

МОГУЋНОСТ БРЗЕ ПРЕОПЕРАТИВНЕ ПРИПРЕМЕ БОЛЕСНИКА СА РЕЗИСТЕНТНОМ ФОРМОМ ХИПЕРТИРЕОЗЕ

Тамара Драговић-Миловић, Радосав Драгојевић, Снедана Кузмић-Јанковић, Зоран Анђелковић, Милица Чизмић, Зоран Хајдуковић

УВОД

У терапији хипертиреозе (НТ) постоје два основна модалитета лечења: медикаментно (тиреосупресивни лекови) и радикално лечење (хирургија или примена радиојода). За сваки од ових облика постоје одређене индикације, односно њихов избор зависи од индивидуалних карактеристика сваког пацијента, тренутне терапијске располодивости, искустава медицинског тима или одлуке самог болесника.

Иницијални приступ, по правилу представља терапија тиреосупресивима. После примене већих доза тионамида у трајању од 4 до 6 седмица, највећи број болесника захтева одрдавање ремисије малим дозама ових лекова, у трајању од 12 до 24 месеца (1). Код извесног броја пацијената изостаје повољан одговор на тиреосупресивну терапију, или је она немогућа због насталих компликација, па лечење хипертиреозе постаје већи терапијски проблем. Обзиром на најчешће компликовану клиничку слику основног оболења, у овим резистентним формама обично се приступа дефинитивном лечењу хипертиреозе радикалним методама, које захтева претходно увођење у еутироидно стање. Конвенционална преоперативна припрема најчешће траје бар 4 до 6 седмица (2). У наведеним случајевима, јавља се потреба за смањењем овог преоперативног периода, што захтева примену алтернативних метода у брзом постизању еутиroidног стања. Током последње две деценије у том циљу коришћени су, осим класичних тионамида, кортикостероиди, једна контрастна средства, јодиди и блокатори бета адренергичних рецептора, самостално или у различитим комбинацијама (2-5).

Приказаћемо наше искуство у брзој припреми за дефинитивно лечење тоталном тироидектомијом у резистентним и компликованим случајевима хипертиреозе.

Пацијенти и терапијски протокол

Овај терапијски модел спровели смо код 5 пацијенткиња средње старосне доби од 47 година (од 34 до 69 год.). У прва три случаја се радило о Basedow-ој болести са придруженом офталмопатијом, код којих континуирана тиреосупресивна терапија, у трајању од преко две године, није довела до стабилне ремисије. Због овакве резистентне форме НТ која се клинички граничила са тиреотоксичним срцем и претећом тиреотоксичном кризом, постојеће инфилтративне офталмопатије и велике струме, одлучили смо се за хируршко лечење. Разлог за дефинитивно збрињавање НТ код четврте болеснице била је агранулоцитоза у току лечења Propiltiouracilom (PTU), због чега је било неопходно обуставити тиреосупресивну терапију. Мада се радило о малој струми, пацијенткиња је лично била мотивисана за радикалан хируршки третман, те смо одустали од примене радиојода. Код исте болеснице, лечење је започето у стерилној изолацији, кортикостероидима и препаратима литијума, па је тек по нормализацији броја гранулоцитне лозе, започета преоперативна припрема. У последњем случају радило се о полинодозној токсичној струми, трогодишњој еволуцији хипертиреозе и јатрогеној бицитопенији (леукопенија и анемија). Ова компликација је била последица синергичног дејства Propiltiouracila и хемиотерапијског протокола, спроведеног у циљу адјувантне терапије придруженог неопластичног процеса на дојци.

Табела 1. Клиничке карактеристике пацијената

По постављању индикације за хируршко лечење, код свих пет болесница започето је лечење са 20 mg Pronisona у једној јутарњој дози, 60 мг Propranolola (20 mg на 8h), 15 капи Lugolovog раствора (3x5 капи) уз тионамиде (60 mg Metimazola или 500 mg Propiltiouracila). Код четврте болеснице због развијене идиосинкразије, тиреосупресиви су били изостављени, док се у последњем случају бицитопеније, преоперативна припрема спроводила уз мале дозе PTU (150 mg) и субституцију деплазматисаним еритроцитима.

Табела 2. Ефикасност комбиноване терапије на нивоу серумске концентрације хормона.

Референтне вредности T3 : 1,2 - 2,9 nmol/L; T4 : 60 - 160 nmol/L

Ова перорална терапија спровођена је током две седмице, после чега је доза тиреосупресива и Pronisona постепено смањивана. Хормонски статус контролисан је базално, седмог и четрнаестог дана од почетка терапије. За мерење вредности T3, T4 и TSH коришћене су стандардне RIA методе.

Пацијенти су се субјективно значајно боље осећали већ након 3-4 дана, а крајем друге седмице сви су били клинички и биохуморално еутироидни. Из техничких разлога операција је извршена крајем треће седмице од почетка терапије.

Код свих пацијенткиња учињена је тотална тироидектомија, без пратећих оперативних или постоперативних компликација, а у току је субституциона терапија препаратима хормона штитасте длезде.

Дискусија

У циљу што брде контроле симптома и знакова хипертиреозе, одн. снижавања нивоа ефективног T3, користили смо комбинацију оних лекова који се најчешће користе у лечењу тиреотоксичне кризе.

ЈОДИДИ- су препарати који се традиционално користе у преоперативној припреми болесника са НТ, јер изазивају пролазну инхибицију органског везивања јода у длезди и блокирају отпуштање тироидних хормона. Такође су индиковани и после примене радиојода ради олакшавања симптома; као хитна терапија у тиреотоксичној кризи, тироидној олуји, или код болесника са токсичном струмом који захтевају хитну хируршку процедуру. Најчешће се даје у виду Lugolovog раствора (5% водени раствор јода I 10% раствор калијум јодида) или засићеног раствора калијум јодида (SSKJ). Препоручена доза за Lugolov раствор је до 5 капи на 8h (6).

ЈОДНА КОНТРАСНА СРЕДСТВА- На ipodat и oipanoična киселина су средства која у одговарајућој дози, доводе до брзе стабилизације и пада концентрације T3 у НТ. Њихов ефекат је вероватно последица смањене периферне конверзије T4 у T3, контроле периферних ефеката тироидних хормона и инхибиције ослобађања тироидних хормона из длезде, због мо-

гућег ослобађања јодида током метаболизма ipodata. По неким ауторима ipodat дат орално је једнако добар или чак и ефикаснији у контроли НТ у односу на РТУ током прве три седмице лечења (7). Ова контрасна средства (IOragrafinг) нам из техничких разлога нису била доступна за терапијску примену.

БЛОКАТОРИ АДРЕНЕРГИЧНИХ РЕЦЕПТОРА- најчешће примењиван Propranolol је неселективни бета блокатор који при већим дозама блокира и периферну конверзију Т4 у активну форму. Хипертиреоза је удружена са повећаним бројем β-адренергичких рецептора у многим ткивима, па је повишена адренергична активност одговорна за многе симптоме везане за ово оболење. Тиме се објашњава повољан ефекат ових лекова на олакшавање симптома НТ, због чега се могу примењивати практично код свих болесника са овим оболењем (8).

КОРТИКОСТЕРОИДИ- додаток ових лекова у терапији НТ доводи до брзог клиничког побољшања, а неке раније студије потврђују и рапидан пад серумског Т3 и Т4 после акутне примене кортикостероида. Механизам дејства ових лекова у НТ није сасвим јасан, мада је могуће да је брзи ефекат, последица блокаде конверзије тироидних хормона у периферним ткивима и/или смањеног ослобађања хормона из длезде (5).

ТИОНАМИДИ- лекови који се примењују у терапији НТ већ више од 50 година и чине прву линију лечења овог оболења. Мада је примена ових лекова најдоступнија и далеко најчешће примењивана, лечење тиреосупресивима има и неке недостатке: латентни период од 2- 6 седмица пре попуштања симптома, алергијске реакције или идиосинкразија на њихову примену, као и потреба за релативно дугом континуираном терапијом током бар 12 до 18 месеци (9). По прекиду ове терапије стопа ремисије износи 50 до 75% према различитим ауторима (9,10). Генерално се сматра да је нередовно узимање тионамида најчешћи узрок лошег одговора на њихову терапију, прави узрок тионамидске резистенције код неких пацијената остаје непознат. Као што је већ раније наведено у тим ситуацијама јавља се потреба за допунском терапијом. Ми смо се одлучили за комбинацију горе наведених лекова који делују на 3 нивоа:

- инхибирају синтезу и отпуштање хормона из штитасте длезде (тионамиди и јодици);
- смањују периферну конверзију Т4 у Т3 (РТУ, јодици и кортикостероиди);
- блокирају периферне ефекте тироидних хормона односно ублажавају симптоме хиперметаболизма (Propranolol).

Тиме смо постигли нагло побољшање клиничких и метаболичких параметара већ после три дана од започињања терапије, а комплетно увођење у стабилно еутироидно стање, са нормализациом хормонског статуса постигнуто је након две седмице. Ранија искуства из литературе показују да слична фармаколошка комбинација обезбеђује успешну хируршку интервенцију већ након 5 дана (2). Сматрамо да је за оперативну припрему саме длезде (васкуларизација и смањење величине), као и нормализацију метаболичког стања ипак потребан нешто дужи период. Код наших пацијената еутироидно стање је потврђено 14-ог дана, док је операција из техничких разлога учињена крајем III седмице од почетка терапије.

Раније се у лечењу дифузне токсичне струме најчешће приступало субтоталној билатералној тироидектомији (SBT); у скорије веме све већи број аутора предност даје тоталној тироидектомији (ТТ). Рекурентна хипертиреоза касно након SBT је ретка, али проценат њене учесталости можда достигне 10 до 30% после пет до десет година од операције(11). Хипотиреоза после исте интервенције наступа у нешто вишем проценту и износи 30 до 48% после пете године (12). Осим тога, хипотиреозу не би требало сматрати компликацијом тироидектомије, нарочито у Basedow-ој болести, већ је треба сматрати терапијским циљем (13). С обзиром на то да је ТТ основни терапијски приступ у лечењу и придружене инфилтративне офталмопатије сматрамо да је овај вид интервенције терапија избора у дефинитивном збрињавању дифузне и полинодозне токсичне струме. Као што је раније наведено, код свих 5 болесника учињена је ТТ, без пратећих компликација. Пацијенткиње се субјективно добро осећају, код свих је у току субституциона хормонска терапија L-tiгоksinom.

Наши случајеви указују на потенцијалну вредност комбинације кортикостероида, јодида и тионамида у брзој контроли хиперметаболизма, код резистентних форми или пацијената који захтевају брзу и неодложну припрему за радикално лечење

ЛИТЕРАТУРА

1. Grebe S., Feek C., Ford H., Fagerstrom J., Cordwell D., Delahunt J., Toomath R.: A randomised trial of short-term treatment of Graves' disease with high-dose carbimazole plus thyroxine versus low-dose carbimazole. *Clin. Endocrinol.* 1998; 48: 585-92.
2. Baeza A., Agnayo J., Barria M., Pineda G.: Rapid preoperative preparation in hyperthyroidism. *Clin. Endocrinol.* 1991; 35: 439-42.
3. Rajatanavin R., Chailurkit L., Kongsuksai A., Teeravaninthorn U.: Himathongkam T.: The effect of amiodarone on the control of hyperthyroidism by propylthiouracil. *Clin. Endocrinol.* 1990; 33: 193-203.
4. Artaega E., Lopez J., Rodriguez J., Michaud P., Lopez G.: Effect of the combination of dexamethasone and sodium ipodate on serum thyroid hormones in Graves' disease. *Clin. Endocrinol.* 1983; 19: 619-62.
5. Jude E., Dale J., Kumar S., Dodson P.: Treatment of thyrotoxicosis resistant to carbimazole with corticosteroids. *Postgrad. Med. J.* 1996; 72:489-91.
6. Feliciano D.: Everything you wanted to know about Graves' disease. *Am. J. Surg.* 1992; 164: 404-11.
7. Shen D., Wu Sy, Chopra I., Huang H. W., Shian L. R., Bian T., et al.: Long term treatment of Graves' hyperthyroidism with sodium ipodate. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1985; 61: 723-27.
8. Solomon B., Glinoe D., Lagasse R., Wantofsky L.: Current trends in the management of Graves' disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990; 70: 1518-24.
9. Allanic H., Fauchet R., Orgiazzi J., Madec A. M., Genetet B., Lorcy Y., et al.: Antithyroid drugs and Graves' disease: A prospective randomised evaluation of the efficacy of treatment duration. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990; 70: 675-79.
10. Torring O., Tallstedt L., Wallin G., Lundell G., Ljunggren J. G., Taube A., et al.: Graves' hyperthyroidism: treatment with antithyroid drugs, surgery or radioiodine-a prospective, randomized study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81: 2986-93.
11. Miccoli P., Vitti P., Rago T., Lacconi P., Bartarela L., Bogazzi F., et al.: Surgical treatment of Graves' disease: subtotal or total thyroidectomy? *Surgery* 1996; 120:1020-5.
12. Leech N.: Dayan C. Controversis in the management of Graves' diseases. *Clin. Endocrinol.* 1998; 49: 273-80.
13. Franklyn J., Daykin J., Droic Z., Farmer M., Sheppard M.: Long-term follow-up of treatment of thyrotoxicosis by three different methods. *Clin. Endocrinol.* 1991; 34: 71-6.