

SAVREMENI KONCEPT DIJAGNOSTIKE I LEČENJA HIPOTIREOZE ODRASLIH OSOBA

Sažetak: U pregledu literature razmatraju se savremene tendencije u dijagnostici i lečenju najrasprostranjenije bolesti endokrinog sistema – hipotireoze. Danas je dijagnostika hipotireoze jednostavna – dovoljno je odrediti nivo TSH u serumu. Odsutstvo kliničkih specifičnih karakteristika hipotireoze kao i bilo kakvih drugih simptoma dalo je mogućnost mnogim istraživačima da predlože skrining hipotireoze u odraslih osoba. Ipak se i dalje porede troškovi i korist takvog skrininga. Takođe, nije do kraja rešen problem subkliničke hipotireoze (povećan nivo TSH pri normalnim koncentracijama tireoidnih hormona): za sada su trudnice i žene koje planiraju trudnoću jedina kategorija osoba kojima se preporučuje supstituciona terapija. Što se tiče ostalih kategorija bolesnika supstituciona terapija subkliničke hipotireoze se i dalje razmatra. Još jedna tema o kojoj se aktivno diskutuje je nivo TSH, na kome se i bazira dijagnostika hipotireoze. Niz autora navodi ozbiljne argumente u korist mišljenja da gornja granica opsega normalnih vrednosti TSH mora biti snižena sa 4.0 IU/L na 2.0 IU/L. Podaci se baziraju prema rezultatima epidemioloških istraživanja i teško se mogu koristiti u kliničkoj praksi. U poslednje vreme su se ponovo pojavili radovi koji porede efikasnost supstitucione monoterapije s L-T4 i kombinovane terapije L-T4 + L-T3. Dobijeni rezultati su vrlo sporni. Posebno se razmatra problem jatrogene hipotireoze, koju mnogi smatraju najboljim i optimalnim rešenjem u lečenju Gravesove bolesti i karcinoma štitaste žlezde.

Ključne reči: hipotireoza, TSH, lečenje.

Valentin V. Fadejev, Professor of Clinical Endocrinology, Department of Endocrinology Moscow Medical Academy, Malaja Trubezkaja, 8, str. 2, 119992 Moscow, Russia
e-mail: walfad@nccom.ru

O aktuelnosti problema hipotireoze u kliničkoj praksi lekara raznih specijalnosti nije potrebno govoriti. Hipotireoza je jedna od najčešćih oboljenja endokrinog sistema. Na osnovu pojedinih epidemioloških ispitivanja u određenim grupama stanovništva rasprostranjenost subkliničke hipotireoze dostiže 10-12% [Canaris G.J., 2000]. U poslednjih deset godina pojavilo se nekoliko radova posvećenih problemu hipotireoze koji su umnogome promenili naše viđenje patologije štitaste žlezde. To je najpre povezano sa uvođenjem u kliničku praksu savremenih preparata tireoidnih hormona. Na bazi relativno lakog korišćenja ovih preparata, hipotireoza u suštini za bolesnika ne predstavlja bolest, već način života koji ne podrazumeva nikakva specijalna ograničenja. Na taj način hipotireoza je prema savremenim normama prestala da bude komplikacija hirurškog lečenja Gravesove bolesti ili lečenja pomoću radioaktivnog joda – ¹³¹I, i postala cilj tih procesa. Hipotireoza je indikaciju za primenu preparata tireoidnih hormona. Bez hipotireoze prepisivanje ovih preparata je ili alternativno ili se ne priznaje od strane svih istraživača kao izbor lečenja.

Dijagnostika i skrining hipotireoze

Dijagnostika hipotireoze je jednostavna, konkretna i dostupna. Ona podrazumeva određivanje nivoa TSH i T4 u serumu. U slučaju kada je izmeren visok nivo TSH radi se o subkliničkoj hipotireozii, a u slučaju povećanog TSH i sniženog T4 – o manifestnoj hipotireozii. Znatno je veći problem određivanje pokazatelja neophodnih za vršenje tog ispitivanja, jer kako je dobro poznato, klinička slika hipotireoze je krajnje nespecifična: čak i „očigledni simptomi” ne moraju biti potvrđeni pri hormonalnim ispitivanjima; osim toga, očigledna hipotireoza koju prati značajno povećanje nivoa TSH ponekad protiče bez simptoma. Ako govorimo o subkliničkoj hipotireozii, u većine bolesnika ona protiče bez vidljivih pokazatelja koji

pomažu u otkrivanju oboljenja. Uporedivši date činjenice s podacima niza prospektivnih istraživanja po kojima i subklinička hipotireoza može imati ozbiljne posledice nameće se pitanje smisla šireg korišćenja hormonalnog ispitivanja osoba koja nemaju tegobe, odnosno sprovođenja skrininga hipotireoze u odraslih. Ove konstatacije su u skladu s preporukama Američke tireoidološke asocijacije koje su 2000. godine imale veliki odjek. U poslednjoj studiji preporučuje se ispitivanje nivoa TSH u osoba starijih od 35 godina sa intervalom između određivanja od 5 godina [Ladenson P., 2000]. Ako pogledamo te preporuke, neophodnost određivanja TSH se opravdava činjenicom da ono odgovara opštim kriterijumima koji i čine smisao populacionog skrininga:

1. Učestalost raznih poremećaja funkcije štitaste žlezde je velika.
2. Očigledna hipotireoza i tireotoksikoza izazivaju neprijatne posledice po zdravlje. Osim toga, subklinička hipotireoza može progredirati do manifestne, naročito u bolesnika s cirkulišućim antitelima štitaste žlezde. Subklinička hipotireoza može biti praćena hiperholesterolemijom, pogotovo u slučajevima kada je nivo TSH viši od 10 IU/L; u jednog dela bolesnika subklinička hipotireoza je praćena nizom povratnih simptoma uključujući i kognitivne poremećaje. Subklinička tireotoksikoza u starijih je praćena povećanim rizikom od fibrilacije predkomora i smanjenja mineralne gustine kostiju, pogotovo u žena u menopauzi.
3. Određivanje nivoa TSH je precizan, dostupan, siguran i jeftin test za dijagnostikovanje raznih poremećaja funkcije štitaste žlezde.
4. Postoje efikasne metode lečenja hipotireoze i tireotoksikoze.

U radu Danese i sar. (2000) izučavana je ekonomska efikasnost skrininga hipotireoze u odraslih uzimajući u obzir cenu ispitivanja i ekonomsku povoljnost ranog prepisivanja L-T4. Istraživan je pokazatelj vrednosti QALY – godina spašenog života izmeren prema kvalitetu (Quality Adjusted Life Years – godine života s očuvanim kvalitetom). Zaključeno je da odnos troškovi – efikasnost određivanja nivoa TSH uz pomoć skrininga svih osoba starijih od 35 godina jednak \$9.223 za QALY u žena i \$22.595 u muškaraca. Taj pokazatelj je optimalan za starije žene (<\$5.000 za QALY). Navedeni odnos troškova i efikasnosti ne razlikuje se bitno od standardnih, u kliničkoj medicini prihvaćenih procedura ispitivanja.

Grupu stanovništva o kojoj se najčešće govori pri raspravi o smislu skrininga hipotireoze su žene u uzrastu od 35-50 godina. Ispitivanje muškaraca bilo koje uzrastne grupe se retko razmatra i pri tom se uvek napominje manja efikasnost takvog ispitivanja. Podrazumeva se ispitivanje uz pomoć skrininga hipotireoze bez bilo kakvih kliničkih pokazatelja i faktora rizika – u takvom slučaju značaj određivanja nivoa TSH je očigledan.

Treba napomenuti da kada se skrining na hipotireozu u odraslih još uvek ne primenjuje tako često, određivanje nivoa TSH je jedan od najčešćih hormonalnih ispitivanja. Prema podacima tržišta pribora za određivanje nivoa TSH u Velikoj Britaniji sa oko 60 miliona stanovnika se izvrši se oko 10 miliona analiza godišnje (O'Reilly D., 2000).

Normativi nivoa TSH: da li su potrebne izmene?

Kako je već rečeno, određivanje nivoa TSH je najosetljiviji test za procenu funkcije štitaste žlezde i kvaliteta lečenja primarne hipotireoze. U opštoj populaciji frekventnost različitih koncentracija TSH u krvi se karakteriše kao normalno: u 70 – 80% osoba nivo TSH je između 0.3 i 2 IU/L, pri tom u 97% on čini manje od 5.0 IU/L (Baloch Z., 2003). Ako se iz opšte selekcije stanovništva izuzmu osobe s povećanim nivoima antitela na tireoidne antigene, ispostavlja se da u 95% selekcije nivo TSH nije veći od 2.5-3.0 IU/L (Hollowell J.G., 2002; Baloch Z., 2003).

Poslednjih nekoliko godina u literaturi se raspravlja o tome da upravo taj opseg najbolje odražava populacione norme nivoa TSH i da na osnovu njega treba graditi dijagnostiku poremećaja funkcije štitaste žlezde. Ovi podaci su dobijeni iz epidemioloških ispitivanja koja nisu podrazumevala kliničke procedure. Ta ispitivanja, pogotovo NHANES-III (Hollowell J.G., 2002), jednostavno opisuju frekventnost različitog

nivoa TSH u populacije i otkrivaju da je visoko-normalni nivo TSH zaista čest u osoba s povećanim nivoima antitela na tireoidne antigene.

Ovo pitanje se aktivno razmatra posle objavljivanja uputstva za laboratorijsku dijagnostiku Nacionalne akademije za kliničku biohemiju SAD (Baloch Z., 2003), koje je štampano posle publikacije Hollowell J.G. i sar. u kom se predlaže korišćenje novog normativa za nivo TSH. Želimo da naglasimo da je izdavač ovog uputstva udruženje kliničkih biohemičara, a ne endokrinologa, ali je ono bilo usaglašeno s Evropskom, Americkom, Britanskom i drugim tireoidnim asocijacijama.

Na simpozijumu održanom u Berlinu 2004. godine posvećenom bolestima štitaste žlezde i nastanku kardiovaskularnih bolesti, između ostalih objavljen je izveštaj predsednika Evropske tireoidne asocijacije (W. Wiersinga) u kojem se navode argumenti protiv uvođenja novih normativa u kliničku praksu. Sledi izvod iz izvestaja:

„Uz pomoć normativa raznih laboratorijskih pokazatelja teško je povući granicu između normalnog i patološkog, a u kliničkoj medicini između zdravlja i bolesti. Pošto između nivoa TSH i FT4 postoji log-linijska zavisnost, nivo TSH je najosetljiviji marker za najmanji deficit ili višak tireoidnih hormona. Individualne razlike nivoa TSH su mnogo manje nego njegove međuindividualne varijacije koje i određuju pokazatelje učestalosti različitih nivoa TSH u opštoj populaciji. Drugim rečima, nivo TSH od 3.5 IU/L za neku osobu je normalan, a za drugu lako povećan. Taj problem se teško rešava, a jos je manje moguće odrediti individualne osobenosti međusobnog odnosa u sistemu hipotalamus-hipofiza-štitasta žlezda i tako odrediti individualni nivo TSH. Razlike u nivoima TSH objašnjavaju činjenicu zašto se u nekih bolesnika sa subkliničkom hipotireozom definišu razni poremećaji svojstveni deficitu tireoidnih hormona, a u drugih ne. Preporuke Nacionalne akademije za kliničku biohemiju SAD predlažu sužavanje normativa za nivo TSH od 0.4 – 2.5 IU/L. Kao argument za to koristi se istraživanje NHANES-III koje je pokazalo da se nivo TSH između 2.5 – 5.0 IU/L definiše samo u 5% populacije. Pri tom se pretpostavlja da to može biti uslovljeno uključivanjem u referentnu selekciju osoba s okultnim autoimunim tireopatijama bez cirkulišućih antitela štitaste žlezde. Argumenti koji se navode za snizavanje gornje granice opsega nivoa TSH do 2.5 IU/L su:

a) rizik pojave hipotireoze u budućnosti značajno raste u populacije sa nivoom TSH od 2 IU/L (Vikgemesko istrazvivanje);

b) u osoba sa nivoom TSH od 2 – 4 IU/L postoji poremećaj endotelno-zavisne vazodilatacije, u poređenju sa licima sa TSH u intervalu između 0.4 – 2 IU/L;

Argumenti protiv izmene postojećeg normativa nivoa TSH:

a) nepostojanje preciznih dokaza da primena tiroksina u bolesnika s nivoom TSH od 2.5 – 4.0 ima prednosti s aspekta dugoročne prognoze, naročito u smanjenju smrtnosti od kardio-vaskularnih bolesti;

b) uključivanje 5% populacije koja nema tegobe će izazvati troškove i psihosocijalne probleme.

Teoretski, rešenje problema, u budućnosti, može poslužiti za definisanje rizika od pojave različitih komplikacija (osteoporoze, kardiovaskularnih oboljenja, depresije) za različite intervale nivoa TSH. Kao rezultat toga, odluka o uvođenju supstitucione terapije će se donositi ne samo na osnovu nivoa TSH, već i na osnovu dodatnih faktora, kao što su pol, uzrast, pušenje, hipertenzija, nivo holesterola, dijabetes. Analogan pristup se danas koristi pri donošenju odluke o lečenju hipertenzije i dislipidemije. Do trenutka kada budu dobijeni rezultati istraživanja koji definišu rizik za različite nivoe TSH, preporučuju se postojeći normativi, tj. 0.4 – 4.0 IU/L.”

Značajno povećanje učestalosti pojave hipotireoze do koga može doći zbog snižavanja gornje granice normalnog opsega TSH pokazuje nedavno sprovedeno istraživanje Fatourechi V. i sar. (2003). Oni su analizirali sva istraživanja funkcije štitaste žlezde obavljena 2001. godine u klinici Mejo u Ročesteru (SAD). Bilo je izvršeno 109.618 ispitivanja nivoa TSH u 94.429 bolesnika. Posle zanemarivanja 3.5% bolesnika za koje nisu postojale neophodne informacije i (75882 bolesnika) izvršena je analiza učestalosti hipotireoze uzimajući u obzir dva gornja normativa nivoa TSH: 3.0 IU/L i 5.0 IU/L. Dobijeni podaci su navedeni u tabeli.

Tabela. Uticaj izmene gornjeg normativa nivoa TSH sa 5 IU/L na 3 IU/L [Fatourechi V., 2003].

TSH, IU/L	Frekventnost povećanja nivoa TSH, %						Svega n = 75882
	Muskarci			Žene			
	< 50 god (n = 9597)	50 – 70 god (n = 15573)	> 70 god (n = 10287)	< 50 god (n = 15579)	50 – 70 god (n = 15183)	> 70 god (n = 9663)	
> 5,0	2,9	3,4	6,5	3,2	5,4	7,7	4,6
> 3,0	14,1	16,6	24,7	15,3	22,8	29,2	20,0

Kako sledi iz podataka datih u tabeli, učestalost povećanih nivoa TSH, odnosno dijagnoza hipotireoze, pri snižavanju gornje granice opsega TSH se povećava sa 4.6% na 20%.

Supstituciona terapija

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. Ovi preparati u kojima je bilo nemoguće dozirati sadržaj tireoidnih hormona, nisu dovodili do stabilnog eumetabolizma i sam proces davanja ovih preparata bio je praćen brojnim teškoćama. Savremeni, precizno dozirani sintetički preparati L-T4 se po strukturi ne razlikuju od čovečjeg tiroksina i daju mogućnost lakog i efikasnog održavanja stabilnog eumetabolizma uzimanjem samo jedne doze dnevno. U poređenju s nizom drugih oboljenja endokrinog sistema za koja je neophodna hronična supstituciona terapija (diabetes mellitus tip 1, insuficijencija nadbubrežnih žlezda, deficit hormona rasta, hipoparatiroidizam i dr.), primena tiroksina u lečenju hipotireoze se smatra „zlatnim standardom”. Za to postoji nekoliko razloga:

1. Jednostavnost dijagnostikovanja hipotireoze (najčešće je dovoljno samo određivanje nivoa TSH);
2. Jedina funkcija štitaste žlezde je produkcija tireoidnih hormona;
3. Dnevni ritam sekrecije tireoidnih hormona ne postoji (varijacije iz dana u dan su manje od 15%), zbog čega svakodnevno uzimanje preparata L-T4 zamenjuje njihovu endogenu produkciju;
4. Stabilnost potrebe za tireoidnim hormonima (retke su situacije koje zahtevaju promenu izabrane doze L-T4: izražena dinamika promene telesne mase, trudnoća, uzimanje drugih lekova);
5. Visoka dostupnost L-T4 pri peroralnom davanju;
6. Dugotrajan period poluživota L-T4 u cirkulaciji (oko 7 dana);
7. Postojanje preciznog kriterijuma (nivo TSH), koji potpuno odražava kvalitet kompenzovanosti hipotireoze tokom dužeg vremenskog perioda (oko 2-3 meseca);
8. Relativno niska cena leka;
9. Kvalitet života dobro lečenih bolesnika sa hipotireozom se malo razlikuje od kvaliteta života zdravih.

Poslednji stav je potvrđen višegodišnjom kliničkom praksom, i dugotrajnim prospektivnim istraživanjima. Takvo je i populaciono istraživanje koje je objavio Peterson K. sa sar. koje je trajalo 12 godina u koje su bile uključene 1462 žene srednjeg životnog doba, među kojima je njih 29 u trajanju od jedne do dvadeset osam godina dobijalo supstitucionu terapiju tiroksinom zbog hipotireoze. U istraživanju je uz pomoć ankete procenjivana mogućnost pojave infarkta miokarda, šećerne bolesti, cerebrovaskularnog insulta, malignih bolesti i smrti iz bilo kog razloga, a takođe je ispitivan kvalitet života. Dokazano je da se dužina i kvalitet života i stepen rizika razvoja osnovnih oboljenja koja definišu ovi pokazatelji nisu razlikovali u žena s hipotireozom koje su dobijale terapiju L-T4 od kontrolne grupe (n = 968).

Ako se hipotireoza ranije smatrala komplikacijom lečenja Gravesove bolesti, sada većina istraživaca smatra hipotireozu ciljem lečenja, jer je rizik koji nosi recidiv tireotoksikoze neuporediv s rizicima svakodnevnog uzimanja L-T4. Ovi podaci ukazuju na mogućnost uvođenja algoritma u lečenju diferentovanog karcinoma štitaste žlezde kada se u celosti uklanja tireoidno tkivo.

Važni podaci su dobijeni od istraživanja koje je sproveo P. Saravanan u Velikoj Britaniji. U istraživanje je uključen 161 bolesnik koji su najmanje četiri meseca primali L-T4. U regionu u kojem je

vršeno istraživanje ima 63.000 stanovnika; L-T4 je primalo njih 1.5%, u kontrolnu grupu po principu parova su bila izdvojena lica analogna po polu i uzrastu. Svim učesnicima istraživanja (1.922 osobe) je upućen upitnik (skraćena verzija „Ankete opšteg stanja zdravlja”, General Health Questionnaire – GHQ-12) pomoću kojeg su otkrivene minimalne psihičke promene, i 12 pitanja specijalne „Tireoidoloske ankete” (Thyroid symptom questionnaire – TSQ). Podaci o poslednjem izmerenom nivou TSH u bolesnika dobijeni iz laboratorija u kojima su bolesnici najčešće testirani. Ispostavilo se da je po GHQ skali srednja vrednost u bolesnika koji su primali L-T4 – 12.1, u grupi bolesnika s kompenzovanom hipotireozom – takođe 12.1, a u kontrolnoj grupi – 11.4 ($p = 0.03$ i 0.01 u poređenju s kontrolnom grupom) što ukazuje na lošije rezultate u bolesnika koji su primali L-T4. Na sličan način, prema podacima dobijenim testiranjem uz pomoc TSQ u bolesnika koji su primali L-T4 su dobijeni najlošiji rezultati (12.6; 12.8 i 11.5, $p < 0.001$). Autori zaključuju da je u bolesnika koji su primali supstitucionu terapiju L-T4, čak i kada je postizana potpuna kompenzacija hipotireoze, pokazatelj opšteg zdravstvenog stanja niži nego u zdravih osoba. Analizirajući ovo istraživanje moguće je navesti nekoliko objašnjenja ovakvih rezultata. Prvo, u grupu bolesnika koji su primali L-T4 su mogli biti uključene osobe bez hipotireoze, jer autori ne navode to u tekstu. U osoba bez hipotireoze primanje L-T4 može dovesti do sniženja kvaliteta života, ali to ne znači vezu sa smanjenom funkcijom štitaste žlezde. Drugo, uzimajući u obzir visoku učestalost hipotireoze, u kontrolnu grupu za koju se ne pominje određivanje nivoa TSH, su mogla ući i bolesnici sa hipotireozom. Treba napomenuti da je popunjene ankete poslalo 62% bolesnika koji primaju L-T4. Može se pretpostaviti da su to radili bolesnici nezadovoljni svojim stanjem i činjenicom da mora da uzimaju L-T4. U 10.6% slučajeva radilo se o hipotireozu koja se pojavila posle operacije, u 17.7% – posle primene ¹³¹I, a u 0.1% slučajeva – posle korišćenja oba načina lečenja. U izvesnom broju bolesnika hipotireozu se javila posle hipertireoze. Istraživanje R. Saravan i sar. potvrđuje da supstitucionu terapiju hipotireoze nije dostigla ideal, iako se kvalitet života lečenih bolesnika ne razlikuje od kvaliteta života zdravih osoba. Zbog navedenog buduća istraživanja ovog problema su veoma aktuelna. Značajan uticaj na smanjenje kvaliteta života bolesnika sa hipotireozom, adekvatno kompenzovanih, imaju socijalni faktori, pre svega opšti nivo medicinske pomoći koji je u stanju da smanji kvalitet života i zdravih ljudi, a takođe nivo kulture bolesnika koji značajno utiče na odnos bolesti. Teško je odrediti šta smanjuje kvalitet života bolesnika – nesavršena supstitucionu terapija ili poimanje činjenice o neophodnosti stalnog uzimanja lekova.

U skladu s navedenim značajni su podaci o tome koliko ozbiljno bolesnici s hipotireozom primenjuju uputstva za korišćenje L-T4. U populacionom istraživanju Parle J.V. i sar. izučavana je baza podataka o bolesnicima odabrane oblasti u Velikoj Britaniji. Od 18.944 registrovanih, 146 (0.8%) su dobijali L-T4; od tog broja 134 zbog primarne hipotireoze, 97 se odazvalo pozivu i proverili nivo TSH. Nađeno je da odstupanja od normale ima 48% obolelih, pri tom u 27% bolesnika nađen je povećan nivo TSH, a u 21% smanjen. Dokazano je da je nivo TSH direktno zavisio od doze L-T4 prepisane bolesniku. Tako je nivo TSH bio viši od normale u 47% bolesnika kojima je prepisano manje od 100 µg L-T4 dnevno, a niži u 24% bolesnika. Prema podacima istraživanja iz Kolorada, od 1.525 bolesnika u 17.6% onih koji su primali L-T4 radilo se o subkliničkoj hipotireozu, u 0.7% bolesnika, bez obzira da li su primali ili ne L-T4, radilo se o manifestnoj hipotireozu (Canaris G.J.).

Principi supstitucionu terapije hipotireoze su poznati i o njima se detaljno govori u nizu uputstava. Ona su sumirana u međunarodnom uputstvu za laboratorijsku dijagnostiku oboljenja štitaste žlezde (Baloch Z.):

1. Za supstitucionu terapiju preporučuju se preparati L-T4.
2. Eutireoza u odraslih se najčešće postiže dozom L-T4 od 1.6 µg/kg telesne mase dnevno. U dece je potreba za tiroksinom veća i dostiže 4 µg/kg dnevno. Početna doza preparata i vreme dostizanja pune doze leka određuje se individualno u zavisnosti od uzrasta, telesne mase i postojanja drugih bolesti.
3. Potreba za tiroksinom se sa uzrastom smanjuje. Stare osobe mogu primiti manje od 1 µg/kg L-T4 na dan.
4. Potreba za tiroksinom se povećava u trudnoći. Procena funkcije štitaste žlezde u trudnica koja podrazumeva ispitivanje nivoa TSH i FT4, treba da se vrši na tri meseca. Doza L-T4 mora obezbeđivati održavanje normalnog nivoa oba hormona.

5. U žena u menopauzi koje imaju hipotireozu i kojima je propisana supstituciona terapija estrogenima doza tiroksina se povećava radi održavanja normalnog nivoa TSH.

6. Cilj supstitucione terapije primarne hipotireoze je odavanje nivoa TSH u granicama od 0.5 – 1.5 IU/L. Prema ne sasvim jasnim razlozima, bolesnici sa Gravesovom bolesti osećaju se bolje kada im se daje veća doza L-T4 koja daje nivo TSH od 0.1 – 0.5 IU/L.

7. Cilj supstitucione terapije sekundarne hipotireoze je održavanje nivoa T4 na nivou gornje trećine normalnih vrednosti ovog pokazatelja.

8. Nivo TSH se sporo menja posle promene doze L-T4; taj nivo se ispituje kroz 6 – 8 nedelja posle promene.

9. Tipičan primer postepenog dostizanja pune doze L-T4 je povećanje za 25 µg svakih 6 – 8 nedelja; adekvatna doza dovodi do stalnog održavanja nivoa TSH u intervalu od 0.5 – 1.5 IU/L.

10. Bolesnicima koji primaju L-T4 se preporučuje da svake godine proveravaju nivo TSH. Na nivo TSH ne utiče vreme uzimanja uzorka krvi niti interval posle uzimanja L-T4. Ako se za procenu adekvatnosti terapije osim ovoga koristi i određivanje nivoa FT4, ujutru pre uzimanja uzorka krvi ne treba uzimati lek, jer je u sledećih 9 sati nivo T4 u krvi povećan (za 15-20%).

11. Najbolje je L-T4 uzimati našte, u isto vreme i najmanje 4 sata do ili posle primene drugih preparata ili vitamina.

12. Uzimanje drugih lekova kao što su holestiramin, soli gvožđa, belančevine od soje, sukralfat i antacidi koji sadrže aluminijumhidrokside smanjuju nivo apsorpcije L-T4 i mogu dovesti do potrebe povećanja doze L-T4.

13. Ako bolesnici primaju rifampicin i antikonvulzante koji utiču na promenu metabolizma hormona može doći do povećanja doze L-T4.

Procena adekvatnosti supstitucione terapije

Cilj lečenja hipotireoze je održavanje nivoa tireoidnih hormona u organizmu na nivou koji zadovoljava fiziološke potrebe. Tireotropociti adenohipofize su jedine ćelije u kojih se reakcija na nivo tireoidnih hormona u organizmu može izmeriti objektivno. Navedena uputstva predlažu u davanje doze L-T4 koja će ne samo održavati nivo TSH u okvirima normale već u granicama od 0.5-1.5 IU/L. Razmatranje ovog pitanja proističe iz kliničke prakse. Očigledno je da nivo TSH može da ostaje u granicama normale pri uzimanju različitih doza L-T4. Kojoj dozi L-T4 dati prednost, ako nivo TSH ostaje normalan i pri uzimanju 100 µg i pri uzimanju 125 µg dnevno? Od velike je važnosti preporuka da TSH treba držati na što nižem nivou. Ova preporuka se bazira na činjenici da je u većine osoba normalan nivo TSH u granicama 0.5-1.5 IU/L. Kako je pokazalo Vikgemesko istraživanje, nivo TSH veći od 2 IU/L je povezan s rizikom razvoja hipotireoze u osoba s antitelima na tireoidne antigene (Vanderpump M.P.).

Kombinovana terapija preparatima L-T4 i L-T3

U poslednje vreme je ponovo poraslo interesovanje za primenu kombinovanih preparata L-T4 i L-T3 čemu su prethodila klinička i eksperimentalna istraživanja. U radu Bunevičiusa i sar. proučavan je uticaj monoterapije L-T4 i kombinovane terapije L-T4 i L-T3 na lipidni spektar i psihoemocionalni status u 33 bolesnika s primarnom hipotireozom. Oboleli su bili podeljeni u 2 grupe: bolesnici prve grupe su dobijali u toku od 5 nedelja L-T4, a zatim u toku sledećih 5 nedelja kombinaciju L-T4 i L-T3 (pri prelasku terapije na kombinovanu, smanjena je doza L-T4 za 50 µg i dodato 12.5 µg L-T3), bolesnici druge grupe su prvo dobijali L-T4 + L-T3, a posle toga samo L-T4. Ocena kognitivnih funkcija i raspoloženja je pokazala da su od 17 izvršenih testova u njih 6 rezultati bili bolji u bolesnika koji su koristili kombinovanu terapiju. Takođe, pri sprovođenju 15 vizuelnih testova ocene raspoloženja i psiholoških pokazatelja, rezultati 10 testova su bili bolji pri lečenju kombinovanim preparatima. Pokazatelji lipidnog profila i rezultati neurofizioloških testova su bili slični u obe grupe lečenih. Prema rezultatima istraživanja, autori zaključuju da je kvalitet života bolji u bolesnika koji su lečeni kombinovanom terapijom nego u bolesnika

lečenih monoterapijom. Izvoditi zaključke o prednostima i nedostacima kombinovane terapije danas je rano. U budućnosti će biti određena grupa bolesnika kojima se preporučuje supstituciona terapija L-T4 + L-T3. Očigledno je da među njima neće biti starijih bolesnika u kojih je prvi put dijagnostifikovana hipotireoza.

Jatrogena hipotireoza

Trećina primarne hipotireoze je jatrogena hipotireoza koja nastaje posle hirurških intervencija na štitastoj žlezdi ili posle lečenja radioaktivnim jodom.

Mnogobrojna istraživanja koja su se bavila bolesnicima koji su imali operaciju štitaste žlezde, dokazala su da je pojava hipotireoze posle operacije uslovljena obimom hirurške intervencije. Ako se govori o svetskim tendencijama lečenja toksične strume, treba primetiti da se hirurška intervencija sve ređe koristi, sem u zemljama u kojima takva intervencija tradicionalno dominira kao metod lečenja. Osnovni metod lečenja u poslednjih nekoliko decenija je terapija pomoću radioaktivnog joda. Vodeći motiv plenarnog izveštaja posvećenog hirurškom lečenju Gravesove bolesti urađenom na skupu Evropske Tireoidološke Asocijacije 2002. godine glasi: „Ne treba zaboraviti ni metodu lečenja obolelih Gravesove bolesti kao što je hirurško odstranjivanje štitaste žlezde čije korišćenje u nekim slučajevima može biti opravdano.” Zanimljiv je stav Palit T.K. i sar.: „Radovi poslednjih godina koji se bave hirurškim lečenjem obolelih od Gravesove bolesti teško mogu poslužiti kao istinsko stanje stvari, jer zbog retkog korišćenja ovog načina lečenja oni uzimaju u obzir suviše mali statistički uzorak.”

Treba istaći da je morbus Graves sistemsko autoimuno oboljenje koje nastaje kao posledica stvaranja antitela na receptor tireotropnog hormona (AT-pTSH). Zato, ni hirurško lečenje, ni terapija radioaktivnim jodom nisu kauzalne terapije i nisu usmerene na primarno oboljenje, već podrazumevaju odstranjivanje hiperaktivne štitaste žlezde, što ne utiče na tok autoimunog procesa. Do momenta kada je otkrivena patogeneza morbus Graves-a hirurško lečenje ove bolesti je izgledala ovako: u bolesnika sa tireotoksikozom je otkriveno povećanje štitaste žlezde i radi normalizacije nivoa tireoidnih hormona bilo je potrebno da se odstrani deo organa. Najčešća operacija je bila subtotalna resekcija štitaste žlezde. Kasnije je postalo očigledno da u Gravesovoj bolesti, ostavljanje dela štitaste žlezde u stvari znači ostavljanje u organizmu mete za stimulišuća antitela što dovodi do recidiva tireotoksikoze. Pošto odstranjivanje dela štitaste žlezde ne utiče na dalji razvoj autoimunog procesa postoje dva rezultata hirurškog lečenja Gravesove bolesti koji se mogu prognozirati:

1. U slučaju kada u bolesnika ostaje veliki tireoidni ostatak delovanjem stimulativnih antitela razvija se recidiv tireotoksikoze; u ovom slučaju tradicionalno se koristi termin recidiv, mada je u suštini reč o produžetku bolesti;
2. Ako se odstrani cela štitasta žlezda ili njen veći deo u bolesnika nastaje hipotireoza

U nizu slučajeva delimičnog odstranjenja štitaste žlezde iz nedovoljno jasnih razloga u bolesnika se pojavljuje remisija bolesti. Razlozi tog procesa nisu sasvim jasni, jer u Gravesovoj bolesti i drugim autoimunim bolestima remisija može biti samo imunološka, a imunološki mehanizam remisije posle odstranjenja dela štitaste žlezde je zaista nejasan. Takav rezultat operativnog lečenja iako redak nemoguće je prognozirati u pojedinačnih bolesnika. Zbog toga je jedini način koji je adekvatan i može se prognozirati je odstranjivanje cele štitaste žlezde što onemogućava recidiv tireotoksikoze. Takav prilaz lečenju Gravesove bolesti je postao moguć tek posle uvođenja u kliničku praksu savremenih preparata L-T4 i kada su razrađeni principi lečenja hipotireoze koji su detaljno opisani. Saglasno stavovima iz literature u većini inostranih klinika se sve više kao alternativna operacija primenjuje tireoidektomija ili subtotalna resekcija štitaste žlezde. Ako se takva vrsta operacije vrši u pecijalizovanim institucijama rizik od pojave komplikacija je neznatno veći nego u subtotalne resekcije. Tako su Barakate M.S. i sar. sprovedli retrospektivno istraživanje u koje je bilo uključeno 1.246 bolesnika sa Gravesovom bolesti koji su bili operisani u intervalu između 1957. i 2000. godine. U tom periodu u 1.246 bolesnika je urađena subtotalna resekcija štitaste žlezde, a u 119 – tireoidektomija. Prilikom analize dugoročnih posledica

hirurškog lečenja deo stabilnih komplikacija, a takođe učestalost pojave tranzitorne hipokalcemije između ove dve grupe se nije razlikovao. Hronični hipoparatiroidizam je nađen u jednog bolesnika posle tireoidektomije (0.8%) i u jednog posle resekcije štitaste žlezde (0.1%). Hronična pareza povratnog živca je nađena u jednog bolesnika posle totalne tireoidektomije (0.8%) i u 5 bolesnika posle subtotalne resekcije (0.4%). Povodom toga autori zaključuju da subtotalna resekcija štitaste žlezde ima nepredvidive rezultate (čest recidiv tireotoksikoze, česta postoperativna hipotireoza, veoma retko očuvanje stabilne eutireoze) i jednako visok rizik pojave komplikacija bolesti kao u tireoidektomije, a takođe da vršenje subtotalne resekcije štitaste žlezde nema opravdanja.

Osim već pomenutog kod tireoidektomije kao metode lečenja Gravesove bolesti postoji još jedan važan, ako ne i najvažniji pozitivni elemenat. Praćenje bolesnika posle odstranjenja cele štitaste žlezde, u koga je isključena mogućnost recidiva tireotoksikoze, je lakše. Pod uslovom da bolesnik saraduje praćenje toka bolesti podrazumeva samo određivanje nivoa TSH svake godine. Ne treba gubiti iz vida da od morbus Graves-a obolevaju mlade žene reproduktivnog perioda koje mogu planirati trudnoću. Zato lečenje koje ima nepredvidive rezultate (subtotalna resekcija) nosi rizik narušavanja funkcije štitaste žlezde upravo tokom trudnoće. Posle odstranjenja cele štitaste žlezde bolesnica dobija adekvatnu supstituciju L-T4 i može planirati trudnoću.

Literatura

1. Baloch Z., Carayon P., Conte-Devolx B., et al., Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. Thyroid – 2003 – Vol. 13. – P. 3 – 126. (http://www.nacb.org/Thyroid_LMPG.htm).
2. Barakate M.S., Agarwal G., Reeve T.S., et al. ANZ J Surg – 2002 – Vol. 72. – P. 321 – 324.
3. Bunevičius R, Kazanavicius G, Zalinkevicius R, Prange AJ. N Engl J Med – 1999 – Vol. 340. – P. 424 – 429.
4. Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C. Arch Intern Med – 2000 – Vol. 160. – P. 526 – 534.
5. Danese M.D., Ladenson P.W., Meinert C.L., Powe N.R. J Clin Endocrinol Metab – 2000 – Vol. 85, N 9. – P. 2993 – 3001.
6. Fatourechí V., Klee G.G., Grebe S.K., et al. JAMA – 2003 – Vol. 290. – P. 3195 – 3196.
7. Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D., et al. J Clin Endocrinol Metab – 2002 – Vol. 87. – P. 489 – 499.
8. Ladenson P. W., Singer P. A., Ain K. B., et al. Arch Intern Med. – 2000 – Vol. 160 – P. 1573 – 1575.
9. O'Reilly D. BMJ – 2000 – Vol. 320 – P. 1332 – 1334.
10. Palit T.K., Miller C.C. Miltenburg D.M. J Surg Res – 2000 – Vol. 90. – P. 161 – 165.
11. Parle J.V., Franklyn J.A., Cross K.W., et al. Br J Gen Pract – 1993 – Vol. 43 – P. 107 – 109.
12. Peterson K., Bengtsson C., Lapidus L., et al. Arch Intern Med – 1990 – Vol. 150, P. 2077 – 2081.
13. Saravanan P., Chau W.F., Roberts N., et al. Clin. Endocrinology – 2002 – Vol. 57 – P. 577 – 585.
14. Vanderpump M.P., Tunbridge W.M., French J.M., et al. Clin Endocrinol. – 1995 – Vol. 43, N 1. – P. 55 – 68.