

ТИРОИДНА ФУНКЦИЈА У ОСОБА НА ПРОЛОНГИРАНОЈ ТЕРАПИЈИ ЛИТИЈУМОМ

А. Покрајац, М. Жарковић, Ј. Ћирић, Б. Трбојевић

Литијум (Li) је лек са широком применом у лечењу маничног синдрома, како на почетку болести, тако и терапији одрдања у фази ремисије манично депресивне (MD) психозе. Значајно недељено дејство литијума представља утицај на осовину хипоталамус-хипофиза-тироидна длезда (НРТ). Најчешће се у литератури описује хипотироидизам иако постоје и случајеви хипертироидизма. Симптоми овог поремећаја могу узроковати погрешну процену ефикасности лечења основне болести. У циљу испитивања учесталости, етиологије и значаја поремећаја функције штитасте длезде праћена су 24 консекутивна пацијента на терапији Li. У серуму су одређивани T4 и TSH, антитиреоглобулинска антитела (TGAб), антитиреопероксидаза антитела (TROAb). Пацијенти су према вредностима TSH подељени у групе: еутироидни и хипотироидни (субклинички и клинички, TSH > 6.0 mU/L). Хипотироидизам доказан је у 5 литијумом третираних пацијената (20.8%), од тога су 4 пацијента имала клинички испољен хипотироидизам (T4 < 60nmol/L), а 1 испитаник је имао субклинички облик болести (T3 > 60nmol/L). Статистичка обрада урађена је Pearson-овим тестом корелације. Нађена је значајна корелација између дудине примене Li и TSH ($p=0.019$, $r=0.474$), а још израденија између дудине лечења Li и TGAб ($p<0.001$, $r=0.750$) и Li и TROAb ($p<0.001$, $r=0.900$). Ови резултати указују на повезаности коришћења Li и хипотироидизма, о чему треба водити рачуна о евалуацији симптома MD психозе. Настанак поремећаја се може објаснити утицајем Li на настанак тироидитиса.

УВОД

Соли литијума (Lithium carbonat) користе се у лечењу манијакално депресивне психозе, како за иницијалну терапију у току акутно испољене болести, тако и у терапији одрдања. Ово подразумева дуготрајну примену лека који има значајно недељено дејство на осовину хипоталамус-хипофиза тироидна длезда. У литератури се најчешће описује хипотироидизам, иако су познати и спорадични случајеви хипертироидизма. (1,2,4) Литијум се концентрује у ћелијама штитне длезде и инхибира преузимање јода из циркулације, што смањује расположиву концентрацију јода коју тироцити користе за стварање тироидних хормона (3). Уз то је смањено и спајање јодтирозина у монојодтирозин (MIT) и дијодтирозин (DIT), а структура тироглобулина је промењена. (3) Терапија овим леком инхибира и ослобађање готовог хормона из длезде. (3) Постоје још два експериментална резултата о утицају Li на НРТ осовину која још нису потврђена на хуманој популацији, али су доказана на лабораторијским дивотињама. То су смањена активност 5 дејодиназе тип 2, која има задатак да обезбеди интрацелуларни T3, и 5 дејодиназе тип 3, која инактивира и T3 и T4, и појачана транскрипција m RNK за алфа и бета субјединице рецептора за тироидни хормон у кортексу пацова, а смањена у хипоталамусу. (5) Манифестације овог утицаја су повишена концентрација тиреостимулирајућег хормона у серуму, смањена концентрација T4 и релативно непромењена вредност T3. Weethman и сарадници описују и модификацију имуног одговора удрудену са појавом антитиреопероксидазних антитела (TROAb). (2) Ови пацијенти понекад испољавају клиничке симптоме и знаке хипотироидизма, а могу, у мањем броју случајева условити појаву струме, или још ређе, офталмопатије. Према најновијим критеријумима, хипотироидизам се дели на субклинички, који подразумева повишену вредност TSH и нормалну концентрацију T4, и клинички испољени хипотироидизам, који поред повишене вредности TSH подразумева и T4 испод нормале, док се испољавању симптома и знакова болести не придаје пресудан значај у дијагнози. Психичка депресија је

честа одлика хипотироидних људи која може бити превиђена у процени успеха терапије основног обољења. Зато је вадно урадити TSH скрининг код свих психијатријских болесника који у терапији користе Li.

Испитаници и методе

Ретроспективном студијом су обухваћена 24 консекутивна психијатријска пацијента, која су лечена на Институту за психијатрију ИДр Лаза Лазаревић у Београду у периоду од 1992. до 1999. године. Од тога је било 20 жена и 4 мушкарца, просечне старости 27 година (од 23 до 45 година).

Литијум карбонат који производи СРБОЛЕК даван им је према терапијском протоколу који се обично примењује у оваквим случајевима у психијатрији, тј. иницијално до литемије 1.0 до 1.5 mEq, а затим у дози одрдавања од 0.6 до 1.0 mEq, што одговара 900mg литијум карбоната per os.

Терапија је трајала од 28 до 140 месеци.

Од параметара је одређивано: T4 и TSH пре и после терапије RIA методом и антитироглобулинска антитела и антитиропероксидазна антитела на крају испитивања методом хемаглутинације.

Статистичка обрада података је извршена Pearson-овим тестом корелације.

Испитивање је одобрио локални етнички комитет.

Резултати

Пацијенти су према вредностима TSH подељени у две групе: еутироидни и хипотироидни. Група хипотироидних је обухватила и клинички и субклинички хипотироидне. Као критеријум за cut off узета је вредност TSH>6 mU/L. Пре почетка терапије није било хипотироидних, односно, сви болесници су имали вредности T4 и TSH у границама нормале (T4>60nmol/L, TSH<6mU/L).

У току завршног испитивања 5 испитаника (20.8%) се нашло према наведеним критеријумима у групи I хипотироидниг (4 клинички испољена и 1 субклинички), а 19 (79.2%) у групи II еутироидниг (Слика 1).

Слика 1.

Праћен је TSH у зависности од дудине трајања терапије, као и титар TGAb и TPOAb такође у зависности од дудине терапије. Резултати су приказани у табели (Слика 2).

Слика 2.

Нађено је да постоји повезаност између дудине лечења и TSH ($p=0.006$ $r=0.544$), трајања терапије литијумом и TGAб ($p<0.001$ $r=0.900$).

ЗАКЉУЧАК И ДИСКУСИЈА

Према добијеним резултатима постоји значајна корелација између дудине литијум карбонатом и: TSH на крају терапије ($p=0.006$ $r=0.544$), титра TGAб ($p<0.001$ $r=0.750$), TPOAb ($p<0.001$ $r=0.900$).

Ови закључци још једном потврђују да је терапија Li индикација за проверу функције штитасте длезде. Поставља се питање: Да ли литијум модификује имуни одговор код особа које су пре терапије имале предиспозиције за настанак хипотироидизма или то може урадити код сваког?

Како се клиничке слике MD психозе и хипотироидизма делимично преклапају, потребно је водити рачуна приликом евалуације резултата терапије MD психозе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Deodhar S. D., Singh B., Pathak C. M., Sharan P., Kulhra, P.: 1999. Thyroid functions in lithium-treated psychiatric patients: a cross-sectional study. *Biol. Trace. Elem. Res.* 67:2 151Б63.
2. Weetman Ap.: 1997, Fortnightly Review: Hypothyroidism: Screening and Subclinical Disease. *B. M. J.* 314:1175.
3. Lazarus J. H.: 1998 The effects of lithium therapy on thyroid and thyrotropin-releasing hormon. *Thyroid. Oct.* 8:10 909Б13.
4. Kleiner J., Altshuler L., Hendrick V., Hershman J. M.: 1999. Lithium-induced subclinical hypothyroidism: review of the literature and guidelines for treatment. *J. Clin. Psychiatry* 60:4 249Б55.
5. Hahn C. G., Pawlyk A. C., Whybrow P. C., Gylai L., Tejani-Butt SM.: 1999. Lithium administration affects gene expression of thyroidhormone receptors in rat brain. *Life Sci.* 64:20 1793Б802.