

The effect of including other psychotropic medications into a long-term bipolar disorder lithium treatment on thyroid function

Wpływ dodania innych leków psychotropowych na czynność tarczycy u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową leczonych długotrwałe litem

Agnieszka Kraszewska, Ewa Ferensztajn-Rochowiak, Janusz Rybakowski

ABSTRACT

Background/Aims. Long-term bipolar disorder (BD) treatment with lithium exerts a significant effect on thyroid structure and function. Compared with BD patients who do not take lithium, patients treated with lithium

have higher concentrations of thyroid-stimulating hormone (TSH) and free thyroxine (FT4), lower concentrations of free triiodothyronine (FT3), higher thyroid volume and higher occurrence of goitre. The aim of the study was to compare thyroid structure and function in relation to the inclusion of other mood stabilisers and antidepressants into a lithium treatment.

Method. The studied group consisted of eighty BD patients (27 male, 53 female) aged 24–85 years, receiving a prophylactic lithium treatment for the average of 19 ± 9 years. Fifteen patients underwent lithium monotherapy; in 17, lithium was administered concurrently with carbamazepine; in 17, concurrently with quetiapine; and in 11, concurrently with valproate. In 20 subjects, lithium was administered concurrently with antidepressants.

Results. In comparison with patients on lithium monotherapy, in patients who took lithium and antidepressant drugs, the concentrations of TSH were significantly higher, while in patients who took lithium and carbamazepine the concentrations of FT4 were lower. The concentrations of thyroid peroxidase antibodies (TPOAb) were significantly higher in patients who took lithium concurrently with antidepressants and concurrently with valproate. The highest frequency of goitre (70%) was observed in patients who took lithium concurrently with antidepressants.

Conclusions. The obtained results may suggest a significant effect of including other mood stabilisers and antidepressants into a long-term lithium treatment on



Received 14.04.2019

Accepted 20.05.2019

AFFILIATION / AFILIACJA

Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

KEYWORDS

- bipolar disorder
- lithium
- thyroid
- mood stabilisers
- antidepressants

SŁOWA KLUCZOWE

- choroba afektywna dwubiegunowa
- lit
- tarczycza
- leki normotymiczne
- leki przeciwdepresyjne

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

thyroid structure and function. A limitation of the study is the small size of the groups.

STRESZCZENIE

Cel pracy. Długotrwałe stosowanie litu w celach profilaktycznych u osób z chorobą afektywną dwubiegunową (CHAD) wywiera istotny wpływ na strukturę i funkcję tarczycy. W porównaniu z osobami z CHAD nieotrzymującymi litu, pacjenci z CHAD leczeni litem mają wyższe stężenie hormonu tyreotropowego (TSH) oraz wolnej tyroksyny (fT4), a niższe wolnej trijodotyroniny (fT3), większą objętość tarczycy i większą częstość występowania wola. Celem niniejszej pracy było porównanie funkcji i struktury tarczycy u osób z CHAD otrzymujących długotrwałe lit w zależności od dodawanych do litu innych leków normotymicznych oraz leków przeciwdepresyjnych. **Materiał i metody.** Badaniem objęto 80 chorych z CHAD (27 mężczyzn, 53 kobiety) w wieku 24–85 lat, otrzymujących w celach profilaktycznych węglan litu przez okres średnio 19 ± 9 lat. W grupie tej u 15 osób stosowano

monoterapię litem, u 17 osób – leczenie skojarzone litem i karbamazepiną, u 17 osób – skojarzenie litu z kwetiapiną, u 11 osób – skojarzenie z walproinianem. U 20 osób lit stosowano łącznie z lekami przeciwdepresyjnymi.

Wyniki. W porównaniu z pacjentami otrzymującymi monoterapię litem stężenie TSH było istotnie wyższe u osób otrzymujących lit z lekami przeciwdepresyjnymi, a stężenie fT4 niższe, gdy lit był skojarzony z karbamazepiną. Stężenie przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej (TPOAb) było istotnie wyższe u osób otrzymujących lit w kombinacji z lekami przeciwdepresyjnymi oraz walproinianem. Najwyższa częstość wola (70%) występowała u osób otrzymujących lit z lekami przeciwdepresyjnymi.

Wnioski. Uzyskane wyniki mogą wskazywać na istotny wpływ na czynność i strukturę tarczycy innych leków normotymicznych i leków przeciwdepresyjnych dodawanych do litu w przebiegu jego długotrwałego stosowania. Ograniczeniem badania jest mała liczebność porównywanych grup.

Introduction

Lithium is now considered the first-choice mood stabiliser for the prevention of the recurrence of manic and depressive symptoms in bipolar disorder (BD) (Severus *et al.* 2014, Kessing *et al.* 2018). In addition to its mood stabilising effect, lithium has many other beneficial properties, such as reducing suicidal behaviour (Cipriani *et al.* 2013), immune-modulatory and antiviral effects (Rybakowski, 2000), and neuroprotective abilities (Rybakowski *et al.* 2018).

One of the frequent side effects of long-term lithium use is its effect on the thyroid gland. For half a century, patients on a long-term lithium pharmacotherapy have been reported to suffer from goitre (Schou *et al.* 1968) and hypothyroidism (Rogers *et al.* Whybrow, 1971). Recently, in our facility, a group of 98 BD patients taking lithium for at least 3 years (19 ± 10 years on average) was compared with a group of 39 BD patients who did not take lithium. The groups were similar in relation to gender, age and the duration of the disease. In comparison to patients who have never used lithium, patients who took lithium had higher concentrations of thyroid-stimulating hormone (TSH) and free thyroxine (fT4), while their blood concentrations of free triiodothyronine (fT3) were lower, the volume of their thyroid was larger and they had a higher incidence of goitre (Kraszewska 2018). However, no significant differences were found between the groups of antithyroid antibodies (Kraszewska *et al.* 2019).

Paul Grof (1999), a Canadian psychiatrist, introduced the term “excellent lithium responders” to describe

people in whom lithium monotherapy completely prevents relapses of bipolar disorder. In our study, consisting of patients who underwent a prophylactic lithium treatment in the 1970s and 1980s and were observed for 10 years, the content of excellent lithium responders was about 1/3 (35% and 27% respectively) (Rybakowski *et al.* 2001). In his 2010 article, Grof suggests that the clinical profile of “excellent lithium responders” (episodic clinical course with periods of complete remission and lack of psychiatric comorbidity) corresponds to Kraepelin’s descriptions of “manisch-depressives Irresein” (Kraepelin 1899).

Because lithium monotherapy is effective only in the case of about 1/3 of patients with bipolar disorder, for an optimal effect, many patients are treated with a combination of lithium and other mood stabilisers. These drugs may be divided into first-generation mood stabilisers that were introduced between 1960 and 1970 (apart from lithium, they include valproates and carbamazepine) and second-generation mood stabilisers, which started to be introduced in the second half of the 1990s and include atypical antipsychotics (clozapine, olanzapine, quetiapine, aripiprazole and risperidone) and lamotrigine (Rybakowski 2007, 2018). The concurrent use of lithium and valproate, olanzapine, quetiapine or aripiprazole shows significantly higher prophylactic efficacy than the individual use of each of these drugs (Geddes *et al.* 2010, Marcus *et al.* 2011, Katagiri *et al.* 2012, Suppes *et al.* 2013). In the study conducted by Altamura *et al.* (2008), the rate of recurrences during 4 years of observation was at 54% in lithium monotherapy, 71% in

quetiapine monotherapy and only 20% in combination therapy. Antidepressants are also often prescribed to patients who take lithium.

Medications that are used in combination with lithium can have an inhibitory effect on the function of the thyroid gland. In their review, Bou Khalil and Richa (2011) point out this effect in relation to atypical antipsychotics, tricyclic antidepressants and carbamazepine. Korean researchers described 2 cases of women with BD in whom the use of valproic acid caused the weakening of thyroid function (Park *et al.* 2011). Lambert *et al.* (2016) compared 9 mood stabilisers and found that in relation to the number of occurrences of hypothyroidism, the difference between lithium and quetiapine was not statistically significant.

The aim of this study was to compare the function and structure of the thyroid gland in patients with BD taking lithium concurrently with other mood stabilisers and antidepressants.

Methods

Patients

The study observed 80 BD patients (27 males, 53 females) aged 24–85 years (61 ± 10 years on average) receiving lithium carbonate for prophylactic purposes for 3–47 years (19 ± 9 years on average). In this group, 15 patients (4 men, 11 women) were treated with lithium monotherapy, 17 patients (8 men, 9 women) with a combination of lithium and carbamazepine, 17 patients (5 men, 12 women) with a combination of lithium and quetiapine and 11 patients (5 men, 6 women) with a combination of lithium and valproate.

In 20 patients (5 men, 15 women), lithium was used in a combination with antidepressants. The antidepressants combined with lithium were venlafaxine in 8 patients, sertraline in 4 patients, mirtazapine, paroxetine or clomipramine in 3 patients and fluoxetine, citalopram or bupropion in one patient.

Laboratory and ultrasound examinations

Thyroid-stimulating hormone (TSH), free thyroxine (FT4) and free triiodothyronine were determined using the microparticle enzyme immunoassay (MEIA) on an Abbott AxSYM analyser. Normal TSH level was set at 0.47–4.64 uIU/ml, normal FT4 level at 0.71–1.85 ng/dl and normal FT4 level at 1.45–3.48 pg/ml.

Tests for antibodies against thyroid peroxidase (TPOAb), thyroglobulin (TGAb) and TSH receptors (TSHRAb) were performed by radioimmunoassay (RIA) on Wallac Wizard Gamma Counter. Antibody levels of ≥ 5.61 IU/ml for TPOAb, ≥ 4.11 IU/ml for TGAb and ≥ 1 U/l for TSHRAb were considered to be pathological.

Ultrasound examination of the thyroid gland was performed with Esaote Technos MPX ultrasound machine. Goitre was diagnosed when the volume of the thyroid gland exceeded 18 cm³ in women or 25 cm³ in men.

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

Statistical calculations

Normal distribution of the results was assessed using the Shapiro-Wilk test. Neither hormone nor antibody values were distributed normally. Therefore, for hormones and antibodies, the range of results and median values were reported and differences between groups were assessed using the non-parametric Mann-Whitney test. Comparison of goitre occurrence frequency between groups was performed with the use of a chi-squared test. Calculations were made using the Statistica software package (StatSoft-Poland), version 10. The level of statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results

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

Individual groups did not significantly differ in relation to gender and age ratio. In comparison with patients who used lithium by itself, the duration of therapy was significantly lower in patients undergoing combined therapy with lithium and quetiapine ($p = 0.003$) and lithium and carbamazepine ($p = 0.011$, Student's *t*-test).

In comparison with patients on lithium monotherapy, TSH concentration was significantly higher in patients who concurrently took lithium and antidepressants ($p = 0.043$). The concentration of FT4 was lower in case of combined therapy with carbamazepine ($p = 0.023$). Thyroid peroxidase antibodies (TPOAb) concentrations were significantly higher in patients who took lithium in combination with antidepressants ($p < 0.001$) and valproate ($p = 0.003$). Compared to patients who took lithium by itself, a lower concentration of TSHRAb antibodies was found in patients who took lithium in combination with quetiapine ($p = 0.008$). The highest occurrence of goitre (70%) was observed in patients taking lithium concurrently with antidepressants.

Discussion

The results obtained indicate that in patients on a long-term lithium treatment, the thyroid function may also be affected by both mood stabilisers and antidepressants,

Table 1 Demographic and clinical data and results of thyroid structure and function examinations

	Li – mono N = 15	Li + AD N = 20	Li + CBZ N = 17	Li + QUE N = 17	Li + VAL N = 11
Gender M/F	4/11	5/15	8/9	5/12	5/6
Age (X ± SD)	62 ± 15	66 ± 8	62 ± 9	61 ± 12	56 ± 18
Duration of lithium therapy (years) (X ± SD)	25 ± 11	19 ± 10	17 ± 5	14 ± 8	25 ± 13
TSH (uIU/ml) range (median)	0.38–2.86 (1.40)	0.06–10.61 (1.82)	0.07–4.18 (1.45)	0.02–16.07 (1.41)	0.15–21.88 (2.62)
T4 (ng/dl) range (median)	0.44–7.03 (1.03)	0.81–1.32 (1.02)	0.69–1.26 (0.90)	0.69–1.40 (0.93)	0.52–1.28 (1.05)
T3 (pg/ml) range (median)	0.91–3.01 (2.46)	1.96–3.81 (2.52)	1.93–3.01 (2.20)	1.65–2.96 (2.32)	1.51–2.88 (2.33)
Anti-TPO (IU/ml) range (median)	0–16 (0.60)	0.2–1500 (13.9)**	0–1575 (1.50)	0–886 (0.99)	0.8–3500 (1.50)**
Anti-TG (IU/ml) range (median)	0.3–1116 (1.60)	0–91 (2.85)	0.4–2500 (22)	0.6–101 (24)	1–2500 (13)
a-TSH-R (IU/ml) range (median)	0.29–1.9 0.52	0.29–0.70 (0.29)	0.29–3.2 (0.29)	0.29–0.40 (0.29)**	0.29–1.2 (0.29)
Goitre N (%)	7 (47%)	14 (70%)	10 (59%)	10 (59%)	5 (45%)

Significance of the difference in comparison with lithium monotherapy:

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ (Mann-Whitney test)

Li – mono: lithium monotherapy; Li + AD: lithium combined with antidepressants; Li + CBZ: lithium combined with carbamazepine; Li + QUE: lithium combined with quetiapine; Li + VAL: lithium combined with valproate

whereas they cause further weakening of the thyroid gland function. Higher TSH concentrations in individuals who used lithium concurrently with antidepressants and valproate may correspond to studies indicating that these medications cause increased concentrations of this hormone (Eker *et al.* 2008, Ilic *et al.* 2016). The reduction in the concentration of FT4 during combined therapy with lithium and carbamazepine was described by Bocchetta *et al.* (1991) almost 30 years ago.

In comparison with lithium monotherapy, the combination of lithium with each of the medications examined in this study was reflected in an increase in the concentration of TPOAb antibodies (higher median of results), whereas in the case of antidepressants and valproate the increase was statistically significant. The median TGAb concentrations in patients undergoing combination therapy were higher than in patients receiving lithium monotherapy. In general, it can be concluded that combining other medications with lithium may increase autoimmune processes in the thyroid gland. The only exception is the occurrence of lower TSHRab antibody concentrations in patients who were

administered the combination of lithium and quetiapine as compared to patients on lithium monotherapy.

An important conclusion of this study is the establishment of the effect of the combined treatment with lithium and antidepressants on the function and structure of the thyroid gland. It was shown that using these medications in combination with lithium caused a significant increase in the concentration of TSH and TPOAb antibodies. Moreover, in the group of patients who took this combination of medications, the proportion of goitre occurrence was at 70%, which was the highest of all the groups under study. In our study, in the group undergoing a combined therapy with lithium and antidepressants, 40% of patients were treated with SSRIs (selective serotonin reuptake inhibitors) – sertraline, paroxetine, fluoxetine and citalopram – and 40% of patients with venlafaxine, a medication from the SNRI class (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor). In their review, Bou Khalil and Richa (2011) point to the significant effect of tricyclic antidepressants on thyroid function, considering the effect of SSRIs on thyroid function to be insignificant. However,

this opinion was invalidated by the results of studies indicating the inhibition of thyroid function by SSRIs such as paroxetine (König *et al.* 2000) and sertraline (Eker *et al.* 2008). In the literature, there are no data on the effect of venlafaxine on thyroid function or the effect of antidepressants on autoimmune thyroid processes. It seems, however, that the interpretation of the obtained results implies the possibility of synergistic effects of lithium and antidepressants used in the examined patients on the function and structure of the thyroid gland.

A clear limitation of this study is the relatively small number of patients in particular groups. In the groups where a combined lithium-carbamazepine treatment and lithium-quetiapine treatment was administered, the duration of prophylactic treatment was slightly shorter than in other groups. However, taking these limitations into account, it seems that the results obtained so far may indicate that combined therapy with lithium and antidepressants as well as lithium and other mood stabilisers in order to prevent recurrence of BD may affect the thyroid function. ■

Wstęp

Lit uważany jest obecnie za lek normotymiczny (*mood-stabilizer*) pierwszego wyboru przy zapobieganiu nawrotom manii i depresji w chorobie afektywnej dwubiegunowej (CHAD) (Severus i wsp. 2014, Kessing i wsp. 2018). Obok działania normotymicznego lit posiada wiele innych korzystnych własności, takich jak działanie zmniejszające zachowania samobójcze (Cipriani i wsp. 2013), wywiera efekt immunomodulacyjny i przeciwwirusowy (Rybakowski 2000) oraz ma zdolności neuroprotektoryjne (Rybakowski i wsp. 2018).

Jednym z częstych objawów ubocznych długotrwałego stosowania litu jest jego działanie na gruczoł tarczowy. Od półwiecza u chorych na długotrwałej kuracji litem opisuje się takie zjawiska, jak wole (Schou i wsp. 1968) i niedoczynność tarczycy (Rogers i Whybrow 1971). Ostatnio w naszym ośrodku porównywano 98 pacjentów z CHAD otrzymujących lit przez okres co najmniej 3 lat (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 chorych, u których nigdy nie stosowano litu, stwierdzono wyższe stężenie hormonu tyreotropowego (TSH) oraz wolnej tyroksyny (fT4), a niższe wolnej trijodotyroniny (fT3), większą objętość tarczycy i większą częstość występowania wola (Kraszewska 2018). Nie wykazano natomiast istotnych różnic między grupami w zakresie przeciwciał przeciw-tarczycowych (Kraszewska i wsp. 2019).

Kanadyjski psychiatra Paul Grof (1999) wprowadził termin *excellent lithium responders* w celu określenia osób, u których monoterapia litem całkowicie zapobiega nawrotom choroby afektywnej. W naszej pracy odsetek *excellent lithium responders* wśród pacjentów włączonych do profilaktyki litem w latach 70. i 80. ubiegłego wieku i obserwowanych przez 10 lat wynosił około 1/3 (odpowiednio 35 i 27%) (Rybakowski i wsp. 2001). W swoim kolejnym artykule Grof (2010) sugeruje, że

profil kliniczny *excellent lithium responders* (epizodyczny przebieg kliniczny, z okresami pełnej remisji i brakiem współchorobowości psychiatrycznej) odpowiada opisom Kraepelina *manisch-depressives Irresein* (Kraepelin 1899).

Skuteczność monoterapii litem tylko u około 1/3 pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową powoduje, że u znacznej liczby chorych w celu uzyskania optymalnego efektu lit kojarzony jest z innymi lekami normotymicznymi. Można je podzielić na leki normotymiczne I generacji – wprowadzone w latach 1960–1970 (obok litu należą tutaj walproinian i karbamazepina), oraz leki normotymiczne II generacji – wprowadzane od drugiej połowy lat 90. XX wieku, do których należą atypowe leki przeciwpsychotyczne (klozapina, olanzapina, kwetiapina, aripiprazol i risperidon) oraz lamotrygina (Rybakowski 2007, 2018). Stosowanie litu razem z walproinianem, olanzapiną, kwetiapiną czy aripiprazolem wykazuje istotnie większą skuteczność profilaktyczną niż każdy z tych leków z osobna (Geddes i wsp. 2010, Marcus i wsp. 2011, Katagiri i wsp. 2012, Suppes i wsp. 2013). W badaniu, które przeprowadzili Altamura i wsp. (2008), odsetek nawrotów w ciągu 4 lat obserwacji wynosił w trakcie monoterapii litem 54%, monoterapii kwetiapiną – 71%, natomiast w leczeniu skojarzonym – tylko 20%. U pacjentów otrzymujących lit często stosuje się również dodatkowo leki przeciwdepresyjne.

Leki, które są stosowane łącznie z litem, mogą wywierać hamujący wpływ na czynność tarczycy. W swym przeglądzie Bou Khalil i Richa (2011) zwracają uwagę na takie działanie w odniesieniu do atypowych leków przeciwpsychotycznych, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych oraz karbamazepiny. Badacze koreańscy opisali dwa przypadki kobiet z CHAD, u których stosowanie kwasu walproinowego powodowało osłabienie czynności tarczycy (Park i wsp. 2011). Lambert i wsp. (2016), porównując dziewięć leków normotymicznych, wykazali, że różnica w powodowaniu niedoczynności tarczycy między litem a kwetiapiną nie była istotna statystycznie.

Celem niniejszej pracy było porównanie funkcji i struktury tarczycy u osób z CHAD otrzymujących lit, w zależności od dodawanych do litu innych leków normotymicznych oraz leków przeciwdepresyjnych.

Metodyka badań

Pacjenci

Badaniem objęto 80 chorych z CHAD (27 mężczyzn, 53 kobiety) w wieku 24–85 lat (średnio 61 ± 10 lat), otrzymujących w celach profilaktycznych węglan litu przez okres 3–47 lat (średnio 19 ± 9 lat). W grupie tej u 15 osób (4 mężczyzn, 11 kobiet) stosowano monoterapię litem, u 17 osób (8 mężczyzn, 9 kobiet) – leczenie skojarzone litem i karbamazepiną, u 17 osób (5 mężczyzn, 12 kobiet) – skojarzenie litu z kwetiapiną, u 11 osób (5 mężczyzn, 6 kobiet) – skojarzenie litu z walproinianem.

U 20 osób (5 mężczyzn, 15 kobiet) lit stosowano łącznie z lekami przeciwdepresyjnymi. U 8 osób do litu dodawana była wenlafaksyna, u 4 – sertralina, u 3 – mirtazapina, u 2 – paroksetyna, mianseryna lub klomipramina i u 1 – fluoksetyna, citalopram lub bupropion.

Badania laboratoryjne i ultrasonograficzne

Oznaczenia hormonu tyreotropowego (TSH), wolnej tyroksyny (fT4) i wolnej trijodotyroniny wykonywano za pomocą mikrocząsteczkowego 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 przeciw receptorom TSH i TSHRAb wykonywano metodą radioimmunologiczną (RIA) na aparacie Gamma Counter Wizard firmy Wallac. Za patologiczne poziomy przeciwciał przyjęto $\geq 5,61$ IU/ml dla TPOAb, $\geq 4,11$ 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 cm³ u kobiet i 25 cm³ u mężczyzn.

Badanie zostało zaakceptowane przez Komisję Bietyczną 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. 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 osobami stosującymi tylko lit, długość terapii była istotnie mniejsza u osób stosujących skojarzone leczenie litem i kwetiapiną ($p = 0,003$) oraz litem i karbamazepiną ($p = 0,011$, test Studenta).

W porównaniu z pacjentami otrzymującymi monoterapię litem stężenie TSH było istotnie wyższe u osób otrzymujących lit z lekami przeciwdepresyjnymi ($p = 0,043$). Stężenie fT4 było niższe w przypadku skojarzonej kuracji litu z karbamazepiną ($p = 0,023$). Stężenie przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej (TPOAb) było istotnie wyższe u osób otrzymujących lit w kombinacji z lekami przeciwdepresyjnymi ($p < 0,001$) oraz walproinianem ($p = 0,003$). Niższe stężenie przeciwciał TSHRAb w porównaniu z kuracją samym litem stwierdzono u osób otrzymujących skojarzoną kurację litem i kwetiapiną ($p = 0,008$). Największa częstość wola (70%) występowała u osób otrzymujących lit z lekami przeciwdepresyjnymi.

Omówienie

Wyniki uzyskane w niniejszej pracy wskazują, że u osób stosujących długotrwale lit na czynność tarczycy mogą również wpływać stosowane jednocześnie leki normotymiczne i przeciwdepresyjne, przy czym jest to głównie działanie powodujące dalsze osłabienie czynności tego gruczołu. Wyższe stężenia TSH u osób stosujących lit razem z lekami przeciwdepresyjnymi i walproinianem mogą korespondować z badaniami wskazującymi na wpływ tych środków na zwiększone stężenie tego hormonu (Eker i wsp. 2008, Ilic i wsp. 2016). Zmniejszenie stężenia fT4 w trakcie skojarzonego leczenia litem i karbamazepiną już niemal 30 lat temu opisali Bocchetta i wsp. (1991).

W porównaniu z monoterapią litem skojarzenie litu ze wszystkimi badanymi w niniejszej pracy lekami znalazło odbicie w zwiększeniu stężenia przeciwciał TPOAb (wyższa mediana wyników), natomiast istotność statystyczną stwierdzono w odniesieniu do leków przeciwdepresyjnych i walproinianu. Również mediany stężeń TGAb u osób otrzymujących kuracje skojarzone były wyższe w porównaniu z monoterapią litem. Ogólnie można więc

Tabela 1 Dane demograficzno-kliniczne oraz wyniki badań struktury i funkcji tarczycy

	Li – mono N = 15	Li + LPD N = 20	Li + CBZ N = 17	Li + KWE N = 17	Li + VAL N = 11
Płeć M/K	4/11	5/15	8/9	5/12	5/6
Wiek (X ± SD)	62 ± 15	66 ± 8	62 ± 9	61 ± 12	56 ± 18
Lata terapii litem (X ± SD)	25 ± 11	19 ± 10	17 ± 5	14 ± 8	25 ± 13
TSH (uIU/ml) zakres (mediana)	0,38–2,86 (1,40)	0,06–10,61 (1,82)*	0,07–4,18 (1,45)	0,02–16,07 (1,41)	0,15–21,88 (2,62)
T4 (ng/dl) zakres (mediana)	0,44–7,03 (1,03)	0,81–1,32 (1,02)	0,69–1,26 (0,90)*	0,69–1,40 (0,93)	0,52–1,28 (1,05)
T3 (pg/ml) zakres (mediana)	0,91–3,01 (2,46)	1,96–3,81 (2,52)	1,93–3,01 (2,20)	1,65–2,96 (2,32)	1,51–2,88 (2,33)
Anty-TPO (IU/ml) zakres (mediana)	0–16 (0,60)	0,2–1500 (13,9)**	0–1575 (1,50)	0–886 (0,99)	0,8–3500 (1,50)**
Anty-TG (IU/ml) zakres (mediana)	0,3–1116 (1,60)	0–91 (2,85)	0,4–2500 (22)	0,6–101 (24)	1–2500 (13)
a-TSH-R (IU/ml) zakres (mediana)	0,29–1,9 (0,52)	0,29–0,70 (0,29)	0,29–3,2 (0,29)	0,29–0,40 (0,29)**	0,29–1,2 (0,29)
Wole N (%)	7 (47%)	14 (70%)	10 (59%)	10 (59%)	5 (45%)

Różnica z monoterapią litem istotna: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ (test Manna Whitney)

Li – mono – monoterapia litem; Li + LPD – lit i leki przeciwdepresyjne; Li + CBZ – lit i karbamazepina; Li + KWE – lit i kwetiapina; Li + VAL – lit i walproinian

uznać, że dodanie innych leków do litu może zwiększać procesy autoimmunizacji w odniesieniu do gruczołu tarczowego. Jedynym wyjątkiem jest tutaj stwierdzenie niższego stężenia przeciwciał TSHRAB w porównaniu z kuracją samym litem u osób otrzymujących skojarzoną kurację litem i kwetiapiną.

Istotnym rezultatem niniejszego badania jest wykazanie znaczącego wpływu na funkcję i strukturę tarczycy stosowanych razem z litem leków przeciwdepresyjnych. Stwierdzono, że dodanie tych leków do litu powoduje istotny wzrost stężenia TSH i zwiększenie stężenia przeciwciał TPOAb, a wole występowało w największej proporcji wśród badanych grup, czyli u 70% pacjentów otrzymujących takie skojarzenie. W niniejszej pracy w grupie, u której do litu dodawano leki przeciwdepresyjne, u 40% pacjentów stosowano leki z grupy SSRI (*selective serotonin reuptake inhibitor*): sertralinę, paroksetynę, fluoksetynę i citalopram, a u 40% pacjentów – wenlafaksynę, lek z grupy SNRI (*serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor*). W swym przeglądzie Bou Khalil i Richa (2011) zwracają uwagę na istotne działanie na funkcję tarczycy trójpięściennych leków przeciwdepresyjnych, uważając, że wpływ na tarczycę leków z grupy SSRI jest nieznaczący.

Przeczą temu jednak wyniki badań wskazujące na hamowanie czynności tarczycy przez takie leki z grupy SSRI, jak paroksetyna (König i wsp. 2000) czy sertralina (Eker i wsp. 2008). W piśmiennictwie nie ma danych zarówno na temat działania wenlafaksyny na funkcje tarczycy, jak i wpływu leków przeciwdepresyjnych na procesy autoimmunizacyjne tarczycy. Wydaje się jednak, że interpretując uzyskane wyniki należy wskazać na możliwość synergistycznego działania na funkcję i strukturę tarczycy litu i stosowanych u badanych pacjentów leków przeciwdepresyjnych.

Niewątpliwym ograniczeniem niniejszego badania jest relatywnie niewielka liczba pacjentów w poszczególnych grupach. W niektórych grupach chorych, u których stosowano skojarzone leczenie litem z karbamazepiną i litem z kwetiapiną, długość leczenia profilaktycznego była nieco krótsza niż w grupach pozostałych. Uwzględniając jednak te ograniczenia, wydaje się, że uzyskane wyniki mogą wskazywać na dotychczas mało badane aspekty wpływu na czynność tarczycy skojarzonego leczenia litem i lekami przeciwdepresyjnymi oraz litem i innymi lekami normotymicznymi w celu zapobiegania nawrotom CHAD. ■

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 – carrying out the tests, collecting literature, first version of the paper / wykonanie badań, zebranie piśmiennictwa, pierwsza wersja pracy; EF-R – interpretation of the test results, participation in the preparation of the final version of the paper / interpretacja badań, udział w przygotowywaniu ostatecznej wersji pracy; JR – statistical analysis, collecting additional literature, final version of the paper / analiza statystyczna, zebranie dodatkowego piśmiennictwa, ostateczna wersja pracy.

All authors have accepted the final version of the paper. / Wszyscy autorzy zaakceptowali ostateczną wersję pracy.

References / Piśmiennictwo

- 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.
- Bocchetta A, Bernardi F, Pedditi M, Loviselli A, Velluzzi F, Martino E *et al.* Thyroid abnormalities during lithium treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 83: 193–198.
- Bou Khalil R, Richa S. Thyroid adverse effects of psychotropic drugs: a review. *Clin Neuropharmacol* 2011; 34: 248–255.
- De Carvalho GA, Bahls SC, Boevig A, Graf H. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on thyroid function in depressed patients with primary hypothyroidism or normal thyroid function. *Thyroid* 2009; 19: 691–697.
- Eker SS, Akkaya C, Sarandol A, Cangur S, Sarandol E, Kirli S. Effects of various antidepressants on serum thyroid hormone levels in patients with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32: 955–961.
- Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J, Azorin JM, Cipriani A, Ostacher MJ *et al.* Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 375, 385–395.
- Grof P. Excellent lithium responders: people whose lives have been changed by lithium prophylaxis. In: Birch NJ, Gallicchio VS, Becker RW (ed.) *Lithium: 50 Years of Psychopharmacology, New Perspectives in Biomedical and Clinical Research*. Cheshire, Connecticut, Weidner Publishing Group, 1999; 36–51.
- Grof P. Sixty years of lithium responders. *Neuropsychobiology* 2010; 62: 27–35.
- Ilić V, Bogičević 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.
- Katagiri H, Takita Y, Tohen M, Higuchi T, Kanba S, Takahashi M. Safety and efficacy of olanzapine monotherapy and olanzapine with a mood stabilizer in 18-week treatment of manic/mixed episodes for Japanese patients with bipolar I disorder. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 701–713.
- 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]
- König F, Hauger B, von Hippel C, Wolfersdorf M, Kaschka WP. Effect of paroxetine on thyroid hormone levels in severely depressed patients. *Neuropsychobiology* 2000; 42: 135–138.
- Kraszewska A, Chłopocka-Woźniak M, Abramowicz M, Sowiński J, Rybakowski JK. A cross-sectional study of thyroid function in 66 patients with bipolar disorder receiving lithium for 10–44 years. *Bipolar Disord* 2015; 17: 375–380.
- Kraszewska A. Ocena wpływu długotrwałego podawania litu na czynność tarczycy u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową. Praca doktorska. Uniwersytet Medyczny w Poznaniu 2018.
- Kraszewska A, Ziemnicka K, Sowiński J, Ferencztajn-Rochowiak E, Rybakowski JK. No connection between long-term lithium treatment and antithyroid antibodies. *Pharmacopsychiatry* 2019; 52: 232–236.
- Kraepelin E. *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. 6 Auflage. Barth, Leipzig, 1899.
- Nestsiarovich A, Mazuric AJ, Hurwitz NG, Kerner B, Nelson SJ, Crisanti AS *et al.* Comprehensive comparison of monotherapies for psychiatric hospitalization risk in bipolar disorders. *Bipolar Disord* 2016; 18: 247–260.
- Marcus R, Khan A, Rollin L, Morris B, Timko K, Carson W. Efficacy of aripiprazole adjunctive to lithium or valproate in the long-term treatment of patients with bipolar I disorder with an inadequate response to lithium or valproate monotherapy: a multicenter, double-blind, randomized study. *Bipolar Disord* 2011; 13: 133–144.
- 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.e13–200.e15.
- Rogers MP, Whybrow PC. Clinical hypothyroidism occurring during lithium treatment: two case histories and a review of thyroid function in 19 patients. *Am J Psychiatry* 1971; 128: 50–55.
- Rybakowski JK. Antiviral and immunomodulatory effect of lithium. *Pharmacopsychiatry* 2000; 33: 159–164.
- 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.
- Rybakowski JK. Two generations of mood stabilizers. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10: 709–711.
- Rybakowski JK, Suwalska A, Hajek T. Clinical perspectives of lithium's neuroprotective effect. *Pharmacopsychiatry* 2018; 51: 194–199.

25. Rybakowski JK. Meaningful aspects of the term 'mood stabilizer'. *Bipolar Disord* 2018; 20: 391-392.
26. Schou, M, Amdisen A, Eskjaer Jensen S, Olsen T. Occurrence of goitre during lithium treatment. *Br Med J* 1968; 3: 710-713.
27. 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.
28. Suppes T, Vieta E, Gustafsson U, Ekholm B. Maintenance treatment with quetiapine when combined with either lithium or divalproex in bipolar I disorder: analysis of two large randomized, placebo-controlled trials. *Depress Anxiety* 2013; 30: 1089-1098.