

DOI: 10.47026/2413-4864-2023-2-124-138

УДК 616.895-02:616.441-008.64-085.214

ББК Р415.21-527.02+Р64-52

Е.Е. НИКОЛАЕВ, А.В. ГОЛЕНКОВ, И.В. МАДЯНОВ

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ЛИТИЯ В ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ В КОНТЕКСТЕ ВЛИЯНИЯ НА ТИРЕОИДНЫЙ СТАТУС

Ключевые слова: литий, щитовидная железа, гипотиреоз, зоб, биполярное аффективное расстройство.

Литий обладает широким спектром полезных фармакологических эффектов и у некоторых пациентов с биполярным аффективным расстройством является практически безальтернативным препаратом. В то же время литий способен вызывать изменения структуры и функции щитовидной железы. Гипотиреоз и зоб являются наиболее распространенными нарушениями щитовидной железы у пациентов, получающих длительную терапию литием. В связи с этим у психиатров может возникнуть сомнения относительно безопасности назначения лития людям с патологией щитовидной железы. Дополнительные трудности могут возникнуть при обнаружении у пациента литий-индуцированных нарушений щитовидной железы. Данная тема недостаточно подробно освещена в отечественных руководствах по психиатрии. Поэтому целью данной статьи стал обзор современных литературных источников по действию лития на щитовидную железу, рекомендациям по мониторингу литий-индуцированных нарушений щитовидной железы и способам коррекции возникающей патологии. В статье обсуждаются возможные механизмы нарушения структуры и функционирования щитовидной железы во время лечения литием. Приводятся данные литературы о влиянии пола, этноса и длительности терапии литием на возникновение тиреоидной патологии. В статье представлен алгоритм безопасного применения препаратов лития в аспекте патологии щитовидной железы. Если при первоначальном обследовании функция щитовидной железы незначительно снижена, при необходимости можно назначать литий, но гипотиреоз следует лечить левотироксином натрия. При наличии трудно поддающегося коррекции гипотиреоза рекомендуется выбрать другой стабилизатор настроения. Препараты лития являются важнейшей составляющей в комплексном лечении биполярного аффективного расстройства. Отказ от терапии из-за развившейся тиреоидной патологии, которая удовлетворительно корректируется медикаментозно и чаще имеет преходящий характер, не обоснован. Для безопасного лечения литием важно своевременно проводить мониторинг основных показателей щитовидной железы до начала терапии и в ходе ее.

Введение. После Второй мировой войны австралийский психиатр Джон Фредерик Джозеф Кейд в заброшенной кладовке психиатрической больницы собирал пробы мочи пациентов с различными психическими расстройствами. Он пытался выявить выделяющуюся с мочой субстанцию, которая могла бы коррелировать с психическими симптомами. Врач вводил мочу в брюшную полость морских свинок и повышал дозу вплоть до летальной. Моча больных манией оказалась наиболее токсичной для животных. Затем Кейд обнаружил, что применявшийся с девятнадцатого столетия при лечении подагры карбонат лития не только снижает токсичность образцов мочи, но и в высоких дозах успокаивает морских свинок. Чтобы установить безопасную дозу, Кейд опробовал препарат на себе, а затем приступил к лечению десяти пациентов с манией. Большинство из этих пациентов раньше в течение многих лет регулярно попадало в психиатрический стационар. В ходе терапии литием у половины из них состояние настолько улучшилось, что они смогли вернуться домой к нормальной жизни [23]. Результаты данного открытия по применению лития для лечения пациентов с маниакальными эпизодами биполярного аффективного расстройства (БАР) были опубликованы Кейдом в 1949 г. [21].

Несмотря на все более широкое внедрение в последнее время в практику лечения БАР атипичных антипсихотиков, интерес к литию и его востребованность в клинической практике в различных странах не только не падают, но и даже возрастают. Так, количество новых публикаций, найденных по запросу «lithium» по году издания в англоязычной медицинской базе «PubMed», в 2021 г. по сравнению с 2011 г. выросло два с половиной раза.

На сегодняшний день литий обладает доказанной эффективностью в лечении маниакальных эпизодов БАР, а также при поддерживающей терапии маниакальных и, в меньшей степени, депрессивных эпизодов. Помимо этого литий применяется при терапии депрессивных эпизодов БАР и как средство аугментации антидепрессантов при лечении униполярной депрессии [9]. Также известно о существенном снижении риска суицида у пациентов с расстройствами настроения при длительном лечении литием [54].

Актуальность. Обладая целым спектром полезных фармакологических эффектов в психиатрии и являясь практически безальтернативным препаратом у некоторых пациентов с БАР, литий имеет способность вызывать немалое число серьезных побочных явлений. Кроме того, данный препарат имеет узкое «терапевтическое окно». Это означает, что необходимая для терапевтического эффекта концентрация лития очень близка к той, которая способна вызывать нежелательные реакции.

Одной из систем организма, на которую литий оказывает влияние, является эндокринная. В англоязычных литературных источниках широко представлены нарушения щитовидной железы (ЩЖ), ассоциированные с приемом лития. В русскоязычной медицинской литературе данная тема также освещена [7]. Однако в некоторых руководствах она не освещена вовсе [1] или описана недостаточно подробно.

В процессе клинической работы у ряда психиатров могут возникать сомнения относительно безопасности назначения лития пациентам с выявленной патологией ЩЖ. Отчасти это обусловлено недостаточной представленностью данной темы в современных руководствах и пособиях по психиатрии, а также противоречивой информацией, содержащейся в различных источниках. Так, в одном из отечественных руководств по психофармакотерапии среди противопоказаний к назначению лития нет нарушения функции ЩЖ [2]. Однако на сайте Государственного реестра лекарственных средств в официальной инструкции к зарегистрированному в России торговому наименованию карбоната лития содержится следующая информация: противопоказанием к назначению лития карбоната является нелеченный или не поддающийся компенсации гипотиреоз [4]. Стоит отметить, что данным пунктом инструкция была дополнена лишь в 2015 г.

Дополнительные трудности могут возникать, когда у принимающего литий пациента обнаруживается литий-индуцированная патология ЩЖ. В данном случае перед врачом встает вопрос о безопасности продолжения терапии литием.

Таким образом, тема безопасного применения препаратов лития в аспекте патологии ЩЖ является весьма актуальной и востребованной в современной клинической практике психиатра. Поэтому **целью данной статьи** стал обзор современных литературных источников по действию лития на ЩЖ, рекомендациям по мониторингу литий-индуцированных нарушений ЩЖ и способам коррекции возникающей патологии.

ЩЖ и аффективные расстройства. Известно, что тиреотоксикоз в результате преходящего повышения уровня тиреотропного гормона (ТТГ) может способствовать развитию маниакальной симптоматики при БАР [40]. Литий

обладает мощным кратковременным антитиреоидным эффектом, и это может объяснять его антиманиакальное действие [14]. Так, в течение первого месяца лечения литием снижение уровней трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4) достоверно коррелировало с уменьшением аффективных симптомов. Многоуровневые модели продемонстрировали, что уровни Т4 и лития в сыворотке были соответственно положительно и отрицательно связаны с психотическими симптомами при БАР [40].

Вклад гормонов ЩЖ в патогенез аффективных расстройств подтверждается и результатами рандомизированного контролируемого исследования (РКИ), которое показало пользу дополнительной терапии левотироксином натрия в облегчении резистентной депрессии, сокращении времени в смешанных состояниях при БАР и увеличении времени эутимии [56]. Однако сведения об эффективности augmentation тиреоидными гормонами основной антидепрессивной терапии остаются противоречивыми в связи с отсутствием репрезентативных с точки зрения доказательной медицины проспективных исследований и метаанализов [6].

Представляют интерес данные о том, что вероятное наличие у пациента аутоиммунного тиреоидита, о котором свидетельствует присутствие антитиреоидных антител, может предрасполагать к подтипам БАР преимущественно с депрессивными симптомами [25].

Литий-индуцированная тиреоидная патология. Впервые влияние лития на ЩЖ было описано M. Schou et al. (1968). Почти у 4% его пациентов с БАР, получавших литий сроком от пяти месяцев до двух лет, развился эутиреоидный зоб. Прекращение приема препарата приводило к исчезновению зоба [51]. Спустя несколько лет группа исследователей сделала вывод о том, что до 2% пациентов, принимающих литий, могут иметь клинические признаки нарушенной функции ЩЖ [16].

На сегодняшний день в современной англоязычной литературе широко описана литий-индуцированная патология ЩЖ. К основным нарушениям относятся увеличение ЩЖ (зоб), гипотиреоз, тиреотоксикоз и аутоиммунный тиреоидит. При этом гипотиреоз и зоб являются наиболее распространенными аномалиями ЩЖ у пациентов, получающих длительную терапию литием [28, 30]. Важно, что данные нарушения могут возникать, несмотря на нормальный уровень лития в плазме [11].

Исследование китайских специалистов показало, что у принимающих литий пациентов были более высокая частота зоба и более высокий средний уровень ТТГ по сравнению с таковыми в контрольной группе [41]. Уровни ТТГ и объем ЩЖ по данным ультразвукового исследования (УЗИ) также были значительно выше у подростков с аффективными расстройствами, получавших литий, по сравнению с аналогичными показателями у пациентов, принимавших другие стабилизаторы настроения [52]. Специалисты из Германии выявили, что объем ЩЖ был значительно больше, а зоб по данным УЗИ чаще диагностировался в группе пациентов, получавших литий, чем в контрольной группе [15]. В исследовании польских ученых показана значительная связь между длительным лечением литием при БАР и повышением ТТГ и Т4, снижением Т3, увеличением объема ЩЖ и более частым диффузным и узловым зобом. При этом структурные изменения железы не были связаны с концентрацией гормонов в крови [32]. В другой работе подчеркнуто, что увеличение ЩЖ и различные изменения уровней тиреоидных гормонов и ТТГ у некоторых пациентов с БАР могут присутствовать еще до начала лечения литием и значимо нарастать при его приеме [47].

По данным разных авторов, зоб возникает с частотой до 40-60% [38, 39]. Его распространенность у пациентов, получающих литий, в четыре раза выше, чем в общей популяции [26]. Как правило, при этом пораженная ЩЖ увеличена примерно в два раза по сравнению с нормальным размером. Более характерно диффузное увеличение ЩЖ [17], хотя также встречаются и узловые поражения ЩЖ размерами более 1 см [28, 32]. Пальпаторно зоб безболезненный. Он может развиться в течение нескольких недель после начала лечения литием, а в других случаях для этого могут потребоваться месяцы или даже годы [37]. Как правило, зоб возникает в течение первых двух лет лечения [18].

Гипотиреоз развивается у существенного числа (20%) пациентов с БАР, получающих литий [38]. В целом распространённость гипотиреоза, ассоциированного с приемом лития, варьирует в пределах от 6 до 52% в соответствии с итогами различных исследований [5]. По данным систематического обзора и метаанализа по изучению токсичности лития, опубликованного в журнале *Lancet*, по сравнению с принимавшими плацебо пациентами у пациентов, лечившихся литием, были выше показатели распространенности клинического гипотиреоза и уровня ТТГ [45]. В литературе также описана возможность возникновения микседематозной комы при приеме лития [37]. Как и в случае с эутиреоидным зобом, гипотиреоз обычно возникает в течение первых двух лет терапии литием [18]. Шведское ретроспективное когортное исследование пациентов с литий-индуцированным гипотиреозом за период с 1997 по 2015 г. выявило обратимость патологии у большинства пациентов после прекращения приема препарата [43].

Помимо этого литий может вызывать болезнь Грейвса [26] и другие поражения ЩЖ, сопровождающиеся тиреотоксикозом [38, 20]. Однако литий-индуцированный тиреотоксикоз встречается довольно редко [28, 30].

Вклад длительности терапии литием, гендерных и этнических особенностей в развитие тиреоидной патологии. Поскольку функция и структура ЩЖ изменяются в первые месяцы и годы терапии литием, изменения в последующие годы, вероятно, не столь существенны. Например, на сегодняшний день не доказана связь между длительной терапией литием и развитием новой тиреоидной патологии. Так, не было выявлено различий в функции ЩЖ между пациентами, лечившимися литием в течение 10–20 лет, и теми, кто принимал препарат более 20 лет [31]. Интересны результаты сравнения группы пациентов, получавших литий в течение 19 ± 10 лет, с никогда не принимавшими препарат людьми. В данном исследовании в целом не была подтверждена значимая связь между длительной терапией литием и уровнем антитиреоидных антител [33]. Схожие результаты получены С. Baethge et al.: распространенность антитиреоидных антител – антител к тиреопероксидазе (ТПО), тиреоглобулину (ТГ) и рецепторам ТТГ – у принимающих литий в течение 6 месяцев и более не отличалась от аналогичного показателя в контрольной группе [13]. Это может быть обусловлено тем, что у некоторых людей литий не вызывает существенного роста антитиреоидных антител, а у кого-то они присутствуют и до начала применения лития.

А. Kraszewska et al. описали большую распространенность изменений уровня гормонов ЩЖ во время терапии литием у женщин, причем у каждой пятой пациентки проявлялись признаки гипотиреоза [31]. Гипотиреоз при приеме лития чаще встречается у женщин, особенно в случае ранее существовавшего аутоиммунного тиреоидита [26]. Наиболее высокий риск литий-индуцированного гипотиреоза наблюдается у пациенток старше 50 лет, а к 65 годам риск возрастает до 50% [29]. Концентрации антител к ТПО положительно коррелировали с продолжительностью терапии литием у мужчин, антител к ТПО и ТГ отрицательно – у женщин [33].

Предполагается, что присутствие в течение длительного лечения литием таких факторов, как различия в йодном и иммуногенетическом статусе, гойтрогены в пищевых продуктах, может обуславливать этнические особенности литий-индуцированной патологии ЩЖ [41]. Например, в деревнях аргентинских Анд были обнаружены высокие концентрации лития в питьевой воде [19]. Несомненно, содержащийся в питьевой воде и других источниках окружающей среды литий может не только самостоятельно повлиять на функцию ЩЖ, но и усугубить тиреоидные побочные эффекты от лечения пациентов литием. Это подчеркивает необходимость проверки на наличие лития всех источников питьевой воды.

Предполагаемые механизмы структурных и функциональных литий-индуцированных изменений ЩЖ. Известно, что литий способен усугублять существовавший до начала его применения аутоиммунный тиреоидит [30, 44, 38], ускоряя возрастание титра антитиреоидных антител [16, 35]. Вполне вероятно, что у многих пациентов, у которых развивается гипотиреоз во время лечения литием, в основе лежит хронический аутоиммунный тиреоидит [17]. Есть основания считать, что у предрасположенных пациентов литий увеличивает склонность к аутоиммунному тиреоидиту из-за увеличения активности В-лимфоцитов и снижения отношения циркулирующих супрессоров к цитотоксическим Т-лимфоцитам [28]. В целом аномально высокие уровни антител к ТПО и ТГ были выявлены у значительной части пациентов с БАР, получавших литий в течение 10–44 лет [31].

В литературе описано временное изменение функционирования гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси, которая вынуждена приспосабливаться к новым условиям контроля гормонов ЩЖ во время терапии литием [37]. Он влияет на функционирование ЩЖ посредством множества механизмов. Литий способен накапливаться в ЩЖ в концентрациях, в 3–4 раза превышающих его уровни в плазме [30]. Такие высокие концентрации лития ингибируют поглощение йода фолликулами ЩЖ, иницируя механизм, снижающий йодирование тирозина, связывание остатков йодтирозина для образования йодтиронинов, расщепление ТГ, выработку и высвобождение гормонов ЩЖ [12, 42]. Низкое поглощение йода ЩЖ обусловлено тем, что литий выигрывает конкуренцию с йодом за транспорт внутрь ЩЖ. В конечном итоге все это приводит к уменьшению продукции и ингибированию высвобождения гормонов ЩЖ. Кроме того, известно о способности лития снижать периферическое дейодирование Т4 за счет снижения активности фермента 5'-дейодиназы типа I [28].

В исследовании на крысах было показано, что гипотиреоз, вызванный препаратами лития, на структурном уровне проявляется следующими изменениями ЩЖ: дезорганизация фолликулов, отслоение фолликулярных клеток, появление апоптотических фолликулярных клеток, увеличение содержания коллагеновых волокон и провоспалительных маркеров (фактор некроза опухоли, интерлейкин-6), повышение экспрессии ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA) для поддержания пролиферативной ядерной активности. Литий повреждает ЩЖ посредством окислительного стресса, который, в свою очередь, вызывает стерильное воспаление и апоптоз [58]. Также предполагается, что литий может непосредственно повреждать фолликулярные клетки ЩЖ, а последующее высвобождение ТГ в кровотоки может быть причиной транзиторного тиреотоксикоза [46].

Для более полного понимания механизмов действия лития на ЩЖ еще в начале 1990-х гг. изучалось его влияние на функцию и рост тиреоцитов в клетках ЩЖ крыс FRTL-5, а также на образование тиреоидных гормонов *de novo* в первичных культурах фолликулов ЩЖ свиньи. Поглощение йода подавлялось при 2 мМ

лития как в клетках FRTL-5, так и в свиных фолликулах. В фолликулах ЩЖ органификация йода и образование тиреоидных гормонов *de novo* также снижались литием. Литий, вероятнее всего, оказывает свое действие на этапе передачи сигнала с участием циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), а не в результате ингибирования продукции самого цАМФ [55].

Механизм увеличения ЩЖ и образования зоба обусловлен начальным угнетением секреции тиреоидных гормонов, приводящем к повышению ТТГ [37]. Предполагается, что литий также оказывает влияние, стимулирующее рост клеток ЩЖ, через систему протеинкиназы С [55]. Помимо этого увеличение ЩЖ может происходить в результате индуцированных литием изменений функции инсулиноподобного фактора роста, тирозинкиназы и сигнального пути Wnt/ β -катенина [38, 49].

Безусловно, важно дальнейшее изучение вопроса влияния лития на ЩЖ. Необходимы дополнительные исследования клеточного пролиферативного действия лития и его влияния на иммунную систему человека [38].

Литий в лечении заболеваний ЩЖ. В связи со способностью лития ингибировать секрецию и высвобождение тиреоидных гормонов его можно использовать при лечении ряда заболеваний ЩЖ, например, в качестве дополнительной терапии при лечении тяжелого тиреотоксикоза [38]. К такому выводу пришли еще в начале 1970-х гг. Было доказано, что литий эффективно снижает функцию ЩЖ у пациентов с тиреотоксикозом и может поддерживать эутиреоидное состояние в течение 6 месяцев [36]. Назначение небольших доз карбоната лития (900 мг/сутки) в течение 7-14 дней приводило к существенному снижению или нормализации сывороточной концентрации тиреоидных гормонов, что позволяло выполнить пациентам тиреоидэктомию. Короткий курс лечения литием в данном исследовании не сопровождался развитием каких-либо побочных эффектов [8]. Тем не менее литий не используется в качестве терапии первой линии из-за существенного риска развития побочных эффектов и доступности других антитиреоидных препаратов.

Литий также увеличивает задержку радиоактивного йода ЩЖ. В связи с этим лечение литием перед радиоiodтерапией у пациентов с тиреотоксикозом и низким исходным уровнем поглощения радиоактивного йода может увеличивать задержку йода в ЩЖ и позволять использовать более низкие дозы облучения в терапии [48]. Это подтверждают и результаты метаанализа обсервационных исследований, продемонстрировавшие значительное улучшение показателей излечения тиреотоксикоза при добавлении лития к радиоактивному йоду [27].

Клинических преимуществ терапии литием при раке ЩЖ нет [38]. Однако, по данным РКИ, адъювантное добавление лития к терапии радиоактивным йодом (^{131}I) пациентов после тиреоидэктомии по поводу дифференцированного рака ЩЖ низкого риска улучшало эффективность абляции тиреоидного остатка. Этот результат также может позволить использовать более низкие дозы ^{131}I при абляции тиреоидного остатка [57].

Рекомендации по мониторингу литий-индуцированных нарушений ЩЖ и способам коррекции возникающей патологии. Препараты лития являются важнейшей составляющей в комплексном лечении БАР. Известно, что большая часть пациентов с литий-индуцированным гипотиреозом восстанавливает эутиреоидный статус после прекращения лечения литием. В связи с этим отказ от терапии из-за развившейся тиреоидной патологии, которая удволетворительно корректируется медикаментозно и чаще имеет преходящий характер, не обоснован [5].

При гипотиреозе рекомендована заместительная терапия левотироксином натрия [5]. В литературе содержатся данные о том, что добавление данного

препарата достаточно эффективно, поэтому терапию литием при БАР не следует прекращать [38]. Сообщается, что у пациентов, не принимавших левотироксин натрия при лечении литием, базальные уровни ТТГ были значительно выше, чем у принимавших [15]. В то же время известный специалист по психофармакологии Алан Шацберг (США) рекомендует добавлять экзогенные тиреоидные гормоны только при выраженном зобе или анергии [10].

Таким образом, становится очевидно, что пациентам, которым показана терапия литием, необходимо регулярно мониторировать состояние ЩЖ для своевременной коррекции литий-индуцированной патологии [34]. Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, до начала лечения литием следует определить уровни ТТГ и антител к ТПО, выполнить УЗИ ЩЖ, а затем проводить контроль ТТГ каждые 6-12 месяцев, а при наличии положительного титра антител к ТПО – каждые 3 месяца [5]. В других литературных источниках содержатся немного отличающиеся от данного подхода рекомендации.

Так, J.H. Lazarus et al. рекомендуют оценивать функцию ЩЖ у пациентов, принимающих литий, после первых 6 месяцев лечения, а затем ежегодно [37]. Схожие рекомендации дает A.F. Schatzberg: определять уровень ТТГ до начала терапии литием, повторить анализ через 6 месяцев и в последующем ежегодно [10]. A. Czarnywojtek et al. советуют перед началом терапии литием провести УЗИ ЩЖ, измерить уровни тиреоидных гормонов (Т3 и Т4), ТТГ, антител к ТПО и ТГ. Если у пациента нормальная функция ЩЖ, измерение уровня ТТГ и УЗИ предлагается проводить с интервалами от 6 до 12 месяцев в течение длительного времени [22]. D. Kibirige et al. рекомендуют в начале лечения литием и позже ежегодно проводить следующие исследования: ТТГ, Т4, Т3, антитиреоидные антитела, оценка размера ЩЖ пальпаторно и с помощью УЗИ. Более частая оценка функции ЩЖ и ее размера во время курса применения лития может быть обоснована для женщин среднего возраста (≥ 50 лет), пациентов с семейным анамнезом заболеваний ЩЖ и положительным результатом на антитела к ТПО и рецепторам ТТГ [28].

Стоит отметить, что УЗИ ЩЖ является чувствительным методом выявления пациентов с риском развития аутоиммунного тиреоидита с гипотиреозом во время длительной терапии литием [44]. УЗИ оказалось более эффективным, чем пальпаторное исследование в выявлении зоба. Поэтому рекомендуется регулярное использование УЗИ для раннего выявления увеличения ЩЖ у пациентов, получающих длительное лечение литием [15].

Также сообщается, что женский пол был основным фактором риска развития тиреоидных побочных эффектов терапии литием. Поэтому рекомендуется более частое обследование ЩЖ у женщин с БАР, получающих литий [11]. Кроме того, на исследованиях с крысами было показано, что литий из грудного молока ингибирует поглощение ЩЖ йода и выработку гормонов у потомства [12], в связи с этим при грудном вскармливании матери рекомендовано прекратить терапию литием.

Гипотиреоз, в том числе индуцированный литием, может вызывать стойкую депрессию. Поэтому, если характер депрессивных приступов при БАР изменился или они стали устойчивы к лекарственной терапии, следует проверить функцию ЩЖ [3].

Как было отмечено выше, усиление окислительного стресса при лечении литием играет значимую роль в возникновении гипотиреоза. В литературе есть данные о восстановлении структуры и функции ЩЖ при применении экстракта зеленого чая. Его защитная роль заключается в антиоксидантном, антифиброзном, противовоспалительном и антипролиферативном действии [58].

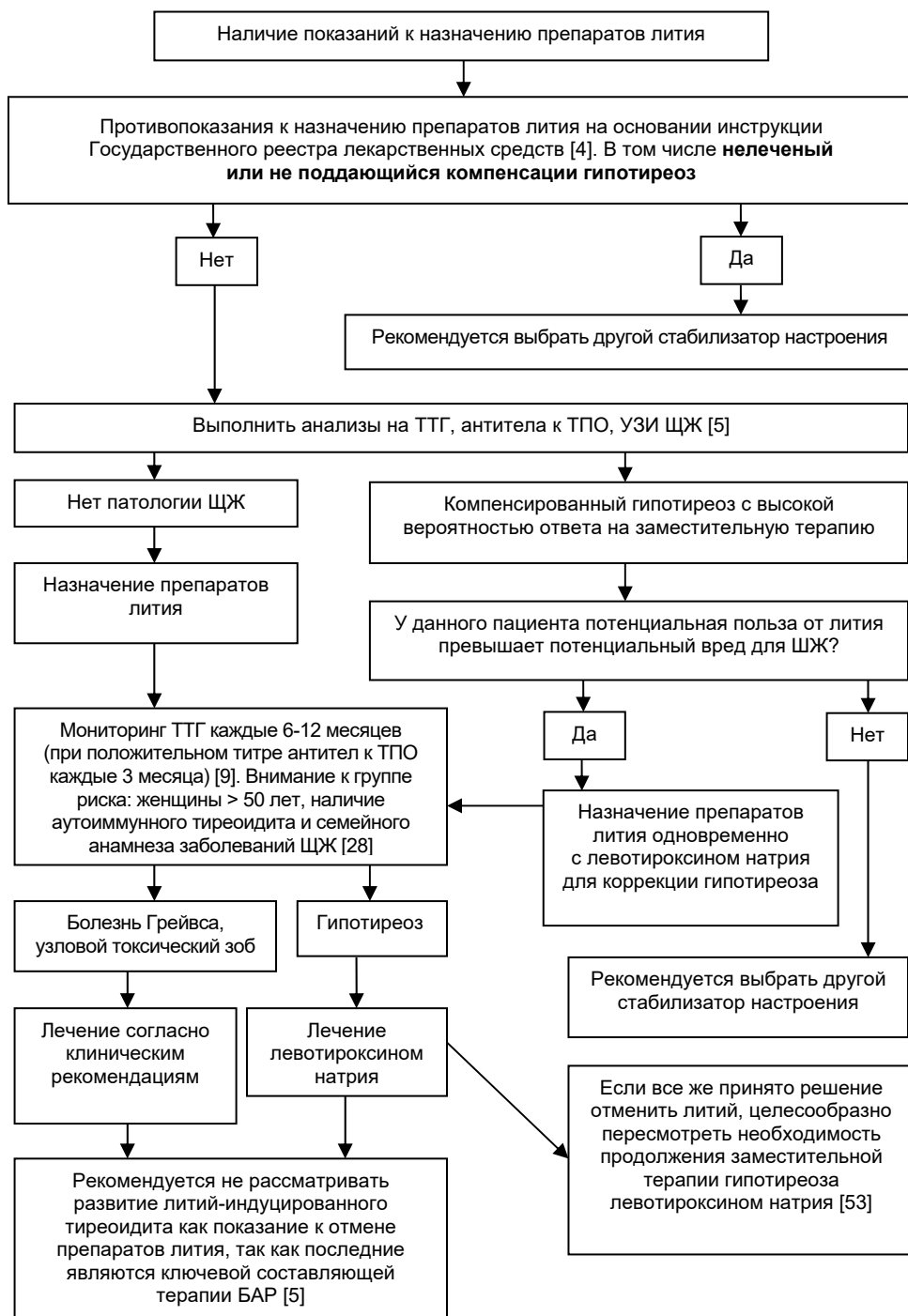
Широко используемый в эндокринологической практике противодиабетический препарат метформин также имеет антипролиферативные и антиоксидантные свойства. Было выявлено, что при лечении метформином снижается активность окислительного стресса в тканях ЩЖ, нормализуется уровень тиреоидных гормонов. Кроме того, наблюдалось значительное уменьшение поврежденных тканей, связанных с литием, включая изменения морфологии и размера фолликулов, скорость васкуляризации, отслоение и разрушение фолликулярных клеток, инфильтрацию клетками воспаления. Совместное введение метформина с литием может значительно уменьшить нежелательные эффекты лития и повысить эффективность терапии [50].

Как было упомянуто выше, при возникновении литий-индуцированного гипотиреоза в отмене препарата необходимости нет, поскольку достаточно эффективна терапия левотироксином натрия [24]. Если все же психиатром принято решение об отмене лития, целесообразно пересмотреть обоснованность продолжения заместительной терапии гормонами ЩЖ. Рекомендуется измерить ТТГ примерно через два месяца после прекращения приема лития. Если ТТГ находится в нижней половине нормального диапазона или ниже нормы, предлагается постепенно снижать дозу в течение периода от одного до двух месяцев и прекратить прием левотироксина натрия. Примерно через шесть недель нужно повторно оценить ТТГ и Т4. Если ТТГ поднимется выше нормы, прием гормона, в зависимости от уровня Т4 и клинической оценки, может быть возобновлен. Если же ТТГ при первом измерении находится в верхней половине нормального диапазона или выше нормы, стоит продолжить прием левотироксина натрия. Причем для пациентов с уровнем ТТГ выше нормы может потребоваться коррекция дозы [53].

Выводы. Анализ литературных источников и современных рекомендаций показывает, что, если при первоначальном обследовании функция ЩЖ незначительно снижена, при необходимости все же можно назначать литий, но гипотиреоз следует лечить левотироксином натрия. При этом врачу рекомендуется руководствоваться принципом приоритета безопасности над эффективностью и перед назначением лития задать себе вопрос «Превышает ли у данного пациента потенциальная польза от применения лития потенциальный вред для ЩЖ?». Нет необходимости воздерживаться от приема лития до тех пор, пока не готовы результаты обследования ЩЖ, поскольку это не представляет опасности для пациента. При обнаружении патологии ЩЖ ее можно лечить уже после начала приема лития [3]. Тем не менее при наличии трудно поддающегося коррекции гипотиреоза все же следует выбрать другой стабилизатор настроения. Предшествовавшие заболевания ЩЖ не являются противопоказаниями к терапии литием.

И хотя пациенты, принимающие препараты лития для лечения БАР имеют повышенный риск нарушения функции ЩЖ, применение лития в терапии БАР остается важнейшим компонентом. Развитие литий-индуцированной патологии ЩЖ обычно не требует прекращения приема лития. Важно проконсультироваться у эндокринолога или терапевта и провести адекватное лечение выявленной патологии [3].

Для безопасного лечения литием важно своевременно проводить мониторинг основных показателей ЩЖ до начала терапии и в ходе ее. В данной работе мы приводим алгоритм безопасного применения препаратов лития в аспекте патологии ЩЖ (рисунок). Он основан на анализе современных зарубежных и отечественных литературных источников и рекомендаций и может быть полезен не только врачам-психиатрам, но и врачам различных специальностей, которые курируют принимающих препараты лития пациентов.



Алгоритм безопасного применения препаратов лития (ЩЖ)

Литература

1. *Авруцкий Г.Я., Недува А.А.* Лечение психически больных: руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 1988. 528 с.
2. *Александровский Ю.А.* Рациональная фармакотерапия в психиатрической практике: руководство для практикующих врачей / под общ. ред. Ю.А. Александровского, Н.Г. Незнанова. М.: Литтерра, 2014. 1080 с.
3. *Арана Д., Розенбаум Д.* Фармакотерапия психических расстройств / пер. с англ., под ред. С.Н. Мосолова. М.: Издательство БИНОМ, 2004. 416 с.
4. Государственный реестр лекарственных средств. Лития карбонат [Электронный ресурс]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4f729b28-c003-43aa-b380-502708e765ec (дата обращения: 01.12.2022).
5. Клинические рекомендации «Острые и хронические тиреоидиты (исключая аутоиммунный тиреоидит)» / *Е.А. Трошина, Е.А. Панфилова, М.С. Михина, И.В. Ким и др.* // Проблемы эндокринологии. 2021. Т. 67. № 2. С. 57–83.
6. *Мазо Г.Э., Горобец Л.Н.* Стратегия аугментации как один из видов комбинированной терапии у больных с депрессивными расстройствами (литий и тиреоидные гормоны) // Социальная и клиническая психиатрия. 2020. Т. 30, № 2. С. 52–61.
7. *Малин Д.И.* Побочное действие психотропных средств. М.: Вузовская книга, 2000. 208 с.
8. *Мацуева И.А., Далматова А.Б., Андрейченко Т.В., Гринева Е.Н.* Лечение тиреотоксикоза карбонатом лития. Случаи из практики // Клиническая и экспериментальная тиреодология. 2021. Т. 17, № 3. С. 22–26.
9. *Стал С.М.* Основы психофармакологии. Теория и практика / пер. с англ., под ред. Д. Криничкого. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 656 с.
10. *Шацберг А.Ф., ДеБаттуста Ч.* Руководство по клинической психофармакологии Шацберга / пер. с англ.; под общ. ред. акад. РАН А.Б. Смулевича, проф. С.В. Иванова. 5-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2022. 672 с., ил.
11. *Ahmadi-Abhari S.A., Ghaeli P., Fahimi F., Esfahanian F. et al.* Risk factors of thyroid abnormalities in bipolar patients receiving lithium: a case control study. *BMC Psychiatry*, 2003, vol. 3, pp. 1–5. DOI: 10.1186/1471-244X-3-4.
12. *Ahmed I., Ma V., Liu Y., Khan M.S. et al.* Lithium from breast-milk inhibits thyroid iodine uptake and hormone production, which are remedied by maternal iodine supplementation. *Bipolar Disord.*, 2021, vol. 23(6), pp. 615–625. DOI: 10.1111/bdi.13047.
13. *Baethge C., Blumentritt H., Berghöfer A., Bschor T. et al.* Long-term lithium treatment and thyroid antibodies: a controlled study. *J Psychiatry Neurosci.*, 2005, vol. 30(6), pp. 423–427.
14. *Barbesino G.* Drugs affecting thyroid function. *Thyroid*, 2010, vol. 20(7), pp. 763–770. DOI: 10.1089/thy.2010.1635.
15. *Bauer M., Blumentritt H., Finke R., Schlattmann P. et al.* Using ultrasonography to determine thyroid size and prevalence of goiter in lithium-treated patients with affective disorders. *J Affect Disord.*, 2007, vol. 104(1-3), pp. 45–51. DOI: 10.1016/j.jad.2007.01.033.
16. *Bennie E.H., Lazarus J.H.* Lithium-induced thyroid dysfunction. *Lancet*, 1972, vol. 300, pp. 44–45. DOI: 10.1016/s0140-6736(72)91302-5.
17. *Bocchetta A., Cocco F., Velluzzi F., Del Zompo M. et al.* Fifteen-year follow-up of thyroid function in lithium patients. *J Endocrinol Invest.*, 2007, vol. 30(5), pp. 363–366. DOI: 10.1007/BF03346311.
18. *Bocchetta A., Loviselli A.* Lithium treatment and thyroid abnormalities. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*, 2006, vol. 2, pp. 1–5. DOI: 10.1186/1745-0179-2-23.
19. *Broberg K., Concha G., Engström K. et al.* Lithium in drinking water and thyroid function. *Environ Health Perspect.*, 2011, vol. 119(6), pp. 827–830. DOI: 10.1289/ehp.1002678.
20. *Brownlie B.E., Turner J.G.* Lithium associated thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2011, vol. 75(3), pp. 402–403. Doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04048.x.
21. *Cade J.F.* Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust.*, 1949, vol. 2(10), pp. 349–52. DOI: 10.1080/j.1440-1614.1999.06241.x.
22. *Czarnywojtek A., Zgorzalewicz-Stachowiak M., Czarnocka B. et al.* Effect of lithium carbonate on the function of the thyroid gland: mechanism of action and clinical implications. *J Physiol Pharmacol.*, 2020, vol. 71(2), pp. 191–199. DOI: 10.26402/jpp.2020.2.03.
23. *Draaisma D.* Lithium: the gripping history of a psychiatric success story. *Nature*, 2019, vol. 572, pp. 584–585. DOI: 10.1038/d41586-019-02480-0.
24. *Gitlin M.* Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies. *Int J Bipolar Disord*, 2016, vol. 4, pp. 1–10. DOI: 10.1186/s40345-016-0068-y.
25. *Haggerty J.J.Jr., Silva S.G., Marquardt M. et al.* Prevalence of antithyroid antibodies in mood disorders. *Depress Anxiety*, 1997, vol. 5(2), pp. 91–96.

26. Haissaguerre M., Vantyghem M.C. What an endocrinologist should know for patients receiving lithium therapy. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2022, vol. 83(4), pp. 219–225. DOI: 10.1016/j.ando.2022.01.001.
27. Kessler L., Palla J., Baru J.S., Onyenwenyi C., George A.M., Lucas B.P. Lithium as an adjunct to radioactive iodine for the treatment of hyperthyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract.*, 2014, vol. 20(7), pp. 737–745. DOI: 10.4158/EP13504.RA.
28. Kibirige D., Luzinda K., Ssekitoleko R. Spectrum of lithium induced thyroid abnormalities: a current perspective. *Thyroid Res.*, 2013, vol. 6(1), pp. 1–5. DOI: 10.1186/1756-6614-6-3.
29. Kirov G., Tredget J., John R. et al. A cross-sectional and a prospective study of thyroid disorders in lithium-treated patients. *J Affect Disord.*, 2005, vol. 87(2-3), pp. 313–317. DOI: 10.1016/j.jad.2005.03.010.
30. Kraszewska A., Abramowicz M., Chłopocka-Woźniak M. et al. The effect of lithium on thyroid function in patients with bipolar disorder. *Psychiatr Pol.*, 2014, vol. 48(3), pp. 417–428.
31. Kraszewska A., Chłopocka-Woźniak M., Abramowicz M. et al. A cross-sectional study of thyroid function in 66 patients with bipolar disorder receiving lithium for 10-44 years. *Bipolar Disord.*, 2015, vol. 17(4), pp. 375–380. DOI: 10.1111/bdi.12275.
32. Kraszewska A., Ziemnicka K., Jończyk-Potoczna K. et al. Thyroid structure and function in long-term lithium-treated and lithium-naïve bipolar patients. *Hum Psychopharmacol.*, 2019, vol. 34(4), p. 2708. DOI: 10.1002/hup.2708.
33. Kraszewska A., Ziemnicka K., Sowiński J. et al. No Connection between Long-Term Lithium Treatment and Antithyroid Antibodies. *Pharmacopsychiatry*, 2019, vol. 52(5), pp. 232–236. DOI: 10.1055/a-0838-6062.
34. Lazarus J.H., Bennie E.H. Effect of lithium on thyroid function in man. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1972, vol. 70(2), pp. 266–272. DOI: 10.1530/acta.0.0700266.
35. Lazarus J.H., John R., Bennie E.H. et al. Lithium therapy and thyroid function: a long-term study. *Psychol Med.*, 1981, vol. 11(1), pp. 85–92. DOI: 10.1017/s0033291700053307.
36. Lazarus J.H., Richards A.R., Addison G.M., Owen G.M. Treatment of thyrotoxicosis with lithium carbonate. *Lancet*, 1974, vol. 304, pp. 1160–1163. DOI: 10.1016/s0140-6736(74)90808-3.
37. Lazarus J.H. Is thyroxine during lithium therapy necessary? *J Endocrinol Invest.*, 1998, vol. 21(11), pp. 784–786. DOI: 10.1007/BF03348047.
38. Lazarus J.H. Lithium and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.*, 2009, vol. 23(6), pp. 723–733. DOI: 10.1016/j.beem.2009.06.002.
39. Lazarus J.H. The effects of lithium therapy on thyroid and thyrotropin-releasing hormone. *Thyroid*, 1998, vol. 8(10), pp. 909–913. DOI: 10.1089/thy.1998.8.909.
40. Lee S., Chow C.C., Wing Y.K. et al. Thyroid function and psychiatric morbidity in patients with manic disorder receiving lithium therapy. *J Clin Psychopharmacol.* 2000, vol. 20(2), pp. 204–209. DOI: 10.1097/00004714-200004000-00013.
41. Lee S., Chow C.C., Wing Y.K., Shek C.C. Thyroid abnormalities during chronic lithium treatment in Hong Kong Chinese: a controlled study. *J Affect Disord.*, 1992, vol. 26(3), pp. 173–178. DOI: 10.1016/0165-0327(92)90013-v.
42. Lerena V.S., León N.S., Sosa S. et al. Lithium and endocrine dysfunction. *Medicina (B Aires)*, 2022, vol. 82(1), pp. 130–137.
43. Lieber I., Ott M., Öhlund L. et al. Lithium-associated hypothyroidism and potential for reversibility after lithium discontinuation: Findings from the LiSIE retrospective cohort study. *J Psychopharmacol.*, 2020, vol. 34(3), pp. 293–303. DOI: 10.1177/0269881119882858.
44. Loviselli A., Bocchetta A., Mossa P. et al. Value of thyroid echography in the long-term follow-up of lithium-treated patients. *Neuropsychobiology*, 1997, vol. 36(1), pp. 37–41. DOI: 10.1159/000119358.
45. McKnight R.F., Adida M., Budge K. et al. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2012, vol. 379, pp. 721–728. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61516-X.
46. Mizukami Y., Michigishi T., Nonomura A. et al. Histological features of the thyroid gland in a patient with lithium induced thyrotoxicosis. *J Clin Pathol.*, 1995, vol. 48(6), pp. 582–584.
47. Ozsoy S., Mavili E., Aydin M., Turan T., Esel E. Ultrasonically determined thyroid volume and thyroid functions in lithium-naïve and lithium-treated patients with bipolar disorder: a cross-sectional and longitudinal study. *Hum Psychopharmacol.*, 2010, vol. 25(2), pp. 174–178. DOI: 10.1002/hup.1093.
48. Płazińska M.T., Królicki L., Bąk M. Lithium carbonate pre-treatment in ¹³¹I therapy of hyperthyroidism. *Nucl Med Rev Cent East Eur.*, 2011, vol. 14(1), pp. 3–8. DOI: 10.5603/nmr.2011.0002.
49. Rao A.S., Kremenevskaja N., Resch J., Brabant G. Lithium stimulates proliferation in cultured thyrocytes by activating Wnt/beta-catenin signalling. *Eur J Endocrinol.*, 2005, vol. 153(6), pp. 929–938. DOI: 10.1530/eje.1.02038.
50. Samareh F.H., Pishnamaz S.F., Jafari E. et al. Investigating the protective role of metformin on lithium-induced hypothyroidism. *J Biochem Mol Toxicol.*, 2022, vol. 36(3), pp. 22977. DOI: 10.1002/jbt.22977.
51. Schou M., Amdisen A., Eskjaer J.S., Olsen T. Occurrence of goitre during lithium treatment. *Br Med J.*, 1968, vol. 3, pp. 710–713. DOI: 10.1136/bmj.3.5620.710.

52. Sethy R.R., Sinha V.K. Effect of lithium on thyroid function in adolescents with mood disorder. *Asian J Psychiatry*, 2016, vol. 24, pp. 41–45. DOI: 10.1016/j.ajp.2016.08.004.
53. Surks M.I., Ross D.S., Mulder J.E. Lithium and the thyroid. Available at: <https://pro.uptodate-free.ir/show/7843>.
54. Tondo L., Baldessarini R.J. Antisuicidal Effects in Mood Disorders: Are They Unique to Lithium? *Pharmacopsychiatry*, 2018, vol. 51(5), pp. 177–188. DOI: 10.1055/a-0596-7853.
55. Urabe M., Hershman J.M., Pang X.P. et al. Effect of lithium on function and growth of thyroid cells in vitro. *Endocrinology*, 1991, vol. 129(2), pp. 807–814. DOI: 10.1210/endo-129-2-807.
56. Walshaw P.D., Gyulai L., Bauer M. et al. Adjunctive thyroid hormone treatment in rapid cycling bipolar disorder: A double-blind placebo-controlled trial of levothyroxine (L-T4) and triiodothyronine (T3). *Bipolar Disord.*, 2018, vol. 20(7), pp. 594–603. DOI: 10.1111/bdi.12657.
57. Yamazaki C.A., Padovani R.P., Biscolla R.P. et al. Lithium as an adjuvant in the postoperative ablation of remnant tissue in low-risk thyroid carcinoma. *Thyroid*, 2012, vol. 22(10), pp. 1002–1006. DOI: 10.1089/thy.2011.0372.
58. Zaki S.M., Hussein G.H.A., Helal G.M. et al. Green tea extract modulates lithium-induced thyroid follicular cell damage in rats. *Folia Morphol (Warsz)*, 2022, vol. 81(3), pp. 594–605. DOI: 10.5603/FM.a2021.0052.

НИКОЛАЕВ ЕГОР ЕВГЕНЬЕВИЧ – ординатор кафедры психиатрии, медицинской психологии и неврологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (nikegev@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2774-4443>).

ГОЛЕНКОВ АНДРЕЙ ВАСИЛЬЕВИЧ – доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии, медицинской психологии и неврологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (golentkovav@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3799-0736>).

МАДЯНОВ ИГОРЬ ВЯЧЕСЛАВОВИЧ – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской и госпитальной терапии, Чувашский государственный университет; профессор кафедры терапии и семейной медицины, Институт усовершенствования врачей, Россия, Чебоксары (igo-madyanov@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8750-2799>).

Egor E. NIKOLAEV, Andrei V. GOLENKOV, Igor V. MADYANOV

THE USE OF LITHIUM MEDICATIONS IN PSYCHIATRIC PRACTICE IN THE CONTEXT OF THEIR EFFECT ON THE THYROID STATUS

Key words: lithium, thyroid gland, hypothyroidism, goiter, bipolar affective disorder.

Lithium has a wide range of beneficial pharmacological effects and is practically a single option drug in some patients with bipolar affective disorder. At the same time, lithium can cause changes in the structure and function of the thyroid gland. Hypothyroidism and goiter are the most common thyroid disorders in patients receiving long-term lithium therapy. Hence, psychiatrists may have doubts about the safety of administering lithium to patients with thyroid pathology. Additional difficulties may arise when a patient is found to have lithium-induced thyroid disorders. This topic is not sufficiently covered in domestic manuals on psychiatry. That is why the purpose of this article is to review modern literature sources on the effect of lithium on the thyroid gland, recommendations for monitoring lithium-induced thyroid disorders and ways to correct the developing pathology. The article discusses possible mechanisms of disorders in the structure and functioning of the thyroid gland during lithium treatment. Literature data on the influence of gender, ethnicity and duration of lithium therapy on the development of thyroid pathology are presented. The article presents the algorithm for the safe use of lithium medications in the aspect of thyroid pathology. If the thyroid function is slightly reduced during the initial examination, lithium can be prescribed if necessary, but hypothyroidism should be treated with sodium levothyroxine. In the presence of difficult-to-correct hypothyroidism, it is recommended to choose another mood stabilizing agent. Lithium preparations are the most important component in the complex treatment of bipolar affective disorder. Withholding therapy due to the developed thyroid pathology, which is well corrected with medications and more often has a transient character, is not justified. For safe lithium treatment, it is important to monitor the main parameters of the thyroid gland in a timely manner before and during therapy.

References

1. Avrutskii G.Ya., Neduva A.A. *Lechenie psikhicheski bol'nykh: rukovodstvo dlya vrachei. 2-e izd., pererab. i dop.* [Treatment of the mentally ill: a guide for physicians. 2nd ed.]. Moscow, Meditsina Publ., 1988, 528 p.
2. Aleksandrovskii Yu.A., Neznanov N.G., eds., Aleksandrovskii Yu.A. *Ratsional'naya farmakoterapiya v psikiatricheskoj praktike: rukovodstvo dlya praktikuyushchikh vrachei* [Rational pharmacotherapy in psychiatric practice: a guide for practitioners]. Moscow, Litterra Publ., 2014, 1080 p.
3. Arana G., Rozenbaum J. Handbook of Psychiatric Drug Therapy, Lippincott Williams & Wilkins, 2001 (Russ. ed.: *Farmakoterapiya psikhicheskikh rasstrojstv*. Moscow, Izdatel'stvo BINOM Publ., 2004. 416 p.).
4. *Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. Litiya karbonat* [Russian State register of medicines. Lithium carbonate]. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routing-Guid=4f729b28-c003-43aa-b380-502708e765ec (Accessed 1 December 2022).
5. Troshina E.A., Panfilova E.A., Mikhina M.S. et al. *Klinicheskie rekomendatsii "Ostrye i khronicheskie tireoidity (isklyuchaya autoimmunnyi tireoidit)"* [Clinical guidelines "Acute and chronic thyroiditis (excluding autoimmune thyroiditis)"]. *Problemy endokrinologii*, 2021, vol. 67(2), pp. 57–83.
6. Mazo G.E., Gorobets L.N. *Strategiya augmentatsii kak odin iz vidov kombinirovannoi terapii u bol'nykh s depressivnymi rasstrojstvami (litii i tireoidnye gormony)* [Augmentation strategy as one of the types of combination therapy in patients with depressive disorders (lithium and thyroid hormones)]. *Sotsial'naya i klinicheskaya Psikiatriya*, 2020, vol. 30(2), pp. 52–61.
7. Malin D.I. *Pobochnoe deistvie psikhotropnykh sredstv* [Side effects of psychotropic drugs]. Moscow, Vuzovskaya kniga Pub., 20, 208 p.
8. Matsueva I.A., Dalmatova A.B., Andreichenko T.V., Grineva E.N. *Lechenie tireotoksikoza karbonatom litiya. Sluchai iz praktiki* [Treatment of thyrotoxicosis with lithium carbonate. Cases from practice]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*, 2021, vol. 17(3), pp. 22–26.
9. Stahl S. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*, Cambridge University Press, 2021 (Russ. ed.: *Osnovy psikhofarmakologii. Teoriya i praktika*. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2022. 656 p.).
10. Schatzberg A.F., DeBattista Ch. *Schatzberg's manual of clinical psychopharmacology*, American Psychiatric Association, 2019 (Russ. ed.: *Rukovodstvo po klinicheskoi psikhofarmakologii Shatsberga*. Moscow, MEDpress-inform Publ., 2022, 672 p.).
11. Ahmadi-Abhari S.A., Ghaeli P., Fahimi F., Esfahanian F. et al. Risk factors of thyroid abnormalities in bipolar patients receiving lithium: a case control study. *BMC Psychiatry*, 2003, vol. 3, pp. 1–5. DOI: 10.1186/1471-244X-3-4.
12. Ahmed I., Ma V., Liu Y., Khan M.S. et al. Lithium from breast-milk inhibits thyroid iodine uptake and hormone production, which are remedied by maternal iodine supplementation. *Bipolar Disord.*, 2021, vol. 23(6), pp. 615–625. DOI: 10.1111/bdi.13047.
13. Baethge C., Blumentritt H., Berghöfer A., Bschor T. et al. Long-term lithium treatment and thyroid antibodies: a controlled study. *J Psychiatry Neurosci.*, 2005, vol. 30(6), pp. 423–427.
14. Barbesino G. Drugs affecting thyroid function. *Thyroid*, 2010, vol. 20(7), pp. 763–770. DOI: 10.1089/thy.2010.1635.
15. Bauer M., Blumentritt H., Finke R., Schlattmann P. et al. Using ultrasonography to determine thyroid size and prevalence of goiter in lithium-treated patients with affective disorders. *J Affect Disord.*, 2007, vol. 104(1-3), pp. 45–51. DOI: 10.1016/j.jad.2007.01.033.
16. Bennie E.H., Lazarus J.H. Lithium-induced thyroid dysfunction. *Lancet*, 1972, vol. 300, pp. 44–45. DOI: 10.1016/s0140-6736(72)91302-5.
17. Bocchetta A., Cocco F., Velluzzi F., Del Zompo M. et al. Fifteen-year follow-up of thyroid function in lithium patients. *J Endocrinol Invest.*, 2007, vol. 30(5), pp. 363–366. DOI: 10.1007/BF03346311.
18. Bocchetta A., Loviselli A. Lithium treatment and thyroid abnormalities. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*, 2006, vol. 2, pp. 1–5. DOI: 10.1186/1745-0179-2-23.
19. Broberg K., Concha G., Engström K. et al. Lithium in drinking water and thyroid function. *Environ Health Perspect.*, 2011, vol. 119(6), pp. 827–830. DOI: 10.1289/ehp.1002678.
20. Brownlie B.E., Turner J.G. Lithium associated thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2011, vol. 75(3), pp. 402–403. Doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04048.x.
21. Cade J.F. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust.*, 1949, vol. 2(10), pp. 349–52. DOI: 10.1080/j.1440-1614.1999.06241.x.
22. Czarnywojtek A., Zgorzalewicz-Stachowiak M., Czarnocka B. et al. Effect of lithium carbonate on the function of the thyroid gland: mechanism of action and clinical implications. *J Physiol Pharmacol.*, 2020, vol. 71(2), pp. 191–199. DOI: 10.26402/jpp.2020.2.03.
23. Draaisma D. Lithium: the gripping history of a psychiatric success story. *Nature*, 2019, vol. 572, pp. 584–585. DOI: 10.1038/d41586-019-02480-0.

24. Gitlin M. Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies. *Int J Bipolar Disord*, 2016, vol. 4, pp. 1–10. DOI: 10.1186/s40345-016-0068-y.
25. Haggerty J.J.Jr., Silva S.G., Marquardt M. et al. Prevalence of antithyroid antibodies in mood disorders. *Depress Anxiety*, 1997, vol. 5(2), pp. 91–96.
26. Haissaguerre M., Vantighem M.C. What an endocrinologist should know for patients receiving lithium therapy. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2022, vol. 83(4), pp. 219–225. DOI: 10.1016/j.ando.2022.01.001.
27. Kessler L., Palla J., Baru J.S., Onyenwenyi C., George A.M., Lucas B.P. Lithium as an adjunct to radioactive iodine for the treatment of hyperthyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract.*, 2014, vol. 20(7), pp. 737–745. DOI: 10.4158/EP13504.RA.
28. Kibirige D., Luzinda K., Ssekitoleso R. Spectrum of lithium induced thyroid abnormalities: a current perspective. *Thyroid Res.*, 2013, vol. 6(1), pp. 1–5. DOI:10.1186/1756-6614-6-3.
29. Kirov G., Tredget J., John R. et al. A cross-sectional and a prospective study of thyroid disorders in lithium-treated patients. *J Affect Disord.*, 2005, vol. 87(2-3), pp. 313–317. DOI: 10.1016/j.jad.2005.03.010.
30. Kraszewska A., Abramowicz M., Chłopocka-Woźniak M. et al. The effect of lithium on thyroid function in patients with bipolar disorder. *Psychiatr Pol.*, 2014, vol. 48(3), pp. 417–428.
31. Kraszewska A., Chłopocka-Woźniak M., Abramowicz M. et al. A cross-sectional study of thyroid function in 66 patients with bipolar disorder receiving lithium for 10-44 years. *Bipolar Disord.*, 2015, vol. 17(4), pp. 375–380. DOI: 10.1111/bdi.12275.
32. Kraszewska A., Ziemnicka K., Jończyk-Potoczna K. et al. Thyroid structure and function in long-term lithium-treated and lithium-naïve bipolar patients. *Hum Psychopharmacol.*, 2019, vol. 34(4), p. 2708. DOI: 10.1002/hup.2708.
33. Kraszewska A., Ziemnicka K., Sowiński J. et al. No Connection between Long-Term Lithium Treatment and Antithyroid Antibodies. *Pharmacopsychiatry*, 2019, vol. 52(5), pp. 232–236. DOI: 10.1055/a-0838-6062.
34. Lazarus J.H., Bennie E.H. Effect of lithium on thyroid function in man. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1972, vol. 70(2), pp. 266–272. DOI: 10.1530/acta.0.0700266.
35. Lazarus J.H., John R., Bennie E.H. et al. Lithium therapy and thyroid function: a long-term study. *Psychol Med.*, 1981, vol. 11(1), pp. 85–92. DOI: 10.1017/s0033291700053307.
36. Lazarus J.H., Richards A.R., Addison G.M., Owen G.M. Treatment of thyrotoxicosis with lithium carbonate. *Lancet*, 1974, vol. 304, pp. 1160–1163. DOI: 10.1016/s0140-6736(74)90808-3.
37. Lazarus J.H. Is thyroxine during lithium therapy necessary? *J Endocrinol Invest.*, 1998, vol. 21(11), pp. 784–786. DOI: 10.1007/BF03348047.
38. Lazarus J.H. Lithium and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.*, 2009, vol. 23(6), pp. 723–733. DOI: 10.1016/j.beem.2009.06.002.
39. Lazarus J.H. The effects of lithium therapy on thyroid and thyrotropin-releasing hormone. *Thyroid*, 1998, vol. 8(10), pp. 909–913. DOI: 10.1089/thy.1998.8.909.
40. Lee S., Chow C.C., Wing Y.K. et al. Thyroid function and psychiatric morbidity in patients with manic disorder receiving lithium therapy. *J Clin Psychopharmacol.* 2000, vol. 20(2), pp. 204–209. DOI: 10.1097/00004714-200004000-00013.
41. Lee S., Chow C.C., Wing Y.K., Shek C.C. Thyroid abnormalities during chronic lithium treatment in Hong Kong Chinese: a controlled study. *J Affect Disord.*, 1992, vol. 26(3); vol. 173–178. DOI: 10.1016/0165-0327(92)90013-v.
42. Lereña V.S., León N.S., Sosa S. et al. Lithium and endocrine dysfunction. *Medicina (B Aires)*, 2022, vol. 82(1), pp. 130–137.
43. Lieber I., Ott M., Öhlund L. et al. Lithium-associated hypothyroidism and potential for reversibility after lithium discontinuation: Findings from the LiSIE retrospective cohort study. *J Psychopharmacol.*, 2020, vol. 34(3), pp. 293–303. DOI: 10.1177/0269881119882858.
44. Loviselli A., Bocchetta A., Mossa P. et al. Value of thyroid echography in the long-term follow-up of lithium-treated patients. *Neuropsychobiology*, 1997, vol. 36(1), pp. 37–41. DOI: 10.1159/000119358.
45. McKnight R.F., Adida M., Budge K. et al. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2012, vol. 379, pp. 721–728. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61516-X.
46. Mizukami Y., Michigishi T., Nonomura A. et al. Histological features of the thyroid gland in a patient with lithium induced thyrotoxicosis. *J Clin Pathol.*, 1995, vol. 48(6), pp. 582–584.
47. Ozsoy S., Mavili E., Aydin M., Turan T., Esel E. Ultrasonically determined thyroid volume and thyroid functions in lithium-naïve and lithium-treated patients with bipolar disorder: a cross-sectional and longitudinal study. *Hum Psychopharmacol.*, 2010, vol. 25(2), pp. 174–178. DOI: 10.1002/hup.1093.
48. Płazińska M.T., Królicki L., Bąk M. Lithium carbonate pre-treatment in 131-I therapy of hyperthyroidism. *Nucl Med Rev Cent East Eur.*, 2011, vol. 14(1), pp. 3–8. DOI: 10.5603/nmr.2011.0002.
49. Rao A.S., Kremenevskaja N., Resch J., Brabant G. Lithium stimulates proliferation in cultured thyrocytes by activating Wnt/beta-catenin signalling. *Eur J Endocrinol.*, 2005, vol. 153(6), pp. 929–938. DOI: 10.1530/eje.1.02038.

50. Samareh F.H., Pishnamaz S.F., Jafari E. et al. Investigating the protective role of metformin on lithium-induced hypothyroidism. *J Biochem Mol Toxicol.*, 2022, vol. 36(3), pp. 22977. DOI: 10.1002/jbt.22977.
51. Schou M., Amdisen A., Eskjaer J.S., Olsen T. Occurrence of goitre during lithium treatment. *Br Med J.*, 1968, vol. 3, pp. 710–713. DOI: 10.1136/bmj.3.5620.710.
52. Sethy R.R., Sinha V.K. Effect of lithium on thyroid function in adolescents with mood disorder. *Asian J Psychiatr.*, 2016, vol. 24, pp. 41–45. DOI: 10.1016/j.ajp.2016.08.004.
53. Surks M.I., Ross D.S., Mulder J.E. Lithium and the thyroid. Available at: <https://pro.uptodate-free.ir/show/7843>.
54. Tondo L., Baldessarini R.J. Antisuicidal Effects in Mood Disorders: Are They Unique to Lithium? *Pharmacopsychiatry*, 2018, vol. 51(5), pp. 177–188. DOI: 10.1055/a-0596-7853.
55. Urabe M., Hershman J.M., Pang X.P. et al. Effect of lithium on function and growth of thyroid cells in vitro. *Endocrinology*, 1991, vol. 129(2), pp. 807–814. DOI: 10.1210/endo-129-2-807.
56. Walshaw P.D., Gyulai L., Bauer M. et al. Adjunctive thyroid hormone treatment in rapid cycling bipolar disorder: A double-blind placebo-controlled trial of levothyroxine (L-T4) and triiodothyronine (T3). *Bipolar Disord.*, 2018, vol. 20(7), pp. 594–603. DOI: 10.1111/bdi.12657.
57. Yamazaki C.A., Padovani R.P., Biscolla R.P. et al. Lithium as an adjuvant in the postoperative ablation of remnant tissue in low-risk thyroid carcinoma. *Thyroid*, 2012, vol. 22(10), pp. 1002–1006. DOI: 10.1089/thy.2011.0372.
58. Zaki S.M., Hussein G.H.A., Helal G.M. et al. Green tea extract modulates lithium-induced thyroid follicular cell damage in rats. *Folia Morphol (Warsz)*, 2022, vol. 81(3), pp. 594–605. DOI: 10.5603/FM.a2021.0052.

EGOR E. NIKOLAEV – Resident, Department of Psychiatry, Medical Psychology and Neurology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (nikegev@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2774-4443>).

ANDREI V. GOLENKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Psychiatry, Medical Psychology and Neurology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (golenkovav@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3799-0736>).

IGOR V. MADYANOV – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Faculty and Hospital Therapy, Chuvash State University; Professor, Department of Therapy and Family Medicine, Institute of Advanced Medical Training, Russia, Cheboksary (igo-madyanov@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8750-2799>).

Формат цитирования: Николаев Е.Е., Голеньков А.В., Мадьянов И.В. Применение препаратов лития в психиатрической практике в контексте влияния на тиреоидный статус [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2023. – № 2. – С. 124–138. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/2/12>. DOI: 10.47026/2413-4864-2023-2-124-138.