomodulacyjne i p/wirusowe
- XXI w. – działanie neuroprotekcyjne

## 1. Profilaktyka CHAD

- podstawowy lek w profilaktyce nawrotów w CHAD (**M > D**)
- całkowity efekt profilaktyczny monoterapii litem (brak nawrotów w okresie 20 lat i więcej) u 1/3 pacjentów LER

## 2. Leczenie hipomanii > manii

- Kaplan, 1990: główną metodą leczenia manii pozostaje jednak lit. Pozwala on nie tylko opanować fazę ostrej manii, ale również mniejszych ryzyko nawrotu psychozy
- ☐ Cameron: 2004: chociaż lit i VLP są zarejestrowane w ostrej manii, mogą nie wystarczyć do szybkiego opanowania zaburzeń zachowania. W początkowym okresie leczenia manii zazwyczaj stosuje się LPP
- ☐ w ostrym stanie maniakalnym podawać lit z LPP - terapeutyczne działanie litu ujawnia się po 7-10, a niekiedy po 10-14 dniach leczenia
- podawanie litu powinno trwać co najmniej 4 tygodnie, po czym rozważyć odstawienie
- w leczeniu ostrych objawów manii: 0,8-1,2 mmol/l; hipomanii: 0,6-0,8 mmol/l
- dawki terapeutyczne hipomania/mania: 1000-2000 mg/db
- w **monoterapii** lit jest bardziej skuteczny w **hipomanii** niż w stanach maniakalnych



# Wskazania do litoterapii

3. **Potencjalizacja leczenia CHAJ**
  - działanie lepsze w depresji w przebiegu CHAD niż CHAJ
4. **Leczenie depresji**
5. **Impulsywność, agresja** - w przebiegu zaburzeń organicznych, neurorozwojowych, zaburzeń osobowości
6. **Neutropenia** (Rybakowski, 2020: „Wzrost leukocytów w trakcie stosowania litu obserwowano już 70 lat temu i jest to efekt dobrze znany i wykorzystywany klinicznie”).
7. **Potencjalizacja LPP w schizofrenii lekoopornej**
  - ☐ Szczególnie gdy wyraźne objawy afektywne
8. **Leczenie zaburzenia schizoafektywnego**
9. **Leczenie depresji poschizofrenicznej**
10. **Zaburzenia funkcji poznawczych** – orotan litu
11. **Uzależnienie od alkoholu i depresja w przebiegu ZZA** – badano, lecz nie wykazano skuteczności

# Przeciwwskazania do litoterapii

## BEZWZGLĘDNE:

1. ONN
2. OZMSerc

## WZGLĘDNE:

3. Upośledzenie funkcji nerek
4. Zab Rytmi Ser
5. Łuszczyca
6. Ustabilizowana choroba tarczycy
7. Ch. Addisona
8. Białaczka szpikowa
9. Odwodnienie/niskie stężenie Na
10. Zab. mózdkowe
11. Miastenia
12. Zab. krąż. Mózg.
13. Chor. Parkinsona
14. Niewyrównana padaczka

# Włączenie litu ambulatoryjnie

- badania – morfologia z rozmazem, kreatynina, eGFR, TSH, FT<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub>, PTH, wapń, sód, potas, badanie ogólne moczu
- 250 mg 3 tbl na wieczór
- po 4 dniach przyjmowania – kontrola stężenia litu – tzw. pomiar poranny po 12 godzinach od wieczornej dawki litu



### Stężenia litu

- wąskie okno terapeutyczne: nieskuteczny poniżej **0,4 mmol/l** i toksyczny powyżej **1,5 mmol/l**
- PL: profilaktyka nawrotów: **0,5-0,8 mmol/l**; mania: **0,8-1,2 mmol/l**
- u starszych osób zalecane są niższe stężenia
- „stężenie w osoczu mierzy się 8-12 godzin po ostatniej dawce leku”
- Kaplan, 1990: w ostrym zespole maniakalnym stężenie może być wyższe, tj. **1,0-1,5 mmol/l**.
- Kaplan, 1990: przy stężeniu poniżej **0,4 mmol/l** poprawę należy uznać za efekt placebo

# Badanie stężenia litu w pierwszych miesiącach leczenia

- Terapeutycznie – do czasu stabilizacji stanu psychicznego 1-2 x / tydzień, szczególnie u osób ze względnymi przeciwwskazaniami
- Profilaktyka – początkowo co 2 tygodnie, potem co 1 m-c, następnie co 3-4 miesiące
- Natychmiastowa kontrola:
  - a. Działania niepożądane
  - b. Zmiana fazy
  - c. Podejrzenie braku współpracy

## Badania w profilaktyce w pierwszych miesiącach leczenia

- TSH, FT<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub>
- Kreatynina, GFR
- Masa ciała

# Monitorowanie w leczeniu przewlekłym

(w zależności od standardów: co 3 m-ce do roku)

- Laboratoryjne - TSH, FT<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub>, kreatynina, GFR, mocznik, badanie ogólne moczu, wapń, PTH
- Obrazowe - USG tarczycy
- Neurofizjologiczne – EKG
- Masa ciała

# Monitoring leczenia litem

| Badania przed włączeniem litu                                                                                                                                                                                                        | Monitorowanie wczesne                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Monitorowanie przewlekłe (w zależności od standardów: co 3 m-ce do roku)                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• morfologia z rozmazem,</li> <li>• kreatynina, eGFR,</li> <li>• TSH, FT<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub>,</li> <li>• PTH, wapń,</li> <li>• sód, potas,</li> <li>• badanie ogólne moczu</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• TSH, FT<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub></li> <li>• Kreatynina, GFR</li> <li>• Masa ciała</li> </ul> <p>Lit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>steż. terapeutyczne</b> – do czasu stabilizacji stanu psychicznego i poziomu litu 1-2 x / tyg,</li> <li>- <b>steż profilaktyczne</b> – początkowo co 2 tygodnie, potem co 1 m-c</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• TSH, FT<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub>,</li> <li>• kreatynina, GFR, mocznik,</li> <li>• badanie ogólne moczu,,</li> <li>• PTH, wapń</li> <li>• USG tarczycy</li> <li>• EKG</li> <li>• Masa ciała</li> </ul> <p>Lit - co 3-6 m-cy</p> |

# Działania niepożądane wczesne

- 1. Poliuria (20-87%)** – osłabienie zdolności zagęszczania moczu,
  - ZAL: zmniejszeniu dawki litu; ew. amiloryd;
  - większe ryzyko przy łączeniu z LPP
- 2. Moczówka prosta (>3 litry moczu na dobę, nieraz > 10 l oraz silne pragnienie)**
  - ZAL: odstawienie litu
- 3. Nudności (10-20%), metaliczny posmak śliny** – wydzielanie Li do śliny; korelacja ze stężeniem, zwykle ustępują
  - ZAL: przyjmowanie litu po posiłkach; dawkowanie kilka razy dziennie lub preparaty o przedłużonym uwalnianiu
- 4. Biegunka (10-20%)** – zwykle ustępuje
  - ZAL: zmniejszenie dawki



## Działania niepożądane wczesne

- 5. Drżenie rak (20-25%)** – drobnofaliste, samoistne lub zamiarowe, najbardziej widoczne podczas wykonywania zaplanowanych czynności
  - inne czynniki predysponujące (starszy wiek, terapia skojarzona z LPP, LPD, LPDrg)
  - szczególnie wyraźne, jeśli wzrasta stężenie litu zbliża się do wartości toksycznych
  - ZAL: zmniejszenie dawki litu; propranolol 20-40 mg/db
- 6. Objawy pozapiramidowe**
  - PG – u osób starszych lub skojarzenie z LPP
- 7. Objawy mózdkowe**
  - KL: oczopląs i zaburzenia chodu nawet przy terapeutycznych poziomach litu
  - ZAL: znaczne zmniejszenie dawki lub odstawienie litu
- 8. Stępienie emocjonalne i poznawcze** (zwłaszcza w zakresie pamięci)

# Działania niepożądane wczesne

## 9. Wzrost mc (25-33%)

- niższy przyrost niż po VPA;
- insulinopodobne działanie litu na metabolizm węglowodanów i tłuszczów; zatrzymywanie Na;
- ZAL: 1. dieta, 2. aktywność fizyczna; 3. monitoring czynności tarczycy; 4. terapia skojarzona lekami o niskim potencjale przyrostu mc (LAM, ARI); 5. dołączenie TOP i / lub metforminy

## 10. Bradykardia zatokowa, zmiany w EKG

- odwrócenie załamka T, dysfunkcja w. zatokowego; wydł. odst. PR, wydł. odst. QT, częstoskurcz komorowy
- PG: czas i stężenie litu

## 11. Trądzik, łuszczyca, rumienie, łysienie

- ZAL: zmniejszenie dawki, w ciężkich przypadkach – odstawienie litu

## 12. Hiperkalcemia i pierwotna nadczynność przytarczyc (10%)

- PG: zwiększenie reabsorpcji wapnia w nerkach (mniejsze wydalanie z moczem) i stymulowanie wydzielania PTH
- WY: 4x częściej u K
- KL: osłabienie zmęczenie
- ZAL: leczenie endokrynologiczne „W wypadku nadczynności przytarczyc dającej istotne objawy kliniczne leczenie jest podobne jak przy pierwotnej nadczynności przytarczyc”

# Zatrucie litem

- PG: 1) odwodnienie; 2) zaburzenia funkcji nerek; 3) leki (diuretyki tiazydowe i pętlowe; inhibitory ACE, 4) znaczne przedawkowanie (celowe zatrucie) 5) wiek podeszły 6) równoczesne stosowanie LPP (w ostrej manii)
- stęż  $> 1,2 \text{ mmol/l}$
- „działanie toksyczne litu występuje przy stężeniu rzędu  $1,5 \text{ mmol/l}$ , u większości jednak – jeśli przekroczy  $2,0 \text{ mmol/l}$ ”;
- „objawy zatrucia litem pojawiają się przy stężeniu ok.  $2 \text{ mmol/l}$ ”
- objawy rozwijają się zwykle w ciągu 1-2 dni
- początkowo: pogłębienie istniejących wcześniej objawów nietolerancji z nasileniem wymiotów i biegunki, wzmożonym pragnieniem, polydypsją i wielomoczem oraz grubofalistymi drżeniami
- przy wyższych stężeniach również: 1) nadciśnienie; 2) ruchy płaswiczo-atetotyczne, 3) objawy mózdkowe (oczopląs, dyzartria, ataksja) 4) zab. świadomości 5) drgawki, 6) niewydolność nerek

# Zatrucie litem

- Eliminacja litu:
  - **ksantyny** (kofeina, leki stosowane w leczeniu astmy, np. aminofilina, teofilina i inne),
  - **związki alkalizujące** (leki stosowane np. w leczeniu kwasicy metabolicznej jak wodorowęglan sodu),
  - **leki moczopędne** (np. inhibitory anhidrazy węglanowej, np. acetazoamid (Diuramid)
- N! - **leki na DM2** (empagliflozyna, dapagliflozyna i inne gliflozyny znane jako inhibitory SGLT<sub>2</sub>),
- 0,9% NaCl
  
- zatrucie litem: stan zagrażający życiu; wymaga intensywnego leczenia objawowego
  - a) odpowiednie nawadnianie;
  - b) zapewnienie równowagi elektrolitowej;
  - c) przywrócenie prawidłowej czynności nerek,
  - d) w ciężkich przypadkach w wypadku NN – hemodializa
  
- PO: SILENT (**zespół nieodwracalnej neurotoksyczności wywołanej litrem**) - utrzymywanie się zaburzeń poznawczych i deficytów neurologicznych; progresja neurotoksyczności

# Działania niepożądane litu w zależności od stężenia w osoczu

| 0,5-1 mmol/l<br>(stężenie terapeutyczne)                   | 1-2 mmol/l<br>(>1,5 mmol/l: stężenie toksyczne) | Powyżej 2 mmol/l<br>(niebezpieczne stężenie toksyczne) |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Powikłania żołądkowo-jelitowe (mdłości, wymioty, biegunka) | Drżenia grubofaliste                            | Hiperrefleksja                                         |
| Drżenie drobnofaliste                                      | Ataksja                                         | Drgawki                                                |
| Suchość w jamie ustnej                                     | Dyzartria                                       | Psychoza toksyczna                                     |
| Poliuria i polidypsja                                      | Oczopląs                                        | Omdlenie                                               |
| Zawroty głowy                                              | Uszkodzenie nerek                               | Oliguria                                               |
| Przyrost masy ciała                                        | Anoreksja                                       | Niewydolność krążenia                                  |
| Obrzęk                                                     | Osłabienie mięśniowe                            | Śpiączka                                               |
|                                                            |                                                 | Śmierć                                                 |



# Karta leczenia litem

- Wynika z niskiego indeksu terapeutycznego
- Opis działań niepożądanych litu
- Zasady stosowania litu
- Zasady wykonywania badań laboratoryjnych
- Odpowiednia podaż płynów
- Unikanie modyfikacji dietetycznych (zmiany w spożyciu Na)



# Lit - ciąża, karmienie piersią

## Lit - ciąża

- ryzyko kardiologiczne, malformacje, najczęściej anomalia Ebsteina
- badania z lat 70. XX w. 10-20x większe ryzyko;
- badania nowsze - niskie dawki litu: RR 1,11
- w II-III semestrze klirens litu rośnie - zwiększyć dawkę

## Lit – karmienie piersią

- przenikanie do mleka: 30-50% stężenia w surowicy
- po porodzie: klirens litu gwałtownie spada – zmniejszyć dawkę

## Lit – ciąża PL

- U kobiet z ChAD zwiększone ryzyko nawrotów **podczas ciąży** oraz **zaburzeń poporodowych**.
- W okresie planowania ciąży - uzyskanie przez kilka miesięcy stabilizacji stanu psychicznego na jednym leku normotymicznym (ale: nie VPA ani KBZ).
- Lit może stanowić lek pierwszego wyboru.
- Osoby zażywające lit powinny kontynuować jego przyjmowanie w ciąży.
- W I trymestrze dawkę węglanu litu należy obniżyć do 500 mg/dobę.
- W II i III trymestrze lit stosować w dawkach podzielonych, stężenie ok. 0,6 mmol/l.
- Zmniejszyć dawkę litu na 2 tyg. przed porodem i włączyć po porodzie, stęż. co najmniej 0,6 mmol/l.
- Wysoki wskaźnik przenikania do mleka - nie zaleca się karmienia piersią.
- W wyjątkowych wypadkach: lit w dawkach podzielonych po karmieniu dziecka.
- Podawanie litu w ciąży – skuteczna strategią zapobiegania zab. poporodowym.
- U kobiet, u których w przeszłości wystąpiły takie zaburzenia, a nie otrzymywały Li litu podczas ciąży, zaleca się włączenie Li bezpośrednio po porodzie.
- Możliwe jest bezpieczne wprowadzenie Li do leczenia w końcowym okresie ciąży – zapobiega to nawrotom w okresie poporodowym.
- Monitorowania stężeń Li celem ochrony płodu przed stężeniem toksycznym

Rybakowski J, Cubala WJ, Gałęcki P, Rymaszewska J, Samochowiec J, Szulc A, Dudek D. *Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego dotyczące leczenia zaburzeń afektywnych u kobiet w wieku rozrodczym. Część II: Choroba afektywna dwubiegunowa. Psychiatr. Pol. 2019; 53(2): 263–276.*

# Lit a tarczycyca

- Lit gromadzi się w tarczycy w stężeniach 3-4 razy wyższych niż w osoczu
- Lit powoduje zmniejszenie produkcji i hamowania uwalniania hormonów tarczycy
- Zmiany strukturalne w wolu niezwiązane ze stężeniem hormonów tarczycy
- Objawy niedoczynności tarczycy pojawiają się z reguły na wczesnym etapie terapii litem, częściej u K i osób z obciążeniem genetycznym chorobami tarczycy.
- 98 pacjentów z ChAD, lit przez okres co najmniej 3 lat (średnio  $19 \pm 10$  lat) **stężenie TSH i objętość gruczołu tarczowego** były istotnie większe niż u 39 pacjentów z CHAD nieotrzymujących litu. Częstość **niedoczynności tarczycy** podobna w obu grupach (24% vs. 18%) i 3-4 razy większa u K niż u M, co świadczy o tym, że sama ChAD może predysponować do takiej niedoczynności.
- Częstość **wola** u leczonych litem nie różniła się między K a M.
- Nie stwierdzono korelacji między występowaniem **wola** a poziomem **hormonów tarczycy**.
- Porównanie **p/ciał przeciwtarczycowych** u osób otrzymujących lit i nieotrzymujących litu nie wykazało różnic.

## Lit a tarczycę

- Po włączeniu litu – monitoring czynności tarczycy co 6 miesięcy
- KL: niedoczynność tarczycy (6-50% gł. K) i wole (30-59% K = M (37% vs 41%; brak różnic w autoprzeciwciałach)
- Czynniki predysponujące: wywiad rodzinny w kier. chorób tarczycy
- 1) wysoki poziom TSH, 2) niedoczynność tarczycy i/lub 3) wole podczas skutecznej terapii litem **nie są powodem do jego odstawienia, lecz do leczenia tyroksyną** (dawkę można ustalić z endokrynologiem)
- Wyjątkowo rzadko – **odstawienie litu**

# Profilaktyka długoterminowa – nerki

- W warunkach fizjologicznych szybkość spadku GFR wynosi około **0,75** ml/min/rok u osób w wieku 35–40 lat, a **do 1** ml/min/rok ok. 55.–60. rż (szybciej u M)

## Stadia PCHN

- 1 PNN z prawidłowym GFR (zwykle obecna albuminuria) GFR > 90 ml/min /1.73 m<sup>2</sup>
- 2 PNN wczesna GFR 60-89 ml/min /1.73 m<sup>2</sup>
- 3 PNN umiarkowana GFR 30-59 ml/min /1.73 m<sup>2</sup>
- 4 PNN ciężka GFR 15-29 ml/min /1.73 m<sup>2</sup>
- 5 PNN schyłkowa (mocznica) GFR < 15 ml/min /1.73 m<sup>2</sup> lub leczenie dializami



# Nefropatia litowa

- PM: a) uszkodzenie kłębuszkowe (zmiana minimalna, ogniskowe segmentowe stwardnienie kłębuszków nerkowych) KL: zespół nefrytyczny (nerwczycowy)
- b) kanalikowo-śródmiąższowe (zanik kanalików nerkowych; włóknienie śródmiąższowe): KL: 1) moczówka prosta; 2) przewlekłe śródmiąższowe zapalenie nerek.
- PG: hamowanie przez lit kinazy syntazy glikogenu 3 (GKS-3) w komórkach głównych kanalików zbiorczych nerek > dysregulacja aktywności akwaporyny 2 > zmiany oporności cewek zbiorczych na wazopresynę
- na poziomie laboratoryjnym:
  - 1) podwyższenie stężenia **kreatyniny**
  - 2) zmniejszenie współczynnika **przesączania kłębuszkowego** – *GFR*).



# Czynniki ryzyka rozwoju nefropatii

## Związane z zażywaniem litu

- 1) Dłuższy okres stosowania litu
- 2) Wyższe stężenia litu w surowicy
- 3) epizody zatrucia litem
- 4) początek leczenia litem po 40. roku

## Inne

- 1) Wyjściowo niższa wartość GFR
- 2) współistniejące choroby
  - NT,
  - DM
  - nadczynność przytarczyc,
  - podwyższone stężenia kwasu moczowego
- 3) stosowane z litem innych leków (?)

# Lit a GFR i KREA

- Sprzeczne informacje na temat wpływu długotrwałego stosowania litu na funkcję nerek, jednak coraz więcej badań wskazuje na toksyczny wpływ litu na nerki.
- **Badania wykonane do lat 90: nieznaczne obniżenie GFR (15%).**
- **Późniejsze prace: obniżenie GFR < 60 ml/min ze znacznie większą częstością.**
- **Procent pacjentów z GFR < 60 ml/min był istotnie większy w grupie osób trzymających lit (34,4%) w porównaniu z osobami grupy kontrolnej (13,1%).**
- **lit przez okres 5–39 lat (średnio 16 lat) wartości GFR < 60 ml/min/1,732 u 38% M i 16% K**
- **Znaczna częstość występowania obniżenia GFR u osób przyjmujących lit. GFR 30–59 ml/min wynosił w grupach wiekowych 20–39, 40–59, 60–69 i ≥ 70 lat odpowiednio 36%, 53%, 73% i 77%, a GSR **poniżej 30 ml/min** odpowiednio 3%, 5%, 5% i 8%.**
- **lit przez 6,5 roku - podwyższone stężenie kreatyniny u 4%; po 19 latach u 12%**
- **GFR u otrzymujących lit pacjentów z F70 przez 1–23 lat (średnio 9 lat) - GSF < 55 ml/min, w tym u 17,5% < 50 ml/min, czego nie stwierdzono u żadnej z osób z grupy kontrolnej.**
- **Clos i wsp. (2015) - średni czas stosowania litu - 55 miesięcy (zakres 6–144).**
- ▢ **średni roczny spadek eGFR wyniósł 1.3 ml/min /1.73 m<sup>2</sup> w grupie badanej, a 0.9 mL/min / 1.73 m<sup>2</sup>) w grupie kontrolnej**
- ▢ **długotrwała terapia litem nie wpływa istotnie na obniżenie wartości eGFR**
- **Progresja neuropatii jest zwykle powolna, a średnie GFR wynosi 2,2 ml/min przez rok**

## ESRD-Li -schyłkowa niewydolność nerek (ESDR – end-stage renal disease), GFR < 15 ml/min

- Nefropatia litowa może u części pacjentów doprowadzić do **schyłkowej niewydolności nerek (end-stage renal disease, ESRD)**.
- Częstość nie przekracza 1% w nefropatii litowej
- **6-krotnie większe ryzyko** u osób przyjmujących lit w **porównaniu z populacją generalną**
- Czynniki ryzyka: długość leczenia litem > 20 lat; starszy wiek
- **wiek > 46 rż, a średnia długość stosowania litu - 23 lata.**
- Prawdopodobieństwo progresji ze stadium 3 PNN do stadiów 4-5 PNN wynosi ok. 5% przy kontynuacji leczenia litem
- u 10 pacjentów przerwano stosowanie litu średnio 10 lat przed przeszczepem.

# Uszkodzenie nerek a leczenie litem

## Odstawienie litu

- **W przypadku stwierdzenia objawów nefropatii u pacjenta leczonego litem wskazane jest odstawienie litu.**
- **Postępujące uszkodzenie nerek** ( $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min}$ , spadek  $\text{GFR}$  o  $5 \text{ ml/min/rok}$  lub  $10 \text{ ml/min/5 lat}$ ) **> odstawienia litu i zastąpienie innym LNT.**
- Kontrole  $\text{GFR}$  co 3 m-ce
- W przypadku stężenia kreatyniny  $< 2,5 \text{ mg/dl}$  oraz  $\text{GFR} > 40 \text{ ml/min}$  istnieje duże prawdopodobieństwo poprawy czynności nerek.
- W pozostałych przypadkach mimo odstawienia litu może stopniowo dojść do **ESRD**.
- Pacjent po zaprzestaniu podawania litu w związku z nefropatią winien pozostawać pod kontrolą nefrologiczną.

## Dalsze stosowanie litu mimo obniżonego GFR

- **Stwierdzenie objawów uszkodzenia nerek może skutkować rozważeniem decyzji o odstawieniu litu i zastąpieniu go innym LNT.**
- **Niepostępujące uszkodzenie nerek** ( $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min}$ ) – ocenić ryzyko korzyści i strat przy dalszym przyjmowaniu litu
- Odstawienie litu z dużą ostrożnością u ELR gdyż inne LNT mogą nie być skuteczne, a dalszy **przebieg choroby może być oporny na leczenie.**
- Do rozważenia obniżenie dawki litu + dodanie innego LNT, częstsze kontrole  $\text{GFR}$ , współpraca z nefrologiem

## Skuteczność i bezpieczeństwo ultra-long litoterapii (> 50 lat)

- u 3 M i 1 K w wieku 67-69 lat GFR wynosiło <50 ml/min/1,73m<sup>2</sup>
- w okresie ostatnich 5 lat obserwacji GFR ok. 47-48 ml/min/1,73m<sup>2</sup> a parametry nerkowe nie wykazywały znaczących zmian;
- zalecano kontynuowanie przyjmowania litu w dotychczasowych dawkach i coroczne badanie kontrolne stanu nerek
- czasami nawet bardzo małe dawki litu (0,2-0,3 mmol/l) mogą być wystarczające, a decyzja o zaprzestaniu stosowania litu nie musi być konieczna



# Litoterapia po przeszczepie nerki

- opisano dwa przypadki ponownej litoterapii u pacjentów z CHAD po przeszczepie nerki z powodu schyłkowej niewydolności nerek
- Jeden dotyczył 65 letniej K, ELR,
  - ☐ po odstawieniu litu była hospitalizowana **ponad 40 razy w ciągu 2 lat.**
  - ☐ po ponownym włączeniu litu – ponowna remisja objawów



## Nagłe odstawienie litu

- U 50% chorych, u których leczenie litem zostanie nagle przerwane, w ciągu **(1) 2 tygodni - 5 miesięcy** dochodzi do rozwoju epizodu manii
- Można uniknąć manii z odstawienia, obniżając dawkę litu **stopniowo**, przez 6-8 tygodni
- U niektórych pacjentów odstawienie litu prowadzi do nawracających wahań nastroju, których **nie można opanować** nawet po **ponownym zastosowaniu wcześniej skutecznego litu**

# Kliniczny profil działania litu

- silniejsze działanie p/maniakalne niż p/depresyjne w profilaktyce CHAD
- lepszy niż karbamazepina w CHAD typu I
- lepszy niż leki p/drgawkowe w manii
- działanie p/samobójcze
- działanie p/otępienne
- zmniejsza liczbę hospitalizacji

# Badania porównawcze Li z innymi LNT w profilaktyce CHAD

- MAP (2000): Li lepszy w klasycznej CHAD; KBZ – w atypowej CHAD
- BALANCE (2010):  $\text{Li} + \text{VPA} > \text{Li} > \text{VPA}$
- CHOICE (2016):  $\text{Li} = \text{KWET}$
- Altamura (2008):  $\text{Li} > \text{KWET}$
- Kessing (2018): monoterapia Li > od monoterapii innym LNT
- Lahteenenvuo (2018) – Li najskuteczniejszy w profilaktyce CHAD

Predyktory dobrej odpowiedzi na lit –  
SKALA ALDY

- epizodyczny przebieg z wyraźnie oddzielonymi okresami remisji oraz przebiegiem M-D
- wywiad rodzinny w kierunku CHAD lub / i leczenie litem
- brak lub niska współchorobowość psychiatryczna
- brak: objawów psychotycznych, szybkiej zmiany faz, traumy wczesnodziecięcej
- późniejszy początek choroby; krótki czas choroby do włączenia leczenia
- temperament hipertymiczny oraz tendencja do dominacji
- wyższy status socjoekonomiczny,
- wsparcie rodzinne,
- dobra współpraca

## Kryterium A (ocena częstości, ciężkości i czasu trwania epizodów:

- 10 – całkowita reakcja na leczenie  
( bez nawrotów choroby, bez symptomów rezydualnych)
- 9 – bardzo dobra reakcja na leczenie  
(bez nawrotów choroby, minimalne objawy rezydualne nie wymagające interwencji)
- 8 – bardzo dobra reakcja na leczenie  
(redukcja aktywności choroby ponad 90%)
- 7 – dobra reakcja na leczenie  
(redukcja aktywności choroby o 80-90%)
- 6 – dobra reakcja na leczenie  
(redukcja aktywności choroby o 65-80%)
- 5 – umiarkowana reakcja na leczenie  
(redukcja aktywności choroby o 50-65%)
- 4 – umiarkowana poprawa  
(redukcja aktywności choroby o 35-50%)
- 3 – słaba poprawa  
(redukcja aktywności choroby o 20-35%)
- 2 – słaba poprawa  
(redukcja aktywności choroby o 10-20%)
- 1 – znikoma poprawa  
(redukcja aktywności choroby o 0-10%)
- 0 – bez zmian lub pogorszenie

### WYNIK

A – (B1+B2+B3+B4+B5) =

ER: 7-10 pkt

PR: 3-6 pkt

NR: 0-2 pkt

## Kryteria B

B1: liczba epizodów przed leczeniem:

0 = 4 i więcej

1 = 2-3 epizody

2 = 1 epizod

B2: częstotliwość epizodów przed leczeniem:

0 = przeciętnie wysoka, łącznie z RC

1 = niska, spontaniczne remisje trwające 3 i więcej lat

2 = 1 epizod, ryzyko nawrotu nieustalone

B3: czas trwania leczenia

0 = 2 lub więcej lat

1 = 1-2 lata

2 = mniej niż rok

B4: współpraca w okresie stabilizacji

0 = doskonała (np. udokumentowane poziomy leków w zakresie terapeutycznym)

1 = dobra (więcej niż 80% terapeutycznego poziomu

2 = słaba (wielokrotne przerwanie leczenia, mniej niż 80% poziomu terapeutycznego leków)

B5: użycie dodatkowych leków podczas okresu stabilności

0 = żadne lub sporadyczne leki nasenne (1 x tyg lub rzadziej – bez LNT, LPD, LPP

1 = małe dawki LPD, LPP jako „zabezpieczenie” lub przewlekłe leki nasenne

2 = długotrwałe regularne zażywanie LPD lub LPP

# Excellent lithium responders

- Paul Grof (1999)
- grupa pacjentów, u których podawanie litu całkowicie zmieniło ich życie
- przez cały okres stosowania litu w monoterapii (10 lat i dłużej) nie występują nawroty CHAD
- około 1/3 wszystkich leczonych litem
- klasyczny przebieg CHAD
- rzadko objawy lękowe i uzależnienie
- nawet po wielu latach terapii litem w badaniach neuropsychologicznych wyniki podobne jak osoby zdrowe
- Stężenie BDNF (marker CHAD) – nie różni się od osób zdrowych
- Korzystne działanie litu u chorującego potomstwa ELR



# Lit w profilaktyce depresji nawracającej F33

- działanie profilaktyczne w CHAJ
- monoterapia litem zmniejsza ryzyko ponownej hospitalizacji w CHAJ
- stosowanie litu wiąże się z mniejszym ryzykiem ponownej hospitalizacji z powodu choroby psychicznej niż brak stosowania litu podczas gdy stosowanie LPD i LPP nie było związane z mniejszym ryzykiem ponownej hospitalizacji (HR: lit 0,47; LPD – 1,10; LPP – 1,16)
- ryzyko ponownej hospitalizacji było niższe podczas terapii samym litem (HR - 0,31) niż stosowania litu w połączeniu z LPD (HR - 0,50)

# Clinical and cost-effectiveness of lithium versus quetiapine augmentation for treatment-resistant depression: open-label, parallel-group, randomised controlled superiority trial in the UK (Lancet Psychiatry, 2025 IV)

- W okresie od grudnia 2016 r. do lipca 2021 r. 212 uczestników zostało losowo przydzielonych do kwetiapiny (n=107) lub litu (n=105).
- KWE jest skuteczniejsza niż lit jako augmentacja w długoterminowym leczeniu depresji odpornej na leczenie i prawdopodobnie jest bardziej opłacalna niż lit.

# Lithium as a disease-modifying drug for bipolar disorder (Lancet. 2025 XI)

- CHAD jest chorobą przewlekłą, postępującą, pogarszającą przebieg z każdym epizodem.
- Przypomina SM lub RZS, czyli schorzenia wymagające **leczenia modyfikującego przebieg choroby**.
- Li działa jak **lek modyfikujący przebieg choroby** w CHAD.
- Chociaż patofizjologia CHAD pozostaje niejasna, wiele mechanizmów związanych z chorobą oraz markery związane z CHAD są w unikalny sposób **zależne od leczenia litem**.
- Dane z badań klinicznych i kohortowych: lit jest **skuteczny i prawdopodobnie lepszy od innych leków** stosowanych w leczeniu CHAD, a długoterminowe wyniki leczenia litu są lepsze niż w przypadku schematów leczenia bez litu.
- **Konceptualizacja litu jako środka modyfikującego przebieg CHAD** może przyczynić się do zwiększenia jego wykorzystania, zwłaszcza **na wczesnym etapie choroby**.

# Lit a śmiertelność – all cause mortality (ACM)

## **25. 787 pacjentów z CHAD (2000-16)**

- Standardized Mortality Ratio (SMR)
- ACM: 5,26; samobójstwa: 26,02; śmiertelność naturalna: 4,68
- LNT: ACM 0,58; samobójstwo: 0,60; śmiertelność naturalna: 0,55
- Lit: ACM 0,38; samobójstwo: 0,39; śmiertelność naturalna: 0,37

## **54.092 pacjentów po pierwszym ep. manii (FEM) 2007-18**

- SMR dla FEM: ACM: 2,38; samobójstwa: 10,08
- ACM: lit 0,62; ARI 0,81, VPA 0,89; KWE oraz RIS – brak wpływu

# Działanie „przeciwsamobójcze”

## KLINICZNE

- Największa redukcja samobójstw i prób samobójczych w por. do innych LNT
- Baldessarini – metanaliza (2006)– 5 x

## POPULACYJNE

- Ujemna korelacja między częstością samobójstw a zawartością litu w wodzie pitnej

# History of Suicide Prevention with Lithium Treatment (Pharmaceuticals, 2025 II)

- W ciągu ostatnich kilku dekad leczenie litem u pacjentów z zaburzeniami nastroju było coraz częściej stosowane w celu zmniejszenia ryzyka zachowań samobójczych.
- Leczenie litem posiada najobszerniejsze dowody na redukcję zachowań samobójczych.
- Wyższe naturalne poziomy litu w wodzie pitnej korelują ze spadkiem wskaźników samobójstw.
- Mechanizmy stojące za potencjalnie ochronnym działaniem litu przed zachowaniami samobójczymi pozostają niejasne.
- Lit wywołuje działanie stabilizujące nastrój, przeciwegresywne /antyimpulsywne, które przyczyniają się do skutków przeciwsamobójczych.
- Działanie **przeciwegresywne/antyimpulsywne** można uzyskać przy bardzo niskich stężeniach litu w wodzie pitnej, natomiast **zapobieganie nawrotom** można osiągnąć przy poziomach terapeutycznych.



# Długotrwałe stosowanie litu (Rybakowski, 2020)

- Doświadczenia z długotrwałym stosowaniem litu wielokrotnie przewyższają praktykę z jakimkolwiek innym LNT
- 2016: dwóch M i trzy K w wieku 64–79 lat, u których Li stosowano z bardzo dobrym efektem przez okres ponad 40 lat. U czworga stężenie Li 0,60–0,65 mmol/l, a u jednej osoby 0,7–0,8 mmol/l. Obaj M objawy nefropatii, ale bez cech progresji w ostatnich 5 latach.
- U jednej z K występowała choroba Hashimoto i z tego powodu otrzymywała tyroksynę.
- Stężenia wapnia u wszystkich były w granicach normy.
- W całej grupie funkcje poznawcze były na podobnym poziomie jak u zdrowych osób w podobnym wieku i o podobnym okresie edukacji.
- Wszyscy pacjenci byli zawodowo aktywni do 55.–65. roku życia, a ich funkcjonowanie rodzinne i społeczne było prawidłowe.
- Rozpoczęcie podawania litu nastąpiło z reguły w pierwszych 3 latach choroby
- 2020: opis 79-letniej pacjentki, u której stosowano lit przez 50 lat. „Był to okres jej optymalnego funkcjonowania pod względem psychicznym, ogólnozdrowotnym i społecznym”.

# Niedostateczne stosowanie litu

- 1) Aktywna promocja innych LNT
    - Lit stanowi pod tym względem „lek sierocy” (*orphan drug*), którego ze względu na niskie koszty produkcji nie popularyzuje żadna firma farmaceutyczna.
  - 2) Percepcja Li jako środka „toksycznego” na czynność tarczycy, nerek i funkcje poznawcze również wśród psychiatrów.
  - 3) Recepty na LNT w ostatnich dekadach: znaczny wzrost nowych LNT
    - Lit 2004–2010 : wzrost o 4% podaży; 2011–2017 wzrost o 16%.
    - W 2017 roku VPA 3 x większe niż Li, a KWE, OLANZ i LAM - 2 x większe
- Publikacje:
- 2018 : Robert Post: ubolewa, że stosowanie litu w USA jest bardziej niedostateczne niż w Europie. Liczne zalety litu; obawy przed objawami ubocznymi przesadzone.
  - 2018: Rybakowski - *Challenging the negative perception of lithium and optimizing its long-term administration*: a) udowodnił przewagę Li nad innymi LNT oraz b) opisał korzyści wynikające z długotrwałego stosowania Li i możliwości skutecznego radzenia sobie z objawami ubocznymi
  - 2020: w artykule redakcyjnym „Bipolar Disorders”, *Make lithium great again!* - apel o lepsze wykorzystanie potencjału terapeutycznego Li i częstsze jego stosowanie.

# Lit a AD

Przed 2025

- Otępienie w CHAD u osób przyjmujących lit podobnie jak w populacji ogólnej
- Większa częstość otępienia u osób przyjmujących inne LNT w CHAD
- Ujemna korelacja między stężeniem litu w wodzie pitnej a częstością i nasileniem zaburzeń otępiennych

## Lit a AD

- Nature (2025) – kompleksowa analiza roli endogennego litu w PG AD.

- Wielopoziomowe badania – 1) **tkanki mózgowe od pacjentów z MCI oraz AD**, 2) **modele mysie**, eksperymenty in vitro.

- Zaawansowane techniki analityczne: 1) **spektrometria mas (ICP-MS)**, 2) **laserowa ablacja ICP-MS (LA-ICP-MS)**, 3) **sekwencjonowanie RNA pojedynczych jąder komórkowych (snRNA-seq)**, 4) **analiza proteomiczna** 5) **transmisyjna mikroskopia elektronowa**.

- Populacja: próbki pośmiertne tkanki mózgowej i surowicy **od 133 osób** bez zaburzeń poznawczych (NCI), **58 pacjentów z MCI** oraz **94 pacjentów z AD**.

- wykorzystano **myszy transgeniczne 3xTg** niosące mutacje **APPSwe i tauP301L** oraz **knock-in PS1**, **myszy J20 z mutacjami APP Swedish i Indiana**, a także **myszy typu dzikiego** w różnym wieku.

## Lit a AD

### Czy obniżony poziom litu sprzyja neurodegeneracji?

**Spośród 27 analizowanych metali jedynie lit wykazywał istotnie statystycznie obniżone stężenie w korze przedczołowej zarówno u pacjentów z MCI, jak i AD.**

- 3-4-krotne zagęszczenie litu w złogach amyloidu  $\beta$ , które wzrastało wraz z progresją choroby od MCI do AD.
- Sekwestracja litu przez złogi amyloidowe prowadziła do zmniejszenia jego biodostępności w tkance mózgowej wolnej od złogów.
- Niższe poziomy litu w korze korelowały z gorszymi wynikami testów poznawczych.
- Wyniki badań na modelach mysich wykazały, że dieta uboga w lit, powodująca 92% redukcję zawartości litu w pokarmie, prowadziła do 89% spadku stężenia litu w surowicy i 47-52% redukcji w korze mózgowej.
- Niedobór litu powodował znaczące nasilenie odkładania amyloidu  $\beta$  w hipokampie myszy już po 5 tygodniach diety, z dalszą progresją przy dłuższym stosowaniu. Niedobór litu zwiększał poziom  $A\beta_{42}$ , głównej patogenicznej formy amyloidu w AD.



# Li a AD

## Zmiany molekularne i czynnościowe spowodowane niedoborem litu

- W neuronach pobudzających - obniżenie ekspresji genów związanych z sygnalizacją synaptyczną, przy jednoczesnym wzroście ekspresji genów związanych z neurodegeneracją.
- W oligodendrocytach - zmniejszona ekspresja genów mielinowych.
- Mikroglej - przejście ze stanu homeostatycznego do stanu reaktywnego
- Zmiany transkryptomiczne wywołane niedoborem litu w znacznym stopniu pokrywały się ze zmianami obserwowanymi w biopsyjnych próbkach mózgu pacjentów z patologią AD, szczególnie w przypadku próbek z obecnością zarówno amyloidu, jak i fosfo-tau.
- Zwiększona ekspresja i aktywność kinazy  $GSK3\beta$ , z podwyższonym poziomem całkowitego białka  $GSK3\beta$  oraz jego aktywnej formy fosforylowanej na tyrozynie 216
- zmniejszenie jądrowej lokalizacji  $\beta$ -kateniny w neuronach, oligodendrocytach i mikrogleju.
- zwiększona produkcję prozapalnych cytokin IL-6, TNF, G-CSF oraz chemokin CCL3, CCL4, CCL5 i CXCL2 po stymulacji lipopolisacharydem.
- zdolność mikrogleju do wychwytu i degradacji  $A\beta_{42}$  była znacząco upośledzona, co odwracano poprzez hamowanie  $GSK3\beta$ .



# Orotan litu

## Czy wszystkie sole litu działają tak samo?

- Fundamentalne różnice między solami litu. Analiza 16 soli: **sole organiczne**, szczególnie orotan litu, mają znacznie niższą zdolność jonizacji niż **sole nieorganiczne** jak węglan litu.
- węglan litu wykazuje wyższe powinowactwo do fibryli i oligomerów A $\beta$ <sub>42</sub> niż orotan litu
- lit był silnie skoncentrowany w złogach amyloidowych po podaniu węglanu litu, ale w znacznie mniejszym stopniu po podaniu orotanu litu.
- Orotan litu skuteczniej podnosił poziom litu w tkance mózgowej wolnej od złogów
- Orotan litu zapobiegał odkładaniu złogów amyloidu i akumulacji fosfo-tau, podczas gdy węglan litu i kontrolny orotan sodu nie wykazywały efektu
- orotan litu redukował obciążenie złogami amyloidu i gęstość struktur podobnych do splątków neurofibrylarnych, podczas gdy węglan litu nie miał istotnego wpływu.
- U myszy z zaawansowaną patologią amyloidową orotan litu redukował złogi amyloidu o około 70%.

# Orotan Litu

- orotan litu - obniżenie ekspresji genów związanych z translacją, łańcuchem transportu elektronów, szlakami neurodegeneracji, chorobą Alzheimera, degradacją  $\beta$ -kateniny i sygnalizacją interleukiny-1, przy jednoczesnym wzroście ekspresji genów związanych z organizacją i sygnalizacją synaptyczną, morfogenezą projekcji neuronalnych oraz uczeniem się i pamięcią.
- orotan litu odwracał utratę pamięci u myszy, podczas gdy węglan litu i orotan sodu nie wykazywały istotnych efektów.
- Orotan litu poprawiał uczenie się i pamięć przestrzenną u starzejących się myszy z zaawansowaną patologią amyloidową.
- U starzejących się myszy typu dzikiego orotan litu zapobiegał związanej z wiekiem mikrogliazie i astrogliozie w hipokampie, korze i ciele modzelowatym, redukował produkcję prozapalnych cytokin IL-6 i IL-1 $\beta$  oraz przywracał zdolność mikrogleju do degradacji A $\beta$ 42.
- Orotan litu zapobiegał związanej z wiekiem utracie kolców dendrytycznych i spadkowi funkcji poznawczych
- Długoterminowe podawanie orotanu litu nie zmieniało poziomów azotu mocznikowego, kreatyniny ani hormonu tyreotropowego w surowicy, wskazując na brak toksyczności nerkowej i tarczycowej.

# Li a AD

## Podsumowanie

- **Rola endogennego litu** w utrzymaniu homeostazy mózgu i ochronie przed neurodegeneracją.
- Zaburzenie gospodarki litem, spowodowane jego **sekwestracją przez złogi amyloidowe**, może stanowić wczesne wydarzenie w kaskadzie patologicznej prowadzącej do AD.
- **Zastosowanie soli litu o niskim powinowactwie do amyloidu** otwiera nowe możliwości profilaktyki i terapii AD oraz łagodzenia zmian neurodegeneracyjnych związanych ze starzeniem się mózgu.
- **Poziom litu w korze przedczołowej – wczesny biomarker** ryzyka rozwoju AD
- **Niskodawkowa terapia orotaniem litu – 5 mg/db** bezpieczna strategia profilaktyczna i terapeutyczna w praktyce klinicznej.

Aron, L., Ngian, Z.K., Qiu, C. et al. Lithium deficiency and the onset of Alzheimer's disease. Nature (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-00325-x>

# Lithium: Old Drug, New tricks? Curr Psychiatry (2025 XII)

- Lit ma istotne korzyści i szkody, co stanowi wyzwanie kliniczne.
- Strategie leczenia różnią się pod względem bazy dowodowej.
- Obserwujemy **nowe zainteresowanie badawcze**, szczególnie w zakresie stosowania litu w dawkach „subterapeutycznych”.
- Optymalizacja terapii litem nie jest prosta i należy jasno określić priorytety indywidualnych cech pacjenta.
- Ogólną zasadą optymalizacji może być **utrzymywanie litu na najniższym poziomie terapeutycznym** przy ścisłym monitorowaniu stężeń i działań niepożądanych, a także **ostrożnym miareczkowaniu** w przypadkach, gdy jest to klinicznie wskazane.



# Wnioski

- 1) Lit jest podstawowym sposobem leczenia CHAD, który paradoksalnie z czasem był coraz rzadziej stosowany, co stoi w sprzeczności z dowodami na jego skuteczność.
- 2) Litoterapia ma **najdłuższą** historię w nowoczesnej psychofarmakologii.
- 3) Współczesne badania **podważają** wiele wcześniejszych ocen dot. litu.
- 4) Lit to skuteczny lek w **wielu wskazaniach**, również pozapsychiatrycznych, jednak głównie w profilaktyce CHAD i obniżaniu śmiertelności w CHA.
- 5) Lit pozostaje **niedoceniony** z powodu braku promocji firm farmaceutycznych i przecenianiu działań niepożądanych.
- 6) Współczesne badania wskazują na możliwość **wieloletniego** skutecznego i bezpiecznego leczenia litu.
- 7) Współczesne badania wskazują na możliwość skutecznego i bezpiecznego, monitorowanego leczenia litu w **cięży**.
- 8) Lit działa jak lek **modyfikujący przebieg choroby** w CHAD.
- 9) **Nagłe odstawienie** Li może znacznie pogorszyć przebieg CHAD.
- 10) **Nowe zainteresowanie badawcze** obejmują: a) stosowania litu w dawkach **subterapeutycznych**; b) działanie **prokognitywne** litu.

**Dziękuję  
za uwagę**

