

KOMPLIKACIJE MEDIKAMENTNE TERAPIJE HIPERTIROIDIZMA

Sažetak: Primena medikamentne terapije hipertiroidizma je udružena sa pojavom različitih neželjenih efekata koji se mogu podeleti u blage „major” i teške, potencijalno po život opasne, „major” oblike.

„Minor” neželjeni efekti obuhvataju kožne promene (ubično urtikariju ili makuloznu ospu), artralgijske, gastrointestinalne tegobe, a veoma retko se mogu javiti i promene ukusa i mirisa, glavobolje i sialodinitis.

„Major” neželjeni efekti su: poliartritis, ANCA pozitivni vaskulitis, agranulocitoza (veoma retko i druge hematološke promene kao što su trombocitopenija i aplastična anemija), imunoalergijski hepatitis i holestaza i veoma retko hipoprotrombinemija, pankreatitis i hipoglikemija.

Ključne reči: Hipertiroidizam, antitiroidni medikamenti, neželjeni efekti.

Abstract: Antithyroid drugs are associated with a variety of minor side effects, as well as major-potentially life threatening complications.

„Minor” side effects include cutaneous reactions (usually urticaria or macular rashes) arthralgia and gastrointestinal upset, abnormal sense of taste or smell, headache and sialodinitis.

„Major” side effects are polyarthritis in 1-2%, ANCA positive vasculitis, agranulocytosis in 0,1-0,5% (very rare other hematologic side effects which may include thrombocytopenia and aplastic anaemia), immunoallergic hepatitis in 0,1-0,2%, cholestasis, hypoprotrombinemia and hypoglycemia.

Key words: hyperthyroidism, antithyroid drugs, side effects.

Primena medikamentne terapije hipertiroidizma je udružena sa pojavom različitih neželjenih efekata. Neželjeni efekti Metimazola su dozno zavisni dok u slučaju primene Propiltiouracila nastanak neželjenih efekata je manje jasno zavistan od doze.

Neželjeni efekti se mogu podeliti na „minor” i „major” oblike.

„Minor” ili **blagi** neželjeni efekti se javljaju sa podjednakom zastupljenošću kod oba leka. Obuhvataju kožne promene (obično urtikariju ili makuloznu ospu) koje se javljaju u 4-6%, gastrointestinalne tegobe (1-5%), artralgijske (1-5%) i blage tranzitorne granulocitopenije sa podjednakom zastupljenošću za obe vrste leka. Veoma retko se mogu javiti i promene ukusa i mirisa, sialodinitis i glavobolje. Blage kožne reakcije se mogu rešiti dodavanjem antihistaminika dok se terapija tireosupresivima nastavlja. Alternativno, pacijent se može prevesti sa jednog antitiroidnog leka na drugi. Međutim, ukrštena reakcija može postojati u oko 50%. Nastanak artralgijske, iako spada u „minor” neželjene efekte zahteva hitno ukidanje leka, s obzirom na to da može dovesti do veoma teškog migratornog poliartritisa poznatog kao „antitiroidni artritis sindrom”.

„Major” ili **teški** neželjeni efekti se javljaju u 0,2-0,5% lečenih pacijenata. To su poliartritis, ANCA pozitivni vaskulitis, hepatotoksičnost (imunoalergijski hepatitis i holestaza), agranulocitoza, i veoma retko trombocitopenija, aplastična anemija, hipoprotrombinemija, pankreatitis i hipoglikemija.

Tokom 1993.g. je objavljena moguća udruženost antimijeloperoksidaza antineutrofilnih citoplazmatskih At (MPO-ANCA) sa primenom antitiroidnih lekova.

Mehanizam indukcije autoantitela nije u potpunosti razjašnjen. Moguće je da se antitiroidni lekovi vezuju za mijeloperoksidazu (MPO) i delujući kao hapteni izazivaju produkciju antitela kod posebno osetljivih osoba. Takođe, vezujući se za MPO mogu izazvati konformacione promene koje vode prepoznavanju MPO kao stranog antigena. MPO i vodonik peroksid produkovani od strane neutrofila mogu metabolisati lek što vodi stvaranju reaktivnih intermedijera koji su imunogeni za T ćelije i stimulišu imunski sistem. Postoji mogućnost da antitela na mikrozomne antigene koji se sastoje uglavnom od tiroidne peroksidaze, mogu ukršteno reagovati sa MPO. I pored visoke pozitivnosti

MPO-ANCA kod pacijenata na antitiroidnoj terapiji (uglavnom Propiltiouracilom), mali broj razvije kliničke i laboratorijske manifestacije vaskulitisa.

Spektar kliničkog ispoljavanja antitiroidnim lekovima indukovano ANCA vaskulitisa je različit, najčešće obuhvata: kožne ulceracije, anafilaktoidnu purpuru, artritis, bubrežne lezije – nekrotizirajući glomerulonefritis i simptome od strane gornjih i donjih respiratornih puteva, uključujući sinuzitis i hemoptizije. Dalje lečenje isključuje primenu alternativnog antitiroidnog leka i sprovodi se radikalno lečenje.

Hepatotoksičnost je još jedna teška komplikacija antitiroidne terapije. Javlja se u 0,1-0,2% slučajeva. Generalno, postoje dva tipa medikamentne hepatotoksičnosti i to su direktna toksičnost i idiosinkrazija. Antitiroidni lekovi dovode do lezije jetre po tipu idiosinkrazije. Nastanak lezije je nepredvidiv, odgovor nije dozno zavistan i može nastati bilo kada tokom uzimanja terapije. Ekstrahepatične reakcije hipersenzitivnosti, kao što su osip, groznica, artralgiya, leukocitoza i eozinofilija postoje kod četvrtine pacijenata što zajedno sa tokom bolesti sugerise da se radi o imunološki posredovanim reakcijama. Skorašnji rezultati pokazuju da u većini slučajeva i u idiosinkratskim reakcijama postoji direktna hepatotoksičnost, ali uzrokovana metabolitima češće nego intaktnim lekovima. Lek ili njegov metabolit se vezuju za ćelijsku komponentu domaćina stvarajući haptenu, a imuni odgovor na ovaj neoantigen ima ulogu u patogenezi lezije jetre. Metimazol i Karbimazol izazivaju holestazu dok Propiltiouracil izaziva nekrozu hepatocita. S obzirom na različite mehanizme hepatotoksičnosti u daljem lečenju je moguća primena alternativnog antitiroidnog leka. Dijagnoza se postavlja biopsijom jetre, scintigrafijom Tc 99m i lekovima indukovanim limfocitnim stimulacionim testom, a potvrđuje se normalizacijom hepatograma po ukidanju leka. I pored toga što se radi o teškoj komplikaciji, sa potencijalno fatalnim ishodom, rutinsko praćenje laboratorijskih parametara jetrine funkcije se ne savetuje.

Agranulocitoza je najozbiljnija komplikacija antitiroidne terapije i sveobuhvatna definicija ovog stanja ne postoji. Kriterijumi koji moraju biti ispunjeni za dijagnostikovanje su: 1) apsolutni broj neutrofila manji od 500/mL (nalaz Ne <100/mL odgovara veoma teškoj agranulocitozi) tokom medikamentne terapije ili tokom 7 dana od njenog prekida kod osobe starije od 2 godine života, a koja je ranije imala normalne hematološke parametre; 2) normalan nalaz ostalih krvnih loza (Hb >100g/L, Hct >0.32, Tr >100.000/mL); 3) nalaz aspirata ili biopsije kostne srži koji potvrđuje dijagnozu, ili u nedostatku tog nalaza, potpuna normalizacija broja neutrofila (Ne >1500/mL) tokom 30 dana po isključenju antitiroidnog leka.

Blaga leukopenija može postojati kod hipertiroidnih osoba pre uvođenja lekova (sa normalizacijom tokom terapije), dok se tranzitorna leukopenija na terapiji tionamidima javlja u 1-10% lečenih (Ne do 1500/mL). U oba slučaja radi se o blagim i benignim poremećajima koji ne povećavaju rizik od infekcija i razvoja agranulocitoze.

Agranulocitoza se podjednako javlja u oba pola, može se javiti u svakom životnom dobu, nezavisno od dužine primene leka ili njegove doze. U najvećem broju slučajeva do neutropenije dolazi tokom prvih 90 dana od otpočinjanja terapije. Smatra se da Metimazol i Propiltiouracil izazivaju agranulocitozu sa istom učestalošću (MMI 0.35%, PTU 0.37%).

Iako se zna da je u osnovi nastanka agranulocitoze imunološki fenomen, a ne direktan toksični efekat tionamida, tačan patogenetski mehanizam i dalje ostaje nejasan. Pretpostavlja se da tionamidi uzrokuju agranulocitozu putem više imunoloških procesa. Najviše dokaza ide u prilog postojanja citotoksičnih antitela. Lek kao haptenu indukuje produkciju citotoksičnih antitela. Najverovatnije, neka od produkovanih auto-At blokadom membranskih proteina inhibiraju maturaciju mijeloidnih progenitorskih ćelija, dok uloga aktiviranih patogenih T Ly nije potvrđena. U razvoju agranulocitoze tokom terapije PTU, verovatno značajnu ulogu igraju i istovremeno prisutna lekovima indukovana ANCA. Dokazano je da ciljni antigeni za ANCA (proteinaza 3 i katepsin G) mogu da se ekspimiraju na ćelijskoj površini Ne, nakon čega ANCA ispoljavaju citotoksično dejstvo na Ne, takođe komplementom posredovanim mehanizmom.

Agranulocitoza se javlja iznenada, naglo i obično je komplikovana teškom infekcijom kod inače imunokompetentne osobe. Najčešće kliničke manifestacije su povišena telesna temperatura (92%), bol u grlu (85%) i prolivi. Pored toga mogu se javiti i malaksalost, slabost do prostracije, jeza, drhtavica, oralne ulceracije, muka, povraćanje, dispneja, glavobolja i dizurične tegobe. Najteži slučajevi komplikuju se septičnim šokom. Kod većine bolesnika dolazi do razvoja sistemskog inflamatornog odgovora na infekciju odnosno septičnog stanja, sa pozitivnim nalazom hemokultura u 25-50%.

Najčešći uzročnici bakterijemije su Gram negativne bakterije - *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* i *E. coli*, a ređi su *S. aureus* i *C. albicans*. Smatra se da kod većine bolesnika mukozne ulceracije u orofarinksu predstavljaju inicijalni proboj odbrambenih barijera i ulazno mesto bakterije tokom neutropenije. Terapija podrazumeva primenu antibiotika širokog spektra sa antipseudomonasnom aktivnošću, antimikotike, hiruršku drenažu gnojnih kolekcija i redovnu toaletu usne duplje. Takođe, većina autora danas preporučuje terapiju hematopoeznim faktorima- G-CSF. Njegova primena dovodi do bržeg oporavka broja Ne, kao i skraćenja antibiotske terapije i hospitalizacije. S obzirom na to da je dokazana ukrštena reakcija između Propiltiouracila i Metimazola upotreba alternativnog antitiroidnog leka je kontraindikovana.

U ranijim saopštenjima navodi se mortalitet od 16-19% (septični šok, tiroidna oluja) ali je broj fatalnih ishoda, uvođenjem potentnije antibiotske terapije, tokom poslednje dve decenije redukovan na 5%. Hematološki oporavak (Ne>1500/mL) uobičajeno nastaje unutar 14 dana od ukidanja leka, pri čemu potrebno vreme do oporavka ne pokazuje korelaciju sa apsolutnim brojem Ne na početku agranulocitoze, već sa brojem mijeloidnih prekursora u aspiratu kostne srži .

Rutinsko praćenje granulocita se, ipak, ne savetuje. Uzevši u obzir malu učestalost agranulocitoze, kao i njen najčešće fulminantni razvoj (čak ni provere KS na nedelju dana ne bi otkrile sve slučajeve), smatra se da bi redovne kontrole značajno komplikovale lečenje i povećale njegovu cenu, a bez koristi po pacijenta. Važeće preporuke ograničavaju se na obavezu lekara da informiše bolesnika i da mu naloži da se u slučaju pojave bola u guši, ulceracija u usnoj duplji ili povišene temperature odmah prijavi radi detaljnijeg ispitivanja. U tim okolnostima je obavezan kompletan pregled krvne slike sa leukocitarnom formulom, a zatim se, zavisno od rezultata, tionamidi isključuju ako je apsolutni broj Ne manji od 1000/mL, odnosno terapija se uz strogi nadzor može nastaviti ako je broj Ne 1000-1500/mL. Preporučuje se određivanje krvne slike sa Le formulom inicijalno, pre započinjanja terapije, dok je poseban oprez potreban u tumačenju broja leukocita bez diferencijalne formule, jer iako retko, u svega 0.36% agranulocitoza može postojati i bez leukopenije .

Šest decenija od njihovog uvođenja, antitiroidni lekovi predstavljaju najvažniji način lečenja hipertiroidizma. Veoma su efikasni, lako se koriste i dobro podnose. Uz adekvatnu informisanost o farmakologiji ovih lekova svih doktora koji ih prepisuju navedene komplikacije bi bilo moguće prepoznati i lečiti i na taj način antitiroidnu terapiju učiniti bezbednijom.

Literatura

1. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 2005; 352: 905-917.
2. Ginsberg J. Diagnosis and management of Graves' disease. *CMAJ* 2003; 168 (5), 575-585.
3. Abraham P, Avenell A, Park CM, Watson WA, Bevan JS. A systematic review of drug therapy for Graves' hyperthyroidism. *European Journal of Endocrinology* 2005; 153: 489-498.
4. Gao Y, Zhao MH, Guo XH, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) associated vasculitis induced by antithyroid agents. *Endocrinol Res* 2004; 30:295-13.
5. De Castro JJ, Nobre EL, Giarcia e Costa J, Gavao-Tales A. Asymptomatic hepatitis induced by Propylthiouracil. *Acta Med Port* 20012; 14: 523-527.
6. Van der Klauw MM, Goudsmit R, Halie RH, Van't Veer MB, Herings MC, Wilson HP, Stricker BH. A Population-Based Case-Cohort Study of Drug-Associated Agranulocytosis. *Arch Intern Med.* 1999; 159: 369-374.
7. Pearce SH. Spontaneous reporting of adverse reactions to carbimazole and propylthiouracil in the UK. *Clinical Endocrinology* 2004; 61 (5), 589-594.
8. Akamizu T, Ozaki S, Hiratani H, et al. Drug-induced neutropenia associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA): possible involvement of complement in granulocyte cytotoxicity. *Clin Exp Immunol* 2002; 127: 92-98.
9. Sheng WH, Hung CC, Chen YC, et al. Antithyroid-drug-induced agranulocytosis complicated by life-threatening infections. *QJM* 1999; 92: 455-461.
10. 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.
11. Murakami Y, Sasaki I, Hiraiwa T. Et al. Serum concentrations of Granulocyte Colony –Stimulating factor (G-CSF) in antithyroid drug-induced agranulocytosis. *Endocrine Journal* 2004, 51 (6), 579-585.

* **Biljana Beleslin**, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma KCS, Dr
Subotića 13, Beograd, e-mail: biljana_beleslin@yahoo.com