Original research article / Artykuł oryginalny

Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii 2019, 35 (3–4), 169–176
© 2019 Institute of Psychiatry and Neurology. All rights reserved.
DOI: https://doi.org/10.33450/fpn.2019.11.001

The effect of long-term lithium administration on thyroid function and structure as compared with monotherapy by other mood stabilising drugs – a preliminary study

Wpływ długotrwałego podawania litu na czynność i strukturę tarczycy w porównaniu z monoterapią innymi lekami normotymicznymi – badanie wstępne

Agnieszka Kraszewska, Ewa Ferensztajn-Rochowiak, Janusz Rybakowski

ABSTRACT

Aims: Long-term treatment with lithium in patients with bipolar disorder (BD) exerts a significant effect on thyroid structure and function. Previously, it was found that adding to lithium other mood stabilising or antidepressant drugs can also be important. The aim of this preliminary study was to compare thyroid structure and function in patients with BD receiving long-term lithium monotherapy with monotherapy using other mood stabilising drugs, such as carbamazepine, valproates or quetiapine.

Method: Forty-one BD patients were studied (13 male, 28 female) aged 28–80 years. In 15, monotherapy with lithium was given; in 10 – with carbamazepine; and in 8 – with valproate and quetiapine. In all patients, the thyroid-stimulating hormone (TSH), free thyroxine (fT3) free triiodothyronine (fT4), and the antibodies against thyroid peroxidase (TPOAb), thyroglobulin (TGAb) and TSH receptors (TSHRAb) were estimated. Goiter was diagnosed when the thyroid volume exceeded 18 cm^3 in women and 25 cm^3 in men.

Results: The groups were of similar age; however, the duration of quetiapine therapy was shorter than lithium or carbamazepine. Comparing to patients on lithium monotherapy, the median of TSH concentration was lower in patients on quetiapine, and the median of TPOAB lower in patients on valproates. The highest frequency of goiter (47%) was observed in patients receiving lithium.

Conclusions: The results obtained may suggest that among the studied mood stabilisers, lithium exerts the biggest goiter-inducing effect. The differences between groups as to thyroid hormones and antibodies were not significant. The limitation of the study was a small number of studied patients.

Received 21.11.2019
Accepted 26.11.2019

AFFILIATION / AFILIACJA

Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

KEYWORDS

- bipolar disorder
- thyroid
- lithium
- carbamazepine
- valproates
- quetiapine

SŁOWA KLUCZOWE

- choroba afektywna dwubiegunowa
- tarczyca
- lit
- karbamazepina
- walproinian
- kwetiapina

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Janusz Rybakowski
Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
ul. Szpitalna 27/33, 60-572, Poznań, Poland
email: janusz.rybakowski@gmail.com

STRESZCZENIE

Cel pracy: Długotrwałe stosowanie litu u osób z chorobą afektywną dwubiegunową (CHAD) wywiera istotny wpływ na strukturę i funkcję tarczycy. W poprzedniej pracy wykazano, że znaczenie w tym zakresie ma również dodanie do litu innych leków normotymicznych i przeciwdepresyjnych. Celem niniejszego wstępnego badania było porównanie funkcji i struktury tarczycy u osób z CHAD otrzymujących długotrwale lit w monoterapii w porównaniu z chorymi otrzymującymi długotrwałą monoterapię innymi lekami normotymicznymi, takimi jak karbamazepina, walproiniany i kwetiapina.

Materiał i metody: Badaniem objęto 41 chorych z CHAD (13 mężczyzn, 28 kobiet), w wieku 28–80 lat. W grupie tej u 15 osób stosowano monoterapię litem, u 10 osób – leczenie karbamazepiną, u 8 osób – leczenie walproinianem i u 8 osób – leczenie kwetiapiną. U wszystkich pacjentów wykonano oznaczenia hormonu tyreotropowego (TSH), wolnej tyroksyny (fT4) i wolnej trijodotyroniny (fT3) oraz przeciwciał: przeciw peroksydazie tarczycowej (TPOAb), tyreoglobulinie (TGAb) i receptorom TSH (TSHRAb). Wole rozpoznawano wtedy, gdy objętość gruczołu tarczowego przekraczała 18 cm^3 u kobiet i 25 cm^3 u mężczyzn.

Wyniki: Badane grupy były w podobnym wieku, natomiast długość terapii kwetiapiną była mniejsza w porównaniu z osobami otrzymującymi lit lub karbamazepinę. W porównaniu z pacjentami otrzymującymi monoterapię litem, mediana stężenia TSH była niższa u osób otrzymujących kwetiapinę, a mediana stężenia TPOAb – niższa u osób otrzymujących walpronian. Najwyższa częstość wola (47%) występowała u osób otrzymujących lit.

Wnioski: Uzyskane wyniki mogą wskazywać, że spośród badanych leków normotymicznych lit wywiera największe działanie wolotwórcze. Różnice dotyczące wpływu różnych terapii na hormony tarczycy i przeciwciała przeciwtarczycowe są niewielkie. Ograniczeniem badania jest mała liczebność porównywanych grup.

Introduction

Lithium is a mood stabiliser preventing recurrence of mania and depression in bipolar disorder (CHAD) and is currently the first choice drug in treatment of this condition (Severus *et al.* 2014, Kessing *et al.* 2018). Regardless of the mood stabiliser effect, lithium reduces the tendency to suicidal behaviour (Simith and Cipriani 2013); it has an immunomodulatory and antiviral effect (Rybakowski 2000), and has neuroprotective properties (Rybakowski *et al.* 2018).

One of the frequent side effects of long-term use of lithium is its effect on the thyroid gland. We compared 98 patients with CHAD receiving lithium for at least 3 years (19 ± 10 years on average) and 39 patients with CHAD who did not receive lithium. The patients were selected according to gender, age and the disease duration. In patients receiving lithium, as compared with the patients who did not receive lithium, higher concentration of thyrotropic hormone (TSH) and free thyroxine (fT4) was found, however, lower concentration of free triiodothyronine (fT3). The thyroid structure showed a higher thyroid volume and a higher incidence of goiter (Kraszewska *et al.* 2019a). No significant differences were found between the groups of antithyroid antibodies (Kraszewska *et al.* 2019b). A recent study also found that the effect on function and structure may be modified by adding other mood stabilisers and antidepressant drugs to lithium (Kraszewska *et al.* 2019c).

Excellent results of lithium monotherapy were observed in about 1/3 of patients with bipolar disorder, called excellent lithium responders (Grof 1999; Rybakowski *et al.* 2001). It follows that for optimal results, in a significant number of patients, lithium should be linked with other mood stabilisers or monotherapy with other mood stabilisers. Mood stabilisers may be divided into first generation drugs introduced in 1960–1970 (apart from lithium, these include valproate and carbamazepine) and second generation mood stabilisers introduced in the second half of the 1990s, which include atypical antipsychotic drugs (clozapine, olanzapine, quetiapine, aripiprazole and risperidone) and lamotrigine (Rybakowski 2007; 2018).

Altamura *et al.* (2008) compared the prophylactic efficacy of lithium monotherapy with monotherapy linked with other mood stabilisers. In their study, the recurrences within 4 year observation amounted to 54% during monotherapy with lithium, 67% during monotherapy with valproate, 58% during lamotrigine, and 71% during quetiapine monotherapy.

It has been shown that other mood stabilisers may also affect thyroid function. Bou Khalil and Richa (2011) emphasise the possibility of thyroid function inhibition by atypical antipsychotics and carbamazepine. They, however, described 2 cases of women with CHAD in whom the weakening of thyroid function occurred after the use of valproic acid (Park *et al.* 2011). Ilic *et al.* (2016) found in 1/3 of children with epilepsy treated with valproate the features of subclinical thyroid dysfunction, such as higher TSH and fT3 concentration. Lambert *et al.* (2016), comparing 9 mood stabilisers, showed that the difference in hypothyroidism caused by lithium and quetiapine was not statistically significant.

The aim of this preliminary study is to compare the function and structure of the thyroid gland in CHAD patients receiving long-term lithium in monotherapy with the patients receiving long-term monotherapy with other mood stabilisers, such as carbamazepine, valproate and quetiapine.

Methodology

Patients

The study included 41 patients with CHAD (13 men, 28 women) aged 28–80 years. In this group 15 patients (4 men, 11 women) were treated with lithium monotherapy, 10 patients (3 men, 7 women) with carbamazepine, 8 patients (3 men, 5 women) with valproate, and 8 patients (3 men, 5 women) with quetiapine. Among the examined patients, 8 received treatment with levothyroxine (2 in lithium and carbamazepine groups, 1 in valproate and quetiapine groups).

Laboratory and ultrasound examinations

Thyrotropic hormone (TSH), free thyroxine (fT4), and free triiodothyronine were determined using the microparticle enzyme immunoassay (MEIA) on Abbott's AxSYM apparatus. The correct TSH values were 0.47–4.64 uIU/ml, 0.71–1.85 ng/dl for fT4 and 1.45–3.48 pg/ml for fT3.

Determination of antibodies against thyroid peroxidase (TPOAb), thyroglobulin (TGAb) and TSH receptors (TSHRAb) was performed by radio-immunological method (RIA) on Wallac's Gamma Counter Wizard apparatus. Pathological antibody levels were ≥ 5.61 IU/ml for TPOAb, ≥ 4.11 IU/ml for TGAb and ≥ 1 U/l for TSHRAb.

Ultrasound examination of the thyroid gland was performed with Esaote Technos MPX. Goitre was diagnosed when the volume of the thyroid gland exceeded 18 cm^3 in women and 25 cm^3 in men.

The study was accepted by the Bioethics Committee of the Medical University of Poznań. All patients gave their written consent after a detailed explanation of the examination procedure.

Statistical calculations

The normality of the distribution of results was assessed using the Shapiro-Wilk test. Both hormone and antibody values did not show normal distribution. Therefore, a range of results and median values were reported for hormones and antibodies, and differences between groups were assessed using the non-parametric Mann-Whitney test. The age and therapy duration showed normal distribution; therefore, differences between groups were assessed using Student's *t*-distribution. Comparison of goiter frequency between groups was performed by means of chi-squared test. Calculations were made using the Statistica (StatSoft-Poland), version 10. The level of statistical significance was assumed to be $p < 0.05$.

Results

Demographic and clinical data as well as the results of structure and function of the thyroid gland in particular groups are presented in Table 1.

Individual groups did not differ significantly in gender ratio or age. In comparison with other groups, the duration of therapy in patients treated with quetiapine was significantly lower than in patients treated with lithium and carbamazepine, respectively $p = 0.035$ and $p = 0.050$, Student's *t*-distribution.

The median TSH concentration was similar in patients treated with lithium, carbamazepine and valproate and lower in patients receiving quetiapine. However, the differences with quetiapine did not reach the statistical significance. Only 1 patient treated with carbamazepine showed the TSH levels above normal.

The median TGAb concentration was similar in patients treated with lithium, carbamazepine and quetiapine, and lower in patients receiving valproate. However, the differences with valproate did not reach statistical significance. TGAb concentrations above normal were found in 6 patients treated with lithium (40%), 3 patients treated with carbamazepine (30%), 1 patient treated with valproate (10%) and 3 patients treated with quetiapine (38%).

The highest frequency of goiter (47%) was observed in patients receiving lithium, followed by carbamazepine (30%). In patients receiving valproate and quetiapine, goiter frequency was 12.5%, and the difference between these groups in goiter frequency and patients receiving lithium was statistically significant ($p = 0.043$, chi-squared test).

Discussion

The results obtained in this study indicate that the concentrations of thyroid hormones and antibodies do not show any significant differences between patients with bipolar disorder using lithium, carbamazepine, valproate, and quetiapine in monotherapy for a long time. In the vast majority of patients, these results are within normal limits.

As for the influence of the tested drugs on thyroid structure, goiter was found in almost half of patients receiving lithium, in 30% of patients receiving carbamazepine, and only in 1/8 of patients treated with valproate or quetiapine.

In patients treated with lithium, the occurrence of goiter was observed more than half a century ago (Schou

Table 1 Demographic and clinical data and results of structure and thyroid function studies in patients receiving monotherapy with normotymic drugs

	Lithium (*n* = 15)	**Carbamazepine (*n* = 10)**	**Valproate (*n* = 8)**	**Quetiapine (*n* = 8)**
Gender M/F	4/11	3/7	3/5	3/5
Age (X ± SD)	62 ± 15	59 ± 10	55 ± 10	58 ± 8
Years of therapy (X ± SD)	25 ± 11	26 ± 13	19 ± 9	15 ± 8
TSH (uIU/ml) scope (medium)	0.38–2.86 (1.40)	0.32–6.49 (1.28)	0.65–2.89 (1.29)	0.47–2.35 (0.76)
fT4 (ng/dl) scope (medium)	0.44–7.03 (1.03)	0.80–1.08 (0.87)	0.84–1.01 (0.88)	0.90–1.04 (0.96)
fT3 (pg/ml) scope (medium)	0.91–3.01 (2.46)	2.12–2.92 (2.46)	2.18–3.03 (2.76)	2.18–2.99 (2.69)
TPOAb (IU/ml) scope (medium)	0–16 (0.60)	0.3–189 (0.99)	0.99–201 (0.99)	0.99–553 (1,0)
TGAb (IU/ml) scope (medium)	0.3–1116 (1.60)	0.99–202 (1.60)	0.99–47 (0.99)	0.99–29 (1.80)
TSH-RAb (IU/ml) scope (medium)	0.29–1,9 (0.52)	0.29–1.3 (0.29)	0.29–0.29 (0.29)	0.29–1,7 (0.29)
Wole *N* (%)	7 (47%)	3 (30%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)

TSH – thyrotropic hormone, fT4 – free thyroxine, fT3 – free triiodothyronine, antibodies: against thyroid peroxidase – TPOAb, thyroglobulin – TGAb, against TSH – TSHRAb receptors

et al. 1968). The Studies performed in the last three decades indicate the frequency of goiter in patients treated with lithium for a long time in the range of 30–59% (Bochcetta *et al.* 1991, Ozpoyraz *et al.* 2002, Bauer *et al.* 2007, Kuman Tuncel *et al.* 2017). In our study, among 98 patients with CHAD receiving lithium or lithium with other mood stabilisers, goiter was found in 40% of patients, while in the group of 29 patients treated with other mood stabilisers – in 18% (Kraszewska 2019b). Since there was no correlation between goitre occurrence and thyroid hormone concentrations in this study, it is assumed that the main mechanism of goitre occurrence is the stimulation of thyrocyte proliferation by lithium (Rao *et al.* 2005).

We should also mention the relatively frequent occurrence of goiter in patients receiving monotherapy with carbamazepine in our study. More than 30 years ago, Hegedus *et al.* (1985) showed a high incidence of goiter in epilepsy patients receiving long-term treatment with this drug; among 28 patients, goiter was found in 13 of them (46%). As a mechanism, these authors postulated a compensatory thyroid gland reaction resulting from carbamazepine causing rapid degradation of thyroid hormones by liver enzymes. In our study, we found a slightly higher incidence of goiter in patients using combined therapy with lithium and carbamazepine (59%) as compared with monotherapy with lithium (47%). However, this difference was not statistically significant (Kraszewska *et al.* 2019c).

An undoubted limitation of this study is the relatively small number of patients in particular groups. The duration of quetiapine treatment was shorter than that of other drugs, but this does not seem to have a significant effect on the results.

To sum up, the results obtained may indicate that lithium has the highest goiter-inducing activity among the tested mood stabilisers, and to a lesser extent – carbamazepine. The differences in the influence of different mood stabilisers therapies on thyroid hormones and antithyroid antibodies are small. ■

Wstęp

Lit jest lekiem normotymicznym (*mood-stabilizer*) zapobiegającym nawrotom manii i depresji w chorobie afektywnej dwubiegunowej (CHAD) i stanowi obecnie lek pierwszego wyboru w tym wskazaniu (Severus i wsp. 2014, Kessing i wsp. 2018). Niezależnie od działania normotymicznego lit powoduje zmniejszenie tendencji do zachowań samobójczych (Simith i Cipriani 2013), wywiera efekt immunomodulacyjny i przeciwwirusowy (Rybakowski 2000) oraz posiada własności neuroprotekcyjne (Rybakowski i wsp. 2018).

Jednym z częstych objawów ubocznych długotrwałego stosowania litu jest jego działanie na gruczoł tarczowy. W naszym ośrodku porównywano 98 pacjentów z CHAD otrzymujących lit przez co najmniej 3 lata (średnio 19 ± 10 lat) i 39 pacjentów z tą chorobą nieotrzymujących litu, dobranych pod względem płci, wieku i długości choroby. U pacjentów otrzymujących lit w porównaniu z grupą, u których nigdy nie stosowano litu, w zakresie hormonów stwierdzono wyższe stężenie hormonu tyreotropowego (TSH) oraz wolnej tyroksyny (fT4), a niższe wolnej trijodotyroniny (fT3). W zakresie struktury tarczycy wykazano większą objętość tarczycy i większą częstość występowania wola (Kraszewska i wsp. 2019a). Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic między grupami w zakresie przeciwciał przeciwtarczycowych (Kraszewska i wsp. 2019b). W ostatnim badaniu stwierdzono również, że wpływ na funkcję i strukturę może być modyfikowany dodaniem do litu innych leków normotymicznych i przeciwdepresyjnych (Kraszewska i wsp. 2019c).

Doskonałe rezultaty monoterapii litem występują u około 1/3 pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową, zwanych *excellent lithium responders* (Grof 1999, Rybakowski i wsp. 2001). Wynika z tego, że u znacznej liczby chorych w celu uzyskania optymalnego efektu lit należy kojarzyć z innymi lekami normotymicznymi lub stosować monoterapię za pomocą innych leków normotymicznych. Leki normotymiczne można podzielić na leki I generacji, wprowadzone w latach 1960–1970 (obok litu należą tutaj walproiniany i karbamazepina) oraz leki normotymiczne II generacji, wprowadzane od drugiej połowy lat 90. ubiegłego wieku, do których należą atypowe leki przeciwpsychotyczne (klozapina, olanzapina, kwetiapina, aripiprazol i risperidon) oraz lamotrigina (Rybakowski 2007, 2018).

Porównanie skuteczności profilaktycznej monoterapii litu z monoterapią innymi lekami normotymicznymi wykonali Altamura i wsp. (2008). W ich badaniu odsetek nawrotów w ciągu 4 lat obserwacji wynosił w trakcie monoterapii litem 54%, waproinianem – 67%, lamotriginą – 58% i kwetiapiną 71%.

Wykazano, że inne leki normotymiczne również mogą wywierać wpływ na czynność tarczycy. Bou Khalil i Richa (2011) zwracają uwagę na możliwość hamowania czynności tarczycy przez atypowe leki przeciwpsychotyczne oraz karbamazepinę. Natomiast badacze koreańscy opisali dwa przypadki kobiet z CHAD, u których osłabienie czynności tarczycy nastąpiło po stosowaniu kwasu walproinowego (Park i wsp. 2011). Ilic i wsp. (2016) u 1/3 dzieci chorych na padaczkę leczonych walproinianami stwierdzili cechy subklinicznej dysfunkcji tarczycy, takie jak wyższe stężenie TSH i fT3. Z kolei Lambert i wsp. (2016) porównując dziewięć leków normotymicznych wykazali, że różnica w powodowaniu niedoczynności tarczycy między litem a kwetiapiną nie była istotna statystycznie.

Celem niniejszego wstępnego badania było porównanie funkcji i struktury tarczycy u osób z CHAD otrzymujących długotrwale lit w monoterapii w porównaniu z chorymi otrzymującymi długotrwałą monoterapię innymi lekami normotymicznymi, takimi jak karbamazepina, walproiniany i kwetiapina.

Metodyka badań

Pacjenci

Badaniem objęto 41 chorych z CHAD (13 mężczyzn, 28 kobiet), w wieku 28–80 lat. W grupie tej u 15 osób (4 mężczyzn, 11 kobiet) stosowano monoterapię litem, u 10 osób (3 mężczyzn, 7 kobiet) – leczenie karbamazepiną, u 8 osób (3 mężczyzn, 5 kobiet) – leczenie walproinianem i u 8 osób (3 mężczyzn, 5 kobiet) – leczenie kwetiapiną. Wśród badanych pacjentów 8 otrzymywało leczenie lewotyroksyną (po 2 osoby w grupie litu i karbamazepiny, po 1 osobie w grupie leczonej walproinianem i kwetiapiną).

Badania laboratoryjne i ultrasonograficzne

Oznaczenia hormonu tyreotropowego (TSH), wolnej tyroksyny (fT4) i wolnej trijodotyroniny wykonywano za pomocą mikrocząsteczokego testu immunoenzymatycznego (*microparticle enzyme immunoassay* – MEIA) na aparacie AxSYM firmy Abbott. Za prawidłowe wartości TSH przyjęto 0,47–4,64 uIU/ml, dla fT4 – 0,71–1,85 ng/dl i dla fT3 – 1,45–3,48 pg/ml.

Oznaczenia przeciwciał: przeciw peroksydazie tarczycowej (TPOAb), tyreoglobulinie (TGAb) i receptorom TSH (TSHRAb) wykonywano metodą radioimmunologiczną (RIA) na aparacie Gamma Counter Wizard firmy Wallac. Za patologiczne poziomy przeciwciał przyjęto ≥ 5,61 IU/ml dla TPOAb, ≥ 4,11 IU/ml – dla TGAb i ≥ 1 U/l – dla TSHRAb.

Badanie ultrasonograficzne gruczołu tarczowego wykonywano aparatem Esaote Technos MPX. Wole rozpoznawano wtedy, gdy objętość gruczołu tarczowego przekraczała 18 cm^3 u kobiet i 25 cm^3 u mężczyzn.

Badanie zostało zaakceptowane przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Wszyscy pacjenci udzielili pisemnej zgody po szczegółowym wyjaśnieniu im procedury badania.

Obliczenia statystyczne

Normalność rozkładu wyników oceniano testem Shapiro-Wilka. Zarówno wartości hormonów, jak i przeciwciał nie wykazywały rozkładu normalnego. W związku z tym, w odniesieniu do hormonów oraz przeciwciał podawano rozpiętość wyników oraz wartości mediany, a różnice między grupami oceniano za pomocą nieparametrycznego testu Manna-Whitneya. Wiek i długość terapii wykazywały rozkład normalny, w związku z tym różnice między grupami oceniano za pomocą testu *t*-Studenta. Porównanie częstości wola między grupami dokonywano za pomocą testu *chi*-kwadrat. Obliczenia wykonywano za pomocą pakietu Statistica (StatSoft-Poland), wersja 10. Jako poziom znamienności statystycznej przyjęto $p < 0,05$.

Wyniki

Dane demograficzno-kliniczne oraz wyniki badań struktury i funkcji tarczycy w poszczególnych grupach przedstawiono w tabeli 1.

Poszczególne grupy nie różniły się istotnie proporcją płci ani wiekiem. W porównaniu z pozostałymi grupami długość terapii u osób stosujących kwetiapinę była istotnie mniejsza w porównaniu z osobami leczonymi litem i karbamazepiną, odpowiednio $p = 0,035$ i $p = 0,050$, test-Studenta.

Mediana stężenia TSH była podobna u osób leczonych litem, karbamazepiną i walproinianami, a niższa u osób otrzymujących kwetiapinę. Różnice z kwetiapiną nie osiągały jednak istotności statystycznej. Tylko u 1 osoby leczonej karbamazepiną stwierdzono stężenie TSH powyżej normy.

Mediana stężeń TGAb była podobna u osób leczonych litem, karbamazepiną i kwetiapiną, a niższa u osób otrzymujących walproiniany. Różnice z walproinianami nie osiągały jednak istotności statystycznej. Stężenia TGAb powyżej normy występowały u 6 osób leczonych litem (40%), u 3 osób – leczonych karbamazepiną (30%), u 1 osoby – leczonej walproinianami (10%) i u 3 osób – leczonych kwetiapiną (38%).

Największą częstość występowania wola (47%) stwierdzono u osób otrzymujących lit, w dalszej kolejności u leczonych karbamazepiną (30%). U osób otrzymujących walproiniany i kwetiapinę częstość wola wynosiła 12,5%, a różnica między tymi grupami w zakresie częstości wola w porównaniu z pacjentami otrzymującymi lit była istotna statystycznie ($p = 0,043$, test *chi*-kwadrat).

Omówienie

Wyniki uzyskane w niniejszej pracy wskazują, że stężenia hormonów i przeciwciał tarczycowych nie wykazują istotnych różnic między pacjentami z chorobą afektywną dwubiegunową stosujących długotrwale lit, karbamazepinę, walproiniany i kwetiapinę w monoterapii. U znakomitej większości pacjentów wyniki te plasują się w granicach normy.

Jeżeli natomiast chodzi o wpływ badanych leków na strukturę tarczycy, obecność wola stwierdzono u niemal połowy pacjentów otrzymujących lit, u 30% chorych – otrzymujących karbamazepinę i tylko u 1/8 chorych – leczonych walproinianami lub kwetiapiną.

U chorych leczonych litem występowanie wola stwierdzono ponad pół wieku temu (Schou i wsp. 1968). Badania wykonane w ostatnich trzech dekadach wskazują na częstość występowania wola u chorych długotrwale leczonych litem w granicach 30–59% (Bochcetta i wsp. 1991, Ozpoyraz i wsp. 2002, Bauer i wsp. 2007, Kuman Tuncel i wsp. 2017). W badaniu własnym wśród 98 chorych z CHAD otrzymujących lit lub lit z innymi lekami normotymicznymi wole stwierdzono u 40% pacjentów, natomiast w grupie 29 pacjentów leczonych innymi lekami normotymicznymi – u 18% (Kraszewska 2019b). Ponieważ w badaniu tym nie stwierdzono zależności między występowaniem wola a stężeniami hormonów tarczycy, przypuszcza się, że główny mechanizm występowania wola polega na pobudzaniu przez lit proliferacji tyrocytów (Rao i wsp. 2005).

Należy wspomnieć również o relatywnie częstym występowaniu wola u pacjentów w naszym badaniu otrzymujących monoterapię karbamazepiną. Już ponad 30 lat temu Hegedus i wsp. (1985) wykazali częste występowanie wola u chorych na padaczkę otrzymujących długotrwałą kurację za pomocą tego leku: pośród 28 pacjentów wole stwierdzono u 13 z nich (46%). Jako mechanizm autorzy ci postulują kompensacyjną reakcję gruczołu tarczowego wynikającą z powodowania przez karbamazepinę szybkiej degradacji hormonów tarczycy przez enzymy wątrobowe. W badaniu własnym wykazaliśmy nieco częstsze występowanie wola u chorych stosujących skojarzoną kurację litem i karbamazepiną (59%), w porównaniu z monoterapią litem (47%). Różnica ta nie była jednak znamienna statystycznie (Kraszewska i wsp. 2019c).

Niewątpliwym ograniczeniem niniejszego badania jest relatywnie niewielka liczba pacjentów w poszczególnych grupach. Długość leczenia kwetiapiną była mniejsza niż innymi lekami, ale nie wydaje się, aby miało to istotny wpływ na uzyskane rezultaty.

Podsumowując, uzyskane wyniki mogą wskazywać, że spośród badanych leków normotymicznych lit wywiera największe działanie wolotwórcze, a w nieco mniejszym stopniu czyni to karbamazepina. Różnice dotyczące wpływu różnych terapii normotymicznych na hormony tarczycy i przeciwciała przeciwtarczycowe są natomiast niewielkie.

Tabela 1 Dane demograficzno-kliniczne oraz wyniki badań struktury i funkcji tarczycy u pacjentów otrzymujących monoterapię lekami normotymicznymi

	Lit (*n* = 15)	**Karbamazepina (*n* = 10)**	**Walproinian (*n* = 8)**	**Kwetiapina (*n* = 8)**
Płeć M/K	4/11	3/7	3/5	3/5
Wiek (X ± SD)	62 ± 15	59 ± 10	55 ± 10	58 ± 8
Lata terapii (X ± SD)	25 ± 11	26 ± 13	19 ± 9	15 ± 8
TSH (uIU/ml) zakres (mediana)	0,38–2,86 (1,40)	0,32–6,49 (1,28)	0,65–2,89 (1,29)	0,47–2,35 (0,76)
fT4 (ng/dl) zakres (mediana)	0,44–7,03 (1,03)	0,80–1,08 (0,87)	0,84–1,01 (0,88)	0,90–1,04 (0,96)
fT3 (pg/ml) zakres (mediana)	0,91–3,01 (2,46)	2,12–2,92 (2,46)	2,18–3,03 (2,76)	2,18–2,99 (2,69)
TPOAb (IU/ml) zakres (mediana)	0–16 (0,60)	0,3–189 (0,99)	0,99–201 (0,99)	0,99–553 (1,0)
TGAb (IU/ml) zakres (mediana)	0,3–1116 (1,60)	0,99–202 (1,60)	0,99–47 (0,99)	0,99–29 (1,80)
TSH-RAb (IU/ml) zakres (mediana)	0,29–1,9 (0,52)	0,29–1,3 (0,29)	0,29–0,29 (0,29)	0,29–1,7 (0,29)
Wole *N* (%)	7 (47%)	3 (30%)	1 (12,5%)	1 (12,5%)

TSH – hormon tyreotropowy, fT4 – wolna tyroksyna, fT3 – wolna trijodotyronina; przeciwciała: przeciw peroksydazie tarczycowej – TPOAb, przeciw tyreoglobulinie – TGAb), przeciw receptorom TSH – TSHRAb

Conflict of interest and financial support was not declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals/Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contribution / Wkład autorów: AK – the concept of work, research, draft manuscript / koncepcja pracy, wykonanie badań, draft manuskryptu; EF-R – the concept of work, performance of tests / koncepcja pracy, wykonanie badań; JR – the concept of work, the final manuscript / koncepcja pracy, ostateczny manuskrypt.

The work was financed from the fund of the Department of Adult Psychiatry of the Medical University of Poznan. / Praca finansowana z funduszu Kliniki Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu.

References / Piśmiennictwo

1. Altamura AC, Mundo E, Dell'Osso B, Tacchini G, Buoli M, Calabrese JR. Quetiapine and classical mood stabilizers in the long-term treatment of Bipolar Disorder: a 4-year follow-up naturalistic study. J Affect Disord 2008; 110: 135–141.
2. Bauer M, Blumentritt H, Finke R, Schlattmann P, Adli M, Baethge C *et al.* Using ultrasonography to determine thyroid size and prevalence of goiter in lithium-treated patients with affective disorders. J Affect Disord 2007; 104: 45–51.
3. Bou Khalil R, Richa S. Thyroid adverse effects of psychotropic drugs: a review. Clin Neuropharmacol 2011; 34: 248–255.
4. Grof P. Excellent lithium responders: people whose lives have been changed by lithium prophylaxis. In: Birch NJ, Gallicchio VS, Becker RW (eds) Lithium: 50 Years of Psychopharmacology, New Perspectives in Biomedical and Clinical Research. Cheshire, Connecticut, Weidner Publishing Group, 1999; 36–51.
5. Hegedüs L, Hansen JM, Lühdorf K, Perrild H, Feldt-Rasmussen U, Kampmann JP. Increased frequency of goitre in epileptic patients on long-term phenytoin or carbamazepine treatment. Clin Endocrin 1985; 23: 423–429.

6. Ilić V, Bogićević D, Miljković B, Ješić M, Kovačević M, Prostran M *et al.* Duration of valproic acid monotherapy correlates with subclinical thyroid dysfunction in children with epilepsy. Epileptic Disord 2016; 18: 181–186.
7. Kessing LV, Bauer M, Nolen WA, Severus E, Goodwin GM, Geddes J. Effectiveness of maintenance therapy of lithium vs other mood stabilizers in monotherapy and in combinations: a systematic review of evidence from observational studies. Bipolar Disord 2018 Feb 14. doi: 10.1111/bdi.12623. [Epub ahead of print]
8. Kraszewska A, Ziemnicka K, Jończyk-Potoczna K, Sowiński J, Rybakowski JK. Thyroid structure and function in long-term lithium-treated and lithium-naïve bipolar patients. Hum Psychopharmacol 2019a; 34: e2708.
9. Kraszewska A, Ziemnicka K, Sowinski J, Ferensztajn-Rochowiak E, Rybakowski JK. No connection between long-term lithium treatment and antithyroid antibodies. Pharmacopsychiatry 2019b; 52: 232–236.
10. Kraszewska A, Ferensztajn-Rochowiak E, Rybakowski J. Wpływ dodania innych leków psychotropowych na czynność tarczycy u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową leczonych długotrwale litem. Farmakoter Psychiatr Neurol 2019; 35: 111–119.
11. Kuman Tunçel Ö, Akdeniz F, Özbek SS, Kavukçu G, Ünal Kocabaş G. Thyroid function and ultrasonography abnormalities in lithium-treated bipolar patients: A cross-sectional study with healthy controls. Nöropikiyatri Arşivi 2017; 54:109–115.
12. Ozpoyraz N, Tamam L, Kulan E. Thyroid abnormalities in lithium-treated patients. Adv Ther 2002; 19: 176–184.
13. Park YM, Kang SG, Lee BH, Lee HJ. Decreased thyroid function in Korean women with bipolar disorder receiving valproic acid. Gen Hosp Psychiatry 2011; 33: 200.e13-e15.
14. Rao AS, Kremenevskaja N, Resch J, Brabant G. Lithium stimulates proliferation in cultured thyrocytes by activating Wnt/beta-catenin signalling. European Journal of Endocrinology 2005; 153: 929–938.
15. Rybakowski JK. Antiviral and immunomodulatory effect of lithium. Pharmacopsychiatry 2000; 33: 159–164.
16. Rybakowski JK, Chłopocka-Woźniak M, Suwalska A. The prophylactic effect of long-term lithium administration in bipolar patients entering lithium treatment in the 1970s and 1980s. Bipolar Disord 2001; 3: 63–67.
17. Rybakowski JK. Two generations of mood stabilizers. Int J Neuropsychopharmacol 2007; 10: 709–711.
18. Rybakowski JK, Suwalska A, Hajek T. Clinical perspectives of lithium's neuroprotective effect. Pharmacopsychiatry 2018; 51: 194–199.
19. Rybakowski JK. Meaningful aspects of the term ‚mood stabilizer'. Bipolar Disord 2018; 20: 391–392.
20. Schou, M, Amdisen A, Eskjaer Jensen S, Olsen T. Occurrence of goitre during lithium treatment. Br Med J 1968; 3: 710–713.
21. Severus E, Taylor MJ, Sauer C, Pfennig A, Ritter P, Bauer M *et al.* Lithium for prevention of mood episodes in bipolar disorders: systematic review and meta-analysis. Int J Bipolar Disord 2014; 2: 15.
22. Smith KA, Cipriani A. Lithium and suicide in mood disorders: Updated meta-review of the scientific literature. Bipolar Disord 2017; 19: 575–586.