

Mlađen Obradović

## **HIPOTIREOIDIZAM – osnovni principi savremene terapije**

Hipotireoza spada u najčešća oboljenja endokrinog sistema.

Prema savremenim normama, hipotireoza je prestala da bude komplikacija hirurškog lečenja štitaste žlezde ili lečenja hipertireoze pomoću radioaktivnog joda i praktično postala cilj tih procesa (trećina primarnih hipotireoza su jatrogene hipotireoze nastale posle operativnog lečenja štitaste žlezde ili lečenja primenom terapijske doze I<sup>131</sup>).

Relativno lako lečenje hipotireoze je glavni razlog shvatanja da ona u suštini i ne predstavlja bolest već način života koji ne podrazumeva nikakva specijalna ograničenja.

• **Dr Mlađen Obradović**, specijalista nuklearne medicine, Institut za štitastu žlezdu i metabolizam – Zlatibor.

### ***Istorijat lečenja hipotireoidizma:***

Hipotireoza je prvo oboljenje endokrinog sistema u čijem se lečenju koristila supstituciona terapija. Do sredine XX veka, za lečenje hipotireoze su korišćeni ekstrakti štitastih žlezda animalnog porekla.

- 1891.god Georg R. Murray prvi put daje potkožne injekcije ekstrakta ovčije štitaste žlezde.

- 1892.god Fox EL, McKenzie HWG, Jackson W započeli su peroralnu primenu osušenih preparata štitaste žlezde.

- 1915.god E.C. Kendall je uspeo da dobije kristale fiziološki aktivnog agensa iz štitaste žlezde, koji je greškom nazvan TIR-OKS-IN (poreklo iz štitaste žlezde i pogrešno shvatanje da se radi o hidroksindolu).

- 1952.god Gross J. i Pitt Rivers R. pronalaze trijodtironin.

Danas se terapija hipotireoidizma uglavnom sprovodi sintetičkim preparatima levotiroksina, a u poslednje vreme ponovo raste interesovanje za primenu kombinovanih preparata tiroksina i trijodtironina. Rano je izvoditi zaključke o prednostima i nedostacima kombinovane terapije (LT<sub>4</sub> + LT<sub>3</sub>), ali se smatra da će u budućnosti biti određena grupa bolesnika kojoj bi se preporučivala baš kombinovana supstituciona terapija. Očigledno je da među njima neće biti starijih bolesnika kojima je prvi put dijagnostikovana hipotireoza.

Bolesnike sa primarnim ili centralnim hipotireoidizmom treba lečiti preparatima sintetskog levotiroksina.

### ***Razlozi koji govore u prilog primene sintetskih preparata levotiroksina (L-T<sub>4</sub>):***

- Savremeni, precizno dozirani sintetički preparati L-T<sub>4</sub> se po strukturi ne razlikuju od humanog tiroksina.

- Iskoristljivost L-T<sub>4</sub> pri peroralnom davanju je visoka (apsorbuje se i do 80% date doze, i to u jejunumu i terminalnom ileumu).

- Daje mogućnost lakog i efikasnog održavanja stabilnog eumetabolizma uzimanjem samo jedne dnevne doze (varijacije sekrecije tireoidnih hormona u toku dana su manje od 15%, a poluživot LT<sub>4</sub> u cirkulaciji je oko 7 dana, što praktično znači da svakodnevno uzimanje preparata LT<sub>4</sub> u potpunosti zamenjuje njegovu endogenu produkciju).

- Kada se uspostavi adekvatna doza L-tiroksina, ona je za datog pacijenta u principu konstantna. Retke su situacije koje zahtevaju promenu izabrane doze L-T<sub>4</sub> (izražena dinamika promene telesne težine, trudnoća, uzimanje drugih lekova...; lekoviolestiramin, soli gvožđa iantacidi koji sadrže

aluminijumhidroksid smanjuju nivo apsorpcije L-T4, a metabolizam tiroksina ubrzavaju rifampicin i antikonvulzivi, pa mogu dovesti do potrebe povećanja doze supstitucije).

- Relativno niska cena leka.

### ***Opšti principi lečenja hipotireoidizma:***

- Obavezno proceniti i korigovati hipokortizizam pre primene supstitucione terapije L-tiroksinom.

- Pre početka lečenja, pacijentu treba objasniti moguće sporedne efekte L-tiroksina: uznemirenost, palpitacije, glavobolje, ubrzana srčana radnja, poremećaj stolice, poremećaj sna.

- Kod mladih osoba, bez srčane slabosti, terapiju treba započeti sa dnevnom dozom 1– 1,5 mikrograma L-T4 na kilogram telesne težine. Puna dnevna doza tiroksina je 1,5– 2 mikrograma na kilogram telesne težine.

- Početna doza leka i tempo dostizanja pune doze se određuju individualno. Pošto se najčešće radi o hroničnoj bolesti sa potrebom doživotne supstitucije, najdoslednije je početi sa malom dozom LT4 (25 mikrograma dnevno) i svakih 6 nedelja povećavati za 25 mikrograma dok TSH (u primarnom hipotireoidizmu) ili FT4 (u centralnom hipotireoidizmu) ne dostignu normalne vrednosti.

- Cilj terapije bolesnika sa primarnim hipotireoidizmom je postizanje optimalnog nivoa TSH (1 – 2 mU/L), uz potpuno povlačenje kliničkih smetnji, a cilj lečenja pacijenata sa centralnim hipotireoidizmom je održavanje slobodnog T4 u normalnom rasponu ili, još preciznije, na nivou gornje 1/3 normalnih vrednosti ovog pokazatelja.

- U nekim okolnostima (neki oblici tireoiditisa, posle lečenja Gravesove bolesti i sl.) hipotireoidizam je prolazan. Ako postoje simptomi hipotireoze može se primeniti lečenje u trajanju 3– 6 meseci. U slučaju bilo kakve sumnje, lečenje treba prekinuti i odrediti nivo TSH u serumu.

- U toku lečenja, TSH i FT4 treba proveravati 6– 8 nedelja nakon svake korekcije doze. Kada se za procenu adekvatnosti doze leka uzima i FT4 onda je bitno da pacijent ne popije lek pre vađenja krvi. Po uzimanju leka, u narednih 9 sati nivo FT4 u krvi je povećan za 15– 20%.

- Kod pacijenata koji imaju simptomatsku ishemijsku bolest srca, uvođenje supstitucije treba sprovesti ekstremno oprezno.

- U bolesnika koji su na antikoagulantnoj terapiji treba češće proveravati protrombinsko vreme i, ako treba, prilagoditi antikoagulantnu terapiju.

- Kod dece je potreba za tiroksinom veća i dostiže 4 mikrograma / kg TT dnevno, a u uzrastu do druge godine i celih 10 mikrograma / kg TT dnevno. Svu novorođenčad obavezno treba testirati na kongenitalni hipotireoidizam.

- Stare osobe mogu primiti i manje od 1 mikrogram / kg TT dnevno (potreba za tiroksinom se sa uzrastom smanjuje).

- Lek se obavezno uzima u jednoj (nepodeljenoj) dozi, ujutru, na gladan stomak (bar 30 min pre doručka), a najbolje je lek uzimati stalno u isto vreme. Mešanje LT4 sa hranom dovodi do smanjenja njegove resorpcije za nekih 15 %.

- Miksedemska koma, kao terminalni ishod nelečenog hipotireoidizma, ima smrtnost 20% do više od 50%.

- Kvalitet života dobro lečenih bolesnika sa hipotireozom se skoro ne razlikuje od kvaliteta života zdravih ljudi.

### ***Hipotireoidizam i trudnoća:***

- Kod svake trudnice procenu tireoidne funkcije treba obavezno uraditi u prvom trimestru trudnoće (određivanjem TSH), kao i 6– 8 nedelja nakon porođaja.

- Trudnicama sa anamnezom autoimune bolesti lično i/ili u porodici, treba pratiti TSH u svakom trimestru.

- Subklinički hipotireoidizam majke može uticati na neurokognitivne funkcije potomka.

- Nedostatak joda i tireoidna hipofunkcija kod majke, mogu dovesti do ireverzibilnih oštećenja mozga deteta (ako je pomenuti nedostatak bio izražen u prvom trimestru – mentalna retardacija!)

- Trudnica koja je na terapiji sa L-T4 treba da kontroliše TSH na početku trudnoće i u svakom narednom trimestru.
- Besmisleno je, opasno i nedospustivo ukidati supstituconu terapiju L-T4 u trudnoći! Prema podacima članka jednog svetski poznatog ginekološkog časopisa iz 1999.godine, od 78 hipotireoidnih žena primljenih u bolnicu, 34 (40%) je prekinulo uzimanje L-tiroksina u vreme kada su saznale da su trudne (neke samoinicijativno, a neke po nalogu lekara!).
- U trudnoći je potrebno povećati dozu tiroksina za 25% (da bi se održala normalna koncentracija TSH).
- Odmah nakon porođaja, doza L-T4 se vraća na nivo kao pre trudnoće.

### ***Subklinički hipotireoidizam:***

- U osoba sa minimalnim porastom TSH (5-10 mU/L) terapija nije potrebna.
- Tiroksin se uvodi kada je porast TSH iznad 10mU/L, ili ako postoji porast titra anti-TPO At, porast lipida plazme ili kliničke smetnje.
- Kod pacijenata sa TSH >10 mU/L i hiperholesterolemijom, naročito porastom lipoproteina male gustine, L-T4 popravlja profil lipida plazme.
- Sve pacijente na terapiji amiodaronom ili litijumom treba testirati 3-4 puta godišnje (dok su na terapiji pomenutim lekovima), a potom jednom godišnje (po prekidu terapije).
- Pacijente sa subkliničkim hipotireoidizmom, a koji su na terapiji amiodaronom ili litijumom, treba lečiti levotiroksinom.

### ***Hipotireoidizam i hirurgija:***

- Nelečen ili nedovoljno lečen hipotireoidizam nije apsolutna kontraindikacija za koronarnu angioplastiku ili koronarnu bypass hirurgiju.
- U bolesnika sa nelečenim, zapuštenim hipotireoidizmom moguće su urgentne hirurške intervencije. Elektivne operacije treba odložiti do postizanja eumetaboličnog stanja.
- Bolesnici lečeni operativno zbog postojanja diferentovanog tireoidnog kancera, treba da uzimaju supstituciono-supresivnu dozu L-T4. Ta supresivna doza L-T4 održava koncentraciju TSH u krvi na ispod 0,1 mU/L!

### ***Literatura:***

1. Fadejev V.V., Meljničenko G.A.- 2004 – Hipotireoza – 116-141
2. Braverman L.E.: Subclinical hypothyroidism and hypothyroidism in elderly subjects: should they be treated? J.Endocrinol. Invest. 1999; 22 (suppl.): 1-3.
3. Mestman J.H. 1999 Diagnosis and management of maternal and fetal thyroid disorders. Curr Opin Obstet Gynecol. 11: 167-175.
4. Toft A.N. Increased Levothyroxine Requirements in Pregnancy – Why, When and How Much? N Engl. J Med 351; 3 July 15, 2004
5. Mandel S.J., Brent G.A., Larsen P.R.: Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease. Ann Intern Med. 1993; 119: 492-502.
6. Singh N., Hershman J.M.: Best Practice of medicine. August 2002.