

MEDIKAMENTNA TERAPIJA HIPERTIROIDIZMA

Sažetak: Hipertiroidizam se definiše kao hipermetaboličko stanje zbog hiperfunkcije tiroidnog tkiva. Uzroci hipertiroidizma su difuzna toksična struma, uninodozna ili polinodozna toksična struma, tumor hipofize koji luči tirotropin (TSH), hipersekrecija humanog horionskog gonadotropina (hCG) i hiperfunkcija ektopičnog tiroidnog tkiva. Dijagnoza hipertiroidizma se postavlja na osnovu kliničkog nalaza i potvrđuje se laboratorijskim podacima o sniženom tirotropinu; određivanje slobodne frakcije tiroidnih hormona (FT4 ili FT3) se koristi u praćenju efekata terapije hipertiroidizma.

U lečenju hipertiroidizma na raspolaganju su medikamentna terapija tionamidima, terapijska doza radiojoda ili lečenje hirurškim putem. Tionamidi su u upotrebi više od šest decenija; njihova efikasnost je nesporna ali je upotreba ograničena vrstom hipertiroidizma i mogućim neželjenim dejstvima lekova. U našoj zemlji su na raspolaganju dva leka iz ove grupe, metimazol (MMI) i propiltiouracil (PTU). Indikacije za primenu tionamida su primarni tretman autoimunskog hipertiroidizma (difuzna toksična struma) i priprema za definitivno lečenje hipertiroidizma u nodoznoj toksičnoj strumi. Poznati su mnogobrojni neželjeni efekti ovih lekova ali su agranulocitoza, toksični hepatitis i vaskulitis opasne posledice zbog kojih se upotreba ovih lekova prekida. Tionamidi se mogu dati i efikasni su u kontroli hipertiroidizma trudnica, dojilja, dece i omladine. Uprkos različitim vidovima primene, postizanje oporavka (remisije) hipertiroidizma pod dejstvom tionamida može se očekivati u do 50% lečenih.

Abstract: Hyperthyroidism is defined as hypermetabolic state as a consequence of hyperfunctioning thyroid tissue. The causes of hyperthyroidism are diffuse toxic goitre, uninodular or multinodular hyperfunctioning goitre, pituitary tumour secreting thyrotropin (TSH), hypersecretion of human chorionic gonadotropine and hyperfunctioning ectopic thyroid tissue. The diagnosis of hyperthyroidism makes on clinical grounds and confirms by low or unmeasurable level of thyrotropin. The determination of free thyroid hormones (FT3 or FT4) is better in follows of therapeutic effects.

For the treatment of hyperthyroidism we have three general principles- medicaments (thionamides), surgery or radioactive iodine. The thionamides, methimazole (MMI) and propylthiouracil (PTU) are in use more than sixty years. These drugs are very effective but they have a lot of undesirable effects. Among the most serious side effects of thionamides are agranulocytosis, toxic hepatitis and vasculitis. Less dangerous consequences of thionamide drugs are skin rash, polyarthralgias, pruritus and gastrointestinal incomppliance. These drugs are also effective and safe in pregnant and lactating women as well as in children and adolescents. Instead of different therapeutic protocols these drugs are effective in only about 50% of treated patients.

* **Dr Božo Trbojević**, profesor interne medicine, Medicinski fakultet Beograd, e-mail: btrbojev@eunet.yu

Hipertiroidizam se definiše kao hipermetaboličko stanje zbog delovanja viška tiroidnih hormona poreklom iz tiroidnog tkiva. Ovaj entitet se razlikuje i nije sinonim sa tirotoksikozom, stanjem koje je posledica toksičnog efekta viška tiroidnih hormona bez obzira na njihovo poreklo (endogeni ili egzogeni izvori). Uzroci hipertiroidizma su različiti (tabela 1) ali je najčešći uzrok hipertiroidizma u svim geografskim oblastima toksična difuzna struma (autoimunski hipertiroidizam, Graves ova ili Basedow ljeva bolest). Ocenjuje se da je opšta učestalost svih oblika hipertiroidizma u svetu oko 2% u ženskoj i oko 0.2% u muškoj populaciji. (1)

Tabela 1. **Uzroci hipertiroidizma**

Naziv	Pretpostavljeni mehanizam nastanka hipertiroidizma
1. Dufuzna toksična struma (Gravesova ili Basedowljeva bolest)	Autoiminski poremećaj sa stvaranjem antitela koja stimulišu TSH receptor i izazivaju hiperfunkciju i rast strume
2. Uninodularna toksična struma	Autonomni nodus zbog poremećaja kontrole rasta
3. Polinodularna toksična struma	Autonomni poremećaj rasta ili posledica degenerativnih promena u dugotrajnoj strumi
4. Tirotropinom	Autonomna hipersekrecija TSH iz tumora hipofize
5. Hipersekrecija humanog horionskog gonadotropina	Retko u normalnoj trudnoći, obično u molarnoj trudnoći ili horiokarcinomu
6. Struma ovarii	Hiperfunkcija ektopičnog tiroidnog tkiva

Na raspolaganju su tri globalna terapijska pristupa hipertiroidizmu- medikamentna terapija, radioaktivni jod i operativno lečenje. Sva tri postupka su efikasna i uspešna ali se ipak stavovi o primeni ovih postupaka značajno razlikuju pošto ni jedan od njih ne dovodi obavezno do trajnog eumetaboličnog stanja.

Dijagnoza hipertiroidizma

Dijagnoza hipertiroidizma se postavlja na osnovu kliničkog nalaza i potvrđuje se laboratorijskim postupcima. Preporučeni postupak u dijagnozi hipertiroidizma shematski je prikazan na slici 1. Posle kliničkog nalaza prvi i jedini laboratorijski postupak je određivanje tirostimulišućeg hormona, tirotropina, TSH, u serumu (2). Današnji postupci za određivanje TSH su dovoljno osetljivi, pouzdani i precizni da nema potrebe da se odmah preduzimaju skupi postupci određivanja ocenjenih slobodnih frakcija (EF) tiroidnih hormona. Tek ako je TSH nizak, određuje se slobodna frakcija tiroksina (FT4) ili trijodtironina (FT3) radi boljeg praćenja efekta terapije. Koncentracija tirotropina u serumu se zbog logaritamsko- linearnog odnosa sa tiroidnim hormonima relativno sporo menja tako da nije pogodna za praćenje terapijskog efekta.(3) Ako je FT4 normalan a TSH nizak, određuje se slobodni trijodtironin (FT3) u serumu; u mnogih bolesnika sa Graves ovim oboljenjem česta je pojava da prvo raste trijodtironin a tek potom dolazi i do porasta tiroksina u krvi. Takozvana "T3 tirotoksikoza", hipertiroidizam sa povišenim trijodtironinom (T3) uz normalan ili blago povišen tiroksin nije česta i, po mom iskustvu, znatno je ređa od podataka u literaturi gde se ocenjuje čak do 5% svih hipertiroidizama.

Tirotropin u centralnom hipertiroidizmu može biti snižen ali su tada prisutni i klinički znaci hipometabolizma i, često, i drugih sekundarnih endokrinopatija. Ukupne koncentracije tiroidnih hormona u cirkulaciji zavise od mnogih netiroidnih činilaca gde je na prvom mestu uticaj promene koncentracije transportnih proteina. U trudnoći, na primer, kao i u osoba koje uzimaju oralne kontraceptive ili ako postoji urođeni poremećaj u sintezi transportnih proteina mogu se naći povišene vrednosti ukupnog ali ne i slobodnog tiroksina u plazmi. U ovim kao i u retkim slučajevima visokih vrednosti tiroidnih hormona (ukupnih ili slobodnih) zbog prisustva antitela prema tiroksinu i/ ili trijodtironinu osoba je klinički eumetabolična i vrednosti TSH su normalne.

Nalaz normalnih vrednosti TSH u serumu nelečene osobe skoro uvek isključuje hipertiroidizam; izuzetak je tumor hipofize koji luči TSH, tirotropinom. Ako postoji ovaj tumor, mogu se naći normalne ili blago povišene vrednosti TSH i povišene vrednosti tiroidnih hormona sa kliničkim znacima hipertiroidizma. Niže vrednosti TSH ne moraju uvek da znače tirotoksikozu; TSH može biti nizak u teškim, netiroidnim bolestima ili ako osoba uzima lekove kao što su kortikosteroidi ili dopamin kao i u manjeg broja zdravih starijih osoba.(4,5)

Lečenje hipertiroidizma

Postupci u lečenju hipertiroidizma i tirotoksikozе mogu biti usmereni ka smanjenju hipersekrecije tiroidnih hormona, ka uzroku hipertiroidizma ili se očekuje ublažavanje i povlačenje kliničkih znakova hipertiroidizma. Na raspolaganju su tri osnovna postupka u lečenju hipertiroidizma medikamentni, aplikacija radiojoda i operativno lečenje. Koji će od raspoloživih postupaka biti primenjen zavisi od

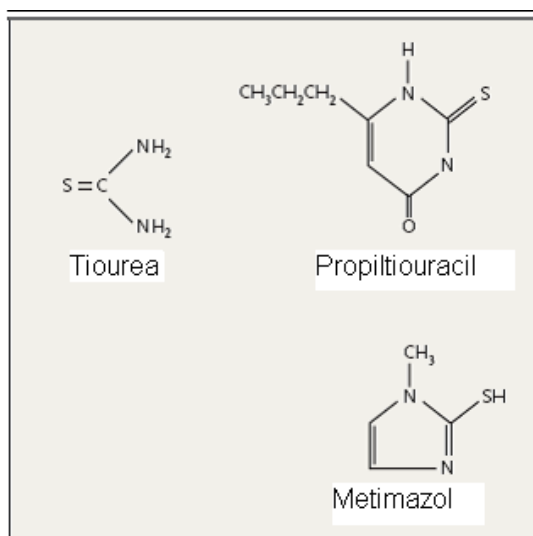
mного činilaca, na prvom mestu od uzroka hipertiroidizma, drugih pridruženih bolesti i stanja, trajanja metaboličkog poremećaja ali i želja bolesnica, uzimajući u obzir i estetske okolnosti.

Kod konzervativnog, medikamentnog postupka, na raspolaganju je više različitih lekova sa različitim mehanizmom dejstva. Zbog različitih mehanizama dejstva razlikuju se i indikacije i očekivani efekti ovih lekova (tabela 2). Medikamentna terapija hipertiroidizma u današnjem smislu reči u upotrebi je više od pola veka; 1943. godine John Astwood je uveo u kliničku praksu prvi tionamid, propiltiouracil i već 1945. godine objavljeni su prvi rezultati primene ovog leka. Kasnije su razvijeni i drugi preparati iz ove grupe koji su danas u širokoj i uspešnoj primeni.

Mehanizam dejstva tionamida

Tionamidi su relativno jednostavne molekule koje sadrže sulfhidrilnu grupu i tioureu u heterocikličnoj strukturi (slika 1). Propiltiouracil (6-propil-2-tiouracil) i metimazol (1-metil-2-merkptoimidazol) se danas široko koriste u Evropi i Sjedinjenim Državama; karbimazol je u upotrebi u Ujedinjenom Kraljevstvu i on se intratiroidno konvertuje u metimazol. Ove supstance se aktivno koncentrišu u tiroidnoj žlezdi nasuprot koncentracionom gradijentu. Njihov primarni efekat je inhibicija sinteze tiroidnih hormona interferencijom sa tiroidnom peroksidazom čime se sprečava jodinicija tirozilskih ostataka u tiroglobulinu.

Slika 1. Hemijska struktura tionamida



Ovi lekovi imaju i druge zapažene efekte. Propiltiouracil blokira konverziju tiroksina u trijodtironin u perifernim tkivima; klinički značaj ovog efekta nije veliki jer su potrebne doze leka za postizanje ovog efekta značajno veće od uobičajeno primenjivanih. Tionamidi mogu da imaju primetan imunosupresijski efekat. Nivo antitela prema TSH receptoru (TSHR At) opada u osoba koje primaju tionamide; slično se zapaža i za druge imunski značajne molekule, intracelularnu adhezivnu molekulu 1 i receptore za solubilni interleukin 2 i interleukin 6. Ima dokaza da tionamidi podstiču apoptozu intratiroidnih limfocita i da smanjuju ekspresiju molekula II klase sistema tkivne kompatibilnosti (HLA) (6). Dokazano je i smanjenje broja T helper limfocita u cirkulaciji, porast broja T supresora, smanjenje broja prirodnih ćelija ubica i aktivisanih intratiroidnih T limfocita u osoba na terapiji tionamidima. Uprkos ovim podacima, kod procene eventualnih efekata tionamida na imunski sistem mora se imati na umu i povoljan uticaj uspostavljanja metaboličke ravnoteže.

Propiltiouracil i metimazol se brzo resorbuju iz digestivnog trakta i dostižu maksimum koncentracije u serumu oko 2 sata posle peroralnog unosa. Koncentracija ovih supstanci u serumu nije posebno značajna za ostvarivanje njihovih efekata pošto se oni koncentrišu u štitastoj žlezdi. Poluživot propiltiouracila je kraći i zbog toga on mora da se uzima u podeljenim dozama dok se metimazol može

uzeti u jednoj dnevnoj dozi. Propiltiouracil se u značajnoj meri veže sa proteinima plazme dok je metimazol u velikoj meri slobodan. Doze leka se ne menjaju zavisno od životnog doba, bubrežne funkcije ili funkcije jetre (iako je klirens metimazola smanjen kod oštećenja hepatične funkcije).

Klinička primena tionamida

Dva su osnovna razloga (i uslova) za primenu tionamida: primarni tretman hipertiroidizma ili priprema za operativno lečenje ili primenu radioaktivnog joda. Kao primarni tretman oni se mogu koristiti samo u lečenju autoimunskog, Graves ovog hipertiroidizma gde je moguće očekivati postizanje remisije hipertiroidizma. U svim drugim oblicima hipertiroidizma tionamidi mogu imati samo privremenu primenu u pripremi za definitivnu formu terapije. Antitiroidni lekovi su preporučeni primarni tretman Graves ove bolesti u trudnica, dece i adolescenata. Odluka o primenju antitiroidnih lekova zavisi i od drugih okolnosti kao što su pridružena stanja koja komplikuju ili onemogućavaju druge vidove terapije. Jedna od ovih okolnosti je i prisustvo teške oftalmopatije koja može da se pogorša kod primene radioaktivnog joda.

Izbor leka

Koji će od raspoloživih tionamida biti upotrebljen u velikoj meri je stvar ličnog izbora. Metimazol koji se daje u jednoj dnevnoj dozi ima prednost jer ga pacijenti radije prihvataju; kod primene metimazola dolazi do brže normalizacije vrednosti tiroksina i trijodtironina u serumu (7). Propiltiouracil se nešto češće koristi u trudnica i dojilja jer neki radovi dokazuju manji prelazak propiltiouracila kroz placentu i u mleko.

Praktične okolnosti

Uobičajene početne doze metimazola su 20 do 40 mg u jednoj dozi dnevno; početne doze propiltiouracila su 200 do 400 mg, vrlo retko 600 mg dnevno, u podeljenim dozama. Bolest se u većine pacijenata može kontrolisati manjim dozama datog raspona. U jednoj kontrolisanoj studiji, 85 % bolesnika normalizovalo je vrednosti T3 i T4 u serumu posle šest nedelja primene samo 10 mg metimazola dnevno. Kada se primenjuje doza od 20 mg metimazola dnevno, ovaj procenat raste samo do 92% (8). Jatrogeni hipotiroidizam je mnogo češći ako se primenjuju veće doze tionamida.

Kada se počne sa primenom tionamida tiroidna funkcija se kontroliše svakih 4 do 6 nedelja sve dok se ne postigne stabilna normalna vrednost tiroksina u krvi. Uobičajeno se eutiroidizam postiže za 8 do 12 nedelja kada se doza tionamida smanjuje i kontrole nastavljaju svaka 3 meseca. Doza održavanja metimazola je obično 10 mg dnevno, retko je dovoljno 5 mg dnevno za potpunu kontrolu bolesti. Doza održavanja propiltiouracila je 100 do 200 mg dnevno, najmanje u 2 doze. Lečenje traje najmanje 12, obično 18 meseci. Ako se doza ne prilagodi razvija se hipotiroidizam sa povećanjem strume (9). Tirotropin u serumu može ostati dugo suprimovan ali se obično normalizuje posle tri meseca od početka lečenja. Trajno niske vrednosti TSH u serumu su nepovoljan prognostički znak i ukazuju na manju verovatnoću imunske remisije. Ako je TSH trajno nizak uprkos normalnom slobodnom tiroksinu u serumu, opravdano je proveriti slobodni trijodtironin jer nekada nedovoljna supresija T3 ukazuje da je potrebno povećati dozu tionamida.

Remisija

Remisija u medikamentnoj terapiji hipertiroidizma može biti endokrini i imunski. Endokrini remisija nastaje kada se normalizuju vrednosti tiroksina i trijodtironina u serumu. Uobičajeno se ovo postiže za 2 do 3 meseca od početka terapije. Do sada nije zabeležena rezistencija na tionamide i ako nema komplikacija koje zahtevaju isključenje leka endokrini remisija će obavezno nastupiti. Imunski remisija se postiže u najviše do 50% lečenih i to posle najmanje 6 meseci dana primene lekova. Da bi se govorilo o remisiji pacijent mora biti najmanje 6 meseci bez terapije i bez ponovne pojave

hipermetabolizma. Ako se pogoršanje metaboličkog statusa javi pre isteka od 6 meseci u stvari remisija nije ni postignuta i radi se o egzacerbaciji osnovne epizode bolesti. Kvalitetna remisija podrazumeva potpuno odsustvo kliničkih i laboratorijskih promena tiroidne funkcije, bez terapije, koje traje najmanje dve godine. Može se reći da pokušaji predviđanja nastupanja i kvaliteta remisije traju od uvođenja ovih lekova u kliničku primenu i do sada nisu dali očekivan i pouzdan odgovor. Predviđanje verovatnoće kvalitetne remisije opravdano je da bi se izbegla dugotrajna primena potencijalno opasnih preparata (10). Pored toga, učinjeni su pokušaji da se razviju bolje strategije lečenja među kojima su primena alternativnih doza tionamida, produženje perioda lečenja ili kombinacija većih doza tionamida sa tiroksinom (*block and replace* terapija) ali do sada bez vidnih poboljšanja stope remisije.

Mnoge retrospektivne studije su pokazale da pacijenti sa velikom strumom, teškim hipermetabolizmom, relativno visokim odnosom trijodtironina prema tiroksinu, dugotrajno suprimovanim TSH koji se ne normalizuje sve do kraja perioda lečenja imaju malu verovatnoću nastupanja remisije. Danas je rasprostranjena mogućnost određivanja antitela prema TSH receptorima (TSHR At) omogućila nešto bolju mogućnost predviđanja remisije na kraju terapijskog ciklusa. Naime, iako visok titar TSHR At na početku perioda lečenja nije u dobroj korelaciji sa ishodom lečenja, ako se ne primeti značajan pad titra ovih antitela na kraju terapijskog ciklusa može se očekivati da će ubrzo nastupiti pogoršanje metaboličke kontrole. Suprotno, pad titra TSHR At ne znači da će se postići kvalitetna remisija.

Ako tionamidi imaju imunosupresivno dejstvo moglo bi se očekivati da će veće doze i duži period lečenja povećati verovatnoću nastupanja i dužine trajanja remisije. Iako su neke studije pokazale da period lečenja od 18 meseci povećava verovatnoću remisije u odnosu na period lečenja od 6 meseci, dalja praćenja do četiri godine i više po prekidu terapije nisu pokazala da lečenje duže od godinu dana ima bilo kakav povoljan efekat na stopu i kvalitet remisije (11).

Zbog toga se danas preporučuje da terapijski ciklus traje 12 do 18 meseci. Neki pacijenti godinama (i decenijama) uzimaju male doze tionamida i održavaju stabilno metaboličko stanje; pokušaji prekidanja ovih malih doza posle više od 10 godina uzimanja doveli su do pogoršanja metaboličke kontrole. Pošto nema ni jednog teorijskog razloga da se ovako male doze tionamida (do 5 mg metimazola odnosno 100 mg propiltiouracila dnevno) ne primenjuju u odabranim slučajevima lečenje malim dozama tionamida može biti trajno (12).

Konačno, učinjeni su pokušaji da se stopa remisije povećá primenom relativno većih doza tionamida uz nadoknadu tiroksina. Iako je prvobitno navedeno da se ovim *block and replace* postupkom stopa remisije diže na preko 75%, kasniji radovi nisu potvrdili ovako povoljan efekat. Zbog toga je *block and replace* postupak danas rezervisan samo za ekstremno nestabilne forme hipertiroidizma gde kod male promene doze tionamida dolazi do izrazitih metaboličkih posledica (13).

Prekid lečenja

Deca i adolescenti se obično lečeduže od odrasle populacije, najčešće duže od 2 godine. Odrasle osobe uzimaju tionamide najmanje 12 a najduže 18 meseci i potom se terapija prekida. Ako je primena tionamida prekinuta posle par nedelja ili meseci lečenja bez pogoršanja metaboličke kontrole, očigledno je da nije reč o autoimunskom Graves ovom hipertiroidizmu. U tim slučajevima se obično radi o prolaznoj, tirotoksičnoj fazi tiroiditisa kada tionamide nije ni trebalo uvoditi. Uobičajeno je doza tionamida kod prekidanja svedena na 10 mg metimazola odnosno 100 mg propiltiouracila dnevno. Nema kontrolisanih studija koje su dokazale da postepeno smanjenje doze tionamida u dužem periodu vremena smanjuje verovatnoću recidiva. Zbog toga nije opravdano da se doze dugotrajno i postepeno smanjuju (na primer 5 mg metimazola na drugi dan i sl) jer se time nepotrebno povećavaju troškovi lečenja. Verovatnoća recidiva je veća ako osoba kod isključenja terapije ima normalne vrednosti tiroidinih hormona ali i dalje suprimovan TSH. Recidivi nastupaju obično 6 do 12 meseci po prekidu terapije (ispod 6 meseci radi se o egzacerbaciji). Posle godinu dana stopa recidiva opada i zadržava plato u narednih jednu do dve godine; ukupna stopa recidiva posle dve godine je obično 50 do 60%. Oko 75% žena koje postignu remisiju ako ostanu gravidne, ispolje recidiv u posleporođajnom dobu koji treba razlikovati od tirotoksične faze posleporođajnog tiroiditisa. Kontrole pacijenata u remisiji su doživotne pošto je recidiv moguć i više decenija posle inicijalne epizode bolesti.

Neželjeni efekti tionamida

Tionamidi, metimazol, karbimazol i propiltiouracil, imaju veliki broj relativno blagih neželjenih efekata ali i mali broj opasnih čak i fatalnih posledica. Neželjeni efekti metimazola su dozna zavisini dok kod primene propiltiouracila dozna zavisnost nije tako jasna. Blagi, "minor" uzgredni efekti koji najčešće predstavljaju kožne reakcije (urtikarija i makulozna ospa), artralgijske i gastrointestinalne nelagodnosti javljaju se u do 5% pacijenata bez obzira koji je preparat u pitanju (metimazol ili propiltiouracil). Blage kožne reakcije se povlače kod primene antihistaminika i terapija se nastavlja. Alternativno, može se jedan tionamid zameniti drugim ali je ukrštena reaktivnost preko 50%. Terapija se može trajno prekinuti i pacijent može biti upućen na definitivno lečenje operacijom (ako je postignut eumetabolizam) odnosno radiojodom. Artralgijske, iako označene kao "minor" posledice mogu biti tako uznemiravajuće da se tionamidi isključuju i bolesnik upućuje na druge vidove lečenja (14).

Kod odluke o prekidu lečenja mora se biti oprezan jer bi ponovno uvođenje tionamida bilo povezano sa većim rizikom od težih formi neželjenih posledica lekova.

Agranulocitoza izaziva najviše strahovanja kod terapije tionamidima. Prema nalazima u velikim studijama, agranulocitoza, apsolutni broj granulocita ispod 500 u kubnom milimetru krvi, nalazi se u 3.7 promila lečenih propiltiouracilom i u 3.5 promila lečenih metimazolom. Agranulocitoza mora da se razlikuje od prolazne granulocitopenije koja je česta u Graves ovoj bolesti (granulociti i do ispod 1500 u kubnom milimetru) pre početka terapije i, naročito, po uvođenju tionamida. Zbog toga je pre uvođenja tionamida korisno uzeti bazalne vrednosti leukocita u krvi.

Najčešće se agranulocitoza ispolji u prvatri meseca od početka terapije ali je moguća i posle više od godinu dana lečenja. Opasnost od agranulocitoze je veća u starijih osoba i mogućnost fatalnog ishoda u ovoj populaciji je veća. Agranulocitoza može da se javi kod ponovne primene u lečenju recidiva i ako je u prethodnoj epizodi primena istog preparata prošla bez posledica.

Agranulocitoza je posledica imunskih mehanizama; dokazano je postojanje antigranulocitnih antitela sa citotoksičnim efektom na granulocite. Antineutrofilna citoplazmatska autoantitela (ANCA) mogu da imaju ulogu u nastanku agranulocitoze pošto je nađeno da se ciljni antigeni (na primer proteinaza 3) može ispoljiti na površini neutrofila. Rutinsko praćenje broja leukocita nije od pomoći, pošto gubitak leukocita nastaje iznenada. Zbog toga svaki pacijent kod uvođenja terapije tionamidima kao i na kontrolama treba da bude instriran da se, u slučaju pojave bola u grlu (kao kod gnojne angine) i skoka telesne temperature, odmah javi u prvu ustanovu gde će mu se izbrojati leukociti u krvi. Ako je njihov broj ispod 1000/mm³, terapija tionamidima se ODMAH PREKIDA i bolesnik se upućuje endokrinologu (ne hematologu) na dalji tretman. Ako je broj granulocita preko 1000/mm³ ali ispod 1500/mm³ savetuje se pažljivo praćenje sa čestim (svakodnevnim) kontrolama broja granulocita u krvi.

Temperatura i bol u grlu su najčešći znaci agranulocitoze ali je i sepsa moguća kada se ispoljava naglim skokom temperature sa groznicom i prostracijom. Terapija agranulocitoze podrazumeva izolaciju i primenu antibiotika peroralno ili parenteralno zavisno od procenjene ozbiljnosti. Primena faktora koji stimuliše granulocitopoezu (G-CSF) može da skрати priod oporavka ali cena preparata ne opravdava rutinsku primenu. Ako je oporavak usporen, potrebno je pregledati aspirat koštane srži; depresija mijeloidnih prethodnika opravdava primenu G-CSF (15). Ukrštena reakcija metimazola i propiltiouracila u nastanku agranulocitoze je odavno dokazana i zamena jednog preparata drugim u slučaju pojave ove komplikacije nije dozvoljena.

Hepatotoksičnost je druga teška neželjena posledica tionamida. Ocenjena učestalost ove komplikacije je od 0.1 do 0.2 procenta. Prepoznavanje hepatotoksičnosti izazvane propiltiouracilom može biti teško pošto do 30% osoba sa normalnim testovima nije ispoljava porast transaminaza po uvođenju propiltiouracila. Porast transaminaza je obično prolazan i ne prelazi dvostruku vrednost od gornje granice dozvoljenog raspona. Asimptomski porast transaminaza i, naročito, alkalne fosfataze može da se vidi u hipertiroidizmu i pre početka lečenja tionamidima bez daljeg pogoršanja kada se uvedu tionamidi.

Prosečno trajanje terapije propiltiouracilom pre pojave hepatotoksičnosti je oko 3 meseca. Hepatotoksičnost izazvana propiltiouracilom ima mehanizam alergijskog hepatitisa sa laboratorijskim nalazima hepatocelularnog oštećenja sa submasivnom ili masivnom nekrozom hepatocita u uzorku biopsije. Terapija se sastoji u neodložnom prekidu primene propiltiouracila uz pažljivo praćenje testova funkcije jetre i hepatoprotektivne mere. Iako se saopštava da je mortalitet od ove komplikacije

od 25 do 50 %, verovatno se blaži slučajevi nikada ne otkriju tako da je ukupna statistika nepouzdana. Rutinska kontrola funkcijskih testova jetre osoba na terapiji propiltiouracilom nije od pomoći zbog mogućih benignih promena koje su već opisane.

Redak hepatični poremećaj osoba lečenih metimazolom je tipičan holestazni proces. Uzorci biopsije pokazuju očuvanu arhitekturu lobulusa sa intrakanalikularnom holestazom i blagom periportnom inflamacijom. Posle prekida lečenja po pravilu nastupa potpun ali spor oporavak. Pošto je mehanizam nastanka hepatičnih poremećaja kod primene metimazola odnosno propiltiouracila različit, moguća je zamena jednog preparata drugim u slučaju pojave hepatične reakcije.

Vaskulitis je treća značajna toksična reakcija tionamida skoro isključivo povezana sa primenom propiltiouracila. U nekih pacijenata sa ovom komplikacijom mogu se naći pozitivni serološki testovi za lupus (16). Opisan je i vaskulitis sa antitelima prema citoplazmi neutrofila, opet češći kod primene propiltiouracila. Većina ovih osoba pored pozitivnih perinuklearnih anticitoplazma antitela (ANCAp) ima pozitivna i antimijeloperoksidaza antitela (17). Smatra se da propiltiouracil može da reaguje sa mijeloperoksidazom i da stvara međuproizvode koji promovišu autoimunske zapaljenje (18).

Klinička slika antineutrofil antitelo pozitivnog vaskulitisa izazvanog tionamidima obuhvata akutnu renalnu disfunkciju, artritis, kožne ulceracije, vaskulitisnu ospu i respiratorne simptome koji odgovaraju *Goodpasteur* ovom sindromu. Iako se promene po pravilu povlače po prekidu primene leka, nekada su potrebni kortikosteroidi u velikim dozama i ciklofosamid a retko i kratkotrajna hemodijaliza (19). Treba znati da neki pacijenti sa Graves ovim oboljenjem imaju pozitivna antineutrofilna antitela i pre početka terapije (20). Neželjene posledice primene tionamida date su u tabeli 2.

Antitiroidni lekovi u trudnoći i laktaciji Graves ova bolest je najčešća u populaciji mlađi ženskih osoba. Zbog toga je moguća pojava hipertiroidizma u trudnoći i u periodu dojenja; ocenjuje se da se bilo koji oblik hipertiroidizma javlja u 1 od 1000 do 2000 trudnoća. Pošto hipertiroidizam predstavlja opasnost i za majku i za fetus, odmah posle dokazivanja oboljenja savetuje se uvođenje terapije tionamidima (21). Nekada se smatralo da propiltiouracil prolazi placentu u manjoj meri i zbog toga je primena ovog preparata favorizovana u trudnoći. Kasnije je pokazano da i propiltiouracil prolazi placentu i danas nema dokaza da bilo koji od tionamida ima prednosti u trudnice ili dojilje (22).

Tabela
Medikamentna terapija hipertiroidizma

2.

Preparat	Mehanizam dejstva	Indikacije
Tionamidi 1. Metimazol 2. Propiltiouracil 3. Karbimazol	Inhibicija sinteze tiroidnih hormona blokadom oksidacije joda	Primarni tretman autoimuskog hipertiroidizma; priprema za definitivnu terapiju autonomnog hipertiroidizma
Beta adrenergijski antagonisti 1. Propranolol 2. Metoprolol 3. Atenolol 4. Bisprolol	Ublažavanje tkivnih efekata tiroidnih hormona	Dodatna terapija do postizanja eutirosinemije; obično je jedina terapija tirotoksikoze u tiroiditisu
Jod i supstance koje sadrže jod 1. Lugolov rastvor 2. Zasićen rastvor KJ (SSKI) 3. Iopanoična kiselina 4. Natrijum iopanoat	Akutna inhibicija oslobađanja tiroidnih hormona (Wolff Chaikoff ljev efekat)	Priprema za operaciju i u tirotoksičnoj krizi. Nije rutinska indikacija
1. Kalijum perhlorat 2. Litijum karbonat 3. Glikokortikoidi	1. Inhibicija transporta joda 2. Inhibicija sinteze tiroidnih hormona 3. Imunosupresija, inhibicija sekrecije TSH, ublažavanje tkivnih efekata tiroidnih hormona	1. i 2. nisu rutinska indikacija. 3. tirotoksična kriza i ekstremno bolni su baktični tiroiditis. Nisu indikacija u hroničnom tiroiditisu.

Opisane promene kod primene metimazola u vidu *aplasia cutis*, najčešće u vidu pojedinačnih ili multiplih lezija od 0.5 do 3 cm na koži vrha temena ili potiljku javljaju se i spontano u 1 od 2000 rođenih; učestalost ove promene kod primene metimazola nije ocenjena. Povezanost metimazola sa veoma retkim teratogenim promenama nazvanim "metimazolska embriopatija," (atrezija hoana ili ezofagusa) nađena je u 2 od 241 deteta čije su majke uzimale metimazol; opšta učestalost ovih promena je 1 na 2500 za atreziju hoana do 1 na 10,000 za atreziju ezofagusa (23).

Opšte je pravilo da, kada se hipermetabolizam trudnice stavi pod kontrolu, doza tionamida se smanjuje do potrebne da bi se vrednosti slobodnih tiroidnih hormona u plazmi držale u gornjem opsegu ili blago iznad gornje granice. U trećem tromesečju trudnoće do 30% trudnica prekida terapiji ali je posle porodjaja potrebna velika opreznost zbog česte pojave recidiva hipertiroidizma (24).

Oba tionamida su dozvoljena kod majki koje doje. Propiltiouracil se izlučuje u mleku prosečno 0.025% od date doze odnosno u mleku se nalazi samo oko 10% simultano određene koncentracije serumu. Primera radi, ako majka uzima 600 mg propiltiouracila dnevno, ukupno 149 mikrograma prelazi u mleko što za bebu od 4 kg znači isto što i doza od 3 mg za osobu od 70 kg!

Pored toga prelazak tionamida kroz placentu i u mleko ne treba uvek posmatrati kao nepovoljnu okolnost. Pošto TSHR At prolaze placentu i u mleko, mogla bi, ako su u visokom titru, da dovedu i do prolazne strume i hipertiroidizma ploda. Male količine tionamida koje prolaze placentu ili u mleko mogu da spreče ovu neželjenu pojavu.

Beta adrenergijski lekovi

Beta adrenergijski antagonisti su vrlo korisna dopuna lečenju hipertiroidizma u ranoj fazi bolesti, dok su vrednosti tiroksina u cirkulaciji povišene. Ovi lekovi ne deluju na uzrok hipertiroidizma ali ublažavaju posledice simpatiktoničnog delovanja tiroidnih hormona. Pošto tionamidi deluju na proizvodnju novih količina hormona i ne utiču na posledice već izlučenih hormona u cirkulaciji, kombinacija beta blokatora koji deluju na simptome ali ne i na uzrok bolesti i tionamida koji deluju na uzrok ali ne i na simptome je vrlo korisna. Pod dejstvom beta antagonista ublažavaju se tremor, palpitacije, usporava se srčani ritam i znojenje se smanjuje. Nema posebnih prednosti za bilo koji od raspoloživih lekova iz grupe beta antagonista; nešt je bolja saradnja kod uzimanja preparata sa dužim poluzivotom zbog čega se mogu dati u jednoj dozi dnevno. Potrebna je pažnja kod lečenja bolesnika sa srčanom insuficijencijom čak i ako je izazvana hipertiroidizmom. U bolesnika sa respiratornom opstrukcijom ili poremećajima sprovođenja beta blokatori nisu dozvoljeni. U ovim okolnostima mogu se dati lekovi iz grupe antagonista fluksa kalcijuma (diltiazem ili verapamil). Lekovi iz ove grupe se obično daju samo u prva tri meseca lečenja dok se ne normalizuju vrednosti tiroksina u cirkulaciji.

Neorganski jod

U farmakološkim dozama neorganski jod inhibiše oslobađanje tiroidnih hormona u toku nekoliko dana do nekoliko nedelja. Pošto je efekat kratkotrajan, jodidi se daju samo kao priprema za definitivnu terapiju operacijom ili POSLE terapijske doze radiojoda da bi se ubrzalo snižavanje cirkulacijskih koncentracija tiroidnih hormona. Uobičajena doza Lugol ovog rastvora (5% jod u 10% rastvoru kalijum jodida) je 0.1 do 0.3 ml tri puta dnevno; zasićeni rastvor kalijum jodida (SSKI) daje se u dozi od 60 mg (jedna kap) dnevno.

Postupak u toksičnoj nodoznoj strumi

Toksični pojedinačni ili višestruki nodusi su moguć uzrok hipertiroidizma obično u sredovečnih ili starijih osoba bez oftalmopatije i, često, sa izrazitim kardiovaskularnim promenama. Dijagnoza se postavlja fizikalnim nalazom jednog ili više nodusa u štitastoj žlezdi. Laboratorijski nalazi se nizak TSH sa ili bez povišenih vrednosti tiroidnih hormona. Nizak TSH i nodozna struma su indikacija za scintigrafiju štitaste žlezde kojom se potvrđuje jedan ili više hiperfunkcijskih nodusa (3).

Hipertiroidizam u toksičnoj nodoznoj strumi je autonomna pojava i zbog toga se ne može očekivati postizanje remisije delovanjem tionamida. Tionamidi se ovde mogu dati najduže tri meseca u pripremi za operativno lečenje. Potpuno je besmisleno, neopravdano i štetno dugotrajno lečenje autonomnog hipertiroidizma medikamentnom terapijom. Solitarni hiperfunkcijski nodus je najčešće indikacija za terapijsku dozu radiojoda dok se polinodozna struma leči operativnim putem. U pripremi za definitivnu terapiju veoma su korisni beta adrenergijski antagonisti; oni su posebno korisni jer oko 40% bolesnika sa toksičnom nodoznom strumom ima poremećaj ritma po tipu fibrilacije pretkomora

(26). Ako postoji fibrilacija pretkomora obavezna je antiagregaciona ili antikoagulantna terapija, zavisno od rizika trombogeneze(27).

Postupak u tirotoksičnoj fazi tiroiditisa

U toku zapaljenja štitaste žlezde, tiroiditisa, česta je pojava tirotoksikoze zbog mehaničkog oštećenja folikula i izručivanja njihovog sadržaja u krvotok. U ovim okolnostima nije reč o hipertiroidizmu; naprotiv kako snižene vrednosti testa fiksacije radiojoda pokazuju, obično je reč o sniženoj funkciji obolelog tiroidnog tkiva. Zbog toga nema nikakvog opravdanja za primenu tionamida, čak ni privremeno, jer oni deluju na proizvodnju novih količina tiroidnih hormona a ne na dejstvo već stvorenih hormona. Zbog toga je u tirotoksičnoj fazi tiroiditisa opravdana primena beta adrenergijskih antagonista jer će oni ublažiti simpatikomimetska dejstva prolazne hipertiroksinije. Primena tionamida bi mogla samo da produži i produbi hipotiroidnu fazu tiroiditisa koja obično prati tirotoksičnu fazu. Kao što je besmisleno davati tionamide, isto tako nema nikakvog opravdanja za primenu glikokortikoida u prolaznim oblicima kao i u hroničnom tiroiditisu. Jedini izuzetak, kada se može prihvatiti kratkotrajna primena malih doza glikokortikoida je ekstremno bolna faza subakutnog tiroiditisa ali u tu treba biti veoma kritičan u odluci za steroide.

Tirotoksična faza tiroiditisa je obično kratkotrajna, najviše do nekoliko sedmica i prolazi bez lečenja. Uobičajeno tirotoksičnu fazu prati period hipotiroidizma kada je moguće i dozvoljeno je dati levotiroksin u očekivanju oporavka tiroidnog tkiva u prolaznim oblicima tiroiditisa (28). U hroničnom tiroiditisu, levotiroksin se, pošto je uveden, obično daje trajno. Hipotiroidizam u tiroiditisu trudnica i dojljla obavezno treba supstituisati dozama koje su 25% veće od doza potrebnih za opštu populaciju.

Literatura

1. Trbojević B: Tiroidna žlezda, patofiziološke osnove i klinički pristup, drugo izmenjeno i dopunjeno izdanje. Glava 3. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 1998.
2. Kaplan MM: Clinical Perspectives in the Diagnosis of Thyroid Disease Clin Chemistry 1999. 45:8(B) 1377-1383.
3. Demers, LM, Spencer, CA: Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease part 3 C. Thyrotropin/Thyroid Stimulating Hormone (TSH), 2002. <http://www.nacb.org/>
4. O'Leary PC, Feddema PH, Michelangeli VP, Leedman PJ, Chew GT, Knuiman M, Kaye J, Walsh JP: Investigations of thyroid hormones and antibodies based on a community health survey: the Busselton thyroid study Clin Endocrinol 2006; 64 , 97-104
5. Reinwein D, Benker G, Lazarus JH, Alexander WD, European Multicenter Study Group on Antithyroid Drug Treatment. A prospective randomized trial of antithyroid drug dose in Graves' disease therapy. J Clin Endocrinol Metab 1993;76:1516-21.
6. Mitsiades N, Poulaki V, Tseleni-Balafouta S, Chrousos GP, Koutras DA. Fas ligand expression in thyroid follicular cells from patients with thionamide-treated Graves' disease. Thyroid 2000;10:527-532.
7. Nicholas WC, Fischer RG, Stevenson RA, Bass JD. Single daily dose of methimazole compared to every 8 hours propylthiouracil in the treatment of hyperthyroidism. South Med J 1995;88:973-976
8. Reinwein D, Benker G, Lazarus JH, Alexander WD. A prospective randomized trial of antithyroid drug dose in Graves' disease therapy. J Clin Endocrinol Metab 1993;76:1516-1521.
9. Homsanit M, Sriussadaporn S, Vannasaeng S, Peerapatdit T, Nitiyanant W, Vichayanrat A. Efficacy of single daily dosage of methimazole vs. propylthiouracil in the induction of euthyroidism. Clin Endocrinol (Oxf) 2001;54:385-390.
10. He CT, Hsieh AT, Pei D, et al. Comparison of single daily dose of methimazole and propylthiouracil in the treatment of Graves' hyperthyroidism. Clin Endocrinol (Oxf) 2004;60:676-681
11. Hegedüs L, Hansen JM, Bech K, et al. Thyroid stimulating immunoglobulins in Graves' disease with goitre growth, low thyroxine and increasing triiodothyronine during PTU treatment. Acta Endocrinol (Copenh) 1984;107:482-488.
12. Allanic H, Fauchet R, Orgiazzi J, et al. Antithyroid drugs and Graves' disease: a prospective randomized evaluation of the efficacy of treatment duration. J Clin Endocrinol Metab 1990;70:675-679.

13. Razvi S, Vaidya B, Perros P, Pearce SHS: What is the evidence behind the evidence-base? The premature death of block-replace antithyroid drug regimens for Graves' disease *European Journal of Endocrinology* (2006) 154 783–786
14. Maugendre D, Gatel A, Campion L, et al. Antithyroid drugs and Graves' disease — prospective randomized assessment of long-term treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:127-132.
15. Hashizume K, Ichikawa I, Sakurai A, et al. Administration of thyroxine in treated Graves' disease: effects on the level of antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors and on the risk of recurrence of hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1991;324:947-953.
16. McIver B, Rae P, Beckett G, Wilkinson E, Gold A, Toft A. Lack of effect of thyroxine in patients with Graves' hyperthyroidism who are treated with an antithyroid drug. *N Engl J Med* 1996;334:220-224.
17. Rittmaster RS, Zwicker H, Abbott EC, et al. Effect of methimazole with or without exogenous L-thyroxine on serum concentrations of thyrotropin (TSH) receptor antibodies in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3283-3288
18. Pfeilschifter J, Zeigler R. Suppression of serum thyrotropin with thyroxine in patients with Graves' disease: effects on recurrence of hyperthyroidism and thyroid volume. *Eur J Endocrinol* 1997;136:81-86.
19. Cho BY, Shong MH, Yi KH, Lee HK, Koh CS, Min HK. Evaluation of serum basal thyrotrophin levels and thyrotrophin receptor antibody activities as prognostic markers for discontinuation of antithyroid drug treatment in patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;36:585-590.
20. Cooper DS. Antithyroid drugs for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:225-247. Vanderpump MP, Ahlquist JA, Franklyn JA, Clayton RN. Consensus statement for good practice and audit measures in the management of hypothyroidism and hyperthyroidism: the Research Unit of the Royal College of Physicians of London, the Endocrinology and Diabetes Committee of the Royal College of Physicians of London, and the Society for Endocrinology. *BMJ* 1996;313:539-544.
21. Sheng WH, Hung CC, Chen YC, et al. Antithyroid-drug-induced agranulocytosis complicated by life-threatening infections. *QJM* 1999;92:455-461.
22. Andres E, Kurtz JE, Perrin AE, Dufour P, Schlienger JL, Maloisel F. Haematopoietic growth factor in antithyroid-drug-induced agranulocytosis. *QJM* 2001;94:423-428.
23. Julia A, Olona M, Bueno J, et al. Drug-induced agranulocytosis: prognostic factors in a series of 168 episodes. *Br J Haematol* 1991;79:366-371.
24. Tajiri J, Noguchi S, Okamura S, et al. Granulocyte colony-stimulating factor treatment of antithyroid drug-induced granulocytopenia. *Arch Intern Med* 1993;153:509-514.
25. Fukata S, Kuma K, Sugawara M. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) does not improve recovery from antithyroid drug-induced agranulocytosis: a prospective study. *Thyroid* 1999;9:29-31.
26. Liaw Y-F, Huang M-J, Fan K-D, Li K-L, Wu S-S, Chen T-J. Hepatic injury during propylthiouracil therapy in patients with hyperthyroidism. *Ann Intern Med* 1993;118:424-428.
27. Gurlek A, Cobaukara V, Bayraktar M. Liver tests in hyperthyroidism: effect of antithyroid therapy. *J Clin Gastroenterol* 1997;24:180-183.
28. Williams KV, Nayak S, Becker D, Reyes J, Burmeister LA. Fifty years of experience with propylthiouracil-associated hepatotoxicity: what have we learned? *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1727-1733.