

## Leczenie nadczynności tarczycy *Treatment of hyperthyroidism diseases*

Katarzyna Łącka<sup>1</sup>, Adam Czyżyk<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Katedra Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup> Studenckie Towarzystwo Naukowe, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

### Streszczenie

Nadczynność tarczycy występuje u około 2% dorosłej populacji. Może być spowodowana przez szereg schorzeń, lecz najczęściej jest wynikiem choroby Gravesa-Basedowa, wola wieloguzkowego nadczynnego oraz autonomicznego guzka nadczynnego tarczycy. Przebiega z szeregiem objawów związanych ze stanem hipermetabolicznym ustroju.

Leczenie nadczynności gruczołu tarczowego obejmuje farmakoterapię oraz metody radykalne: jodem radioaktywnym lub leczenie chirurgiczne. Najczęściej stosowanymi obecnie lekami tyreostatycznymi są: tiamazol, propyltiouracyl, a w wybranych przypadkach także preparaty jodu. Środki te charakteryzuje jednak niepełna skuteczność w przywracaniu eutyreozы oraz możliwość wywoływania ciężkich objawów niepożądanych. Stosowanie terapii jodem radioaktywnym jest bezpieczną i bardzo efektywną metodą w wielu schorzeniach tarczycy, wymaga jednak wysoce specjalistycznego zaplecza. Zabiegi chirurgiczne, w zależności od typu również charakteryzują się dużą efektywnością, niemniej niosą większe ryzyko powikłań.

W pracy przedstawiono aktualne poglądy dotyczące leczenia poszczególnych typów nadczynności tarczycy z uwzględnieniem odrębności u dzieci, osób starszych i kobiet w ciąży. Szczególny nacisk położono na aspekty farmakoterapii. (*Farm Współ 2008; 1: 69-78*)

*Słowa kluczowe: nadczynność tarczycy, leczenie*

### Summary

Hyperthyroidism affects approximately 2% of adult population. It might be caused by variety of diseases, but most common are: Graves' disease, toxic multinodular goitre and solitary toxic adenoma. Hyperthyroidism is linked to many clinical symptoms, which reflect the hypermetabolic status.

Main treatment modalities for hyperthyroidism are antithyroid drugs and radical management options: radioiodine and surgery. Contemporarily the most widely used antithyroids agents are: thiamazole, propylthiouracyl and, in particular cases, iodine preparations. Anyway, pharmacological approach have some limitations – it is not sufficient in restoring euthyroidism in all cases and may cause serious side-effects. Radioiodine therapy is safe method with great efficacy, but highly specialized medical supply is needed. Surgical procedures, depending on type, are also effective treatment option, however they are of increased risk of complications.

This paper presents current views on treatment of different thyroid diseases, including specific differences among children, elderly patients and pregnant women, focusing on pharmacological treatment. (*Farm Współ 2008; 1: 69-78*)

*Keywords: hyperthyroidism, treatment*

## Wstęp

Choroby tarczycy są najczęstszymi schorzeniami gruczołów dokrewnych. Przyjmuje się, że zarówno nadczynność jak i niedoczynność tarczycy występuje u 2 osób spośród 100. Częstość występowania wola, czyli powiększenia tarczycy zależy natomiast od stopnia niedoboru jodu w środowisku i jest tym większa, im większy jest niedobór jodu [1].

Zbyt późne rozpoznanie lub nierozpoznanie nadczynności tarczycy, jak również jej nieprawidłowe leczenie, prowadzić może do wielu komplikacji, łącznie z pojawieniem się przełomu tarczycowego, który nieleczony, prowadzi z kolei do zgonu chorego.

W pracy zostaną przedstawione aktualne zasady leczenia najczęstszych postaci nadczynności tarczycy ze szczególnym uwzględnieniem farmakoterapii.

## Nadczynność tarczycy

Nadczynność tarczycy (hipertyreoza) jest to zespół objawów związanych z nadmiarem hormonów tarczycy jako wyniku zwiększonego ich wytwarzania w tarczycy, zaburzeń w obwodowym metabolizmie, upośledzonej czynności receptorów wiążących te hormony lub ich przedawkowania w trakcie leczenia.

### Przyczyny

Głównymi przyczynami nadczynności tarczycy są:

- choroba Gravesa-Basedowa (ChGB) - postać autoimmunologiczna związana z obecnością wysokich stężeń przeciwciał antyreceptorowych TRAb,
- wole guzkowe nadczynne (choroba Plummera);
- autonomiczny nadczynny guzek tarczycy;
- zapalenia tarczycy: podostre (choroba de Quervaina), przewlekłe autoimmunologiczne (choroba Hashimoto), poporodowe;
- wtórna nadczynność tarczycy związana z nadmiernym wydzielaniem tyreotropiny (TSH) przez guzy przysadki (*tyreotropinoma*);
- nadmierne wydzielanie czynnika tyreotropowego (HCT) przez guzy trofoblastu (kosmówczak, zaśniad groniasty);
- wole jajnikowe;
- nadmierna podaż jodu (Jod-Basedow) lub hormonów tarczycy (*Thyreotoxicosis factitia*);
- rak zróżnicowany tarczycy (brodawkowaty, pęcherzykowy).

### Epidemiologia

Nadczynność tarczycy występuje u ok. 2-3% dorosłej populacji, a jego najczęstszą przyczyną jest ChGB (ok. 75% przypadków). Rocznie notuje się ok. 30 /100 000 nowych zachorowań [2,3].

Nadczynność tarczycy występuje 5-krotnie częściej u kobiet w porównaniu do mężczyzn i 20 razy rzadziej u dzieci w porównaniu do dorosłych.

### Objawy kliniczne

Główne objawy kliniczne hipertyreozy to:

1. ze strony układu nerwowo-mięśniowego: wzmożona pobudliwość nerwowa, płacliwość, drażliwość, bezsenność, trudności w koncentracji, drżenie rąk, osłabienie mięśniowe;
2. ze strony układu krążenia: tachykardia, zaburzenia rytmu serca w postaci skurczów dodatkowych nadkomorowych, rzadziej komorowych, napadów lub stałego migotania przedsionków, napadów częstoskurczów nadkomorowych, zwiększona amplituda ciśnienia tętniczego krwi (obniżenie ciśnienia rozkurczowego), niekiedy objawy niewydolności krążenia i bóle stenokardialne, objawy krążenia hiperkinetycznego;
3. zaburzenia metabolizmu: spadek wagi ciała przy dobrym apetycie, nietolerancja glukozy, zaostrenie objawów istniejącej cukrzycy, zwiększenie katabolizmu cholesterolu;
4. objawy ze strony układu pokarmowego: wzmożona kinetyka przewodu pokarmowego, częste wypróżnienia;
5. objawy skórne: wzmożona potliwość, wypadanie włosów, świąd skóry, pękanie paznokci, skóra gładka, aksamitna, ciepła, wilgotna, wzmożony dermatografizm, rzadziej: przebarwienia skóry na górnych powiekach, bielactwo, niekiedy obrzęk przedgoleniowy;
6. objawy oczne o charakterze zmian nienaciekowych (dodatknie objawy oczne, np. objaw Graefego) i naciekowych (cechy oftalmopatii naciekowej u ok. 10% chorych z ChGB).

### Badania laboratoryjne

Potwierdzeniem rozpoznania nadczynności tarczycy jest podwyższone stężenie wolnych hormonów tarczycy w surowicy: tyroksyny (T4) i trijodotyroniny (T3) oraz niskie stężenie TSH w surowicy (w przypadku pierwotnej nadczynności tarczycy) lub podwyższone

jego stężenie (w przypadku nadczynności tarczycy w przebiegu chorób układu podwzgórzowo-przysadkowego. TSH nie jest jednak dobrym wskaźnikiem do kontroli wczesnych efektów terapii, gdyż jego stężenie w surowicy normalizuje się dopiero po 6-8 tyg. lub później.

## Leczenie

Leczenie nadczynności tarczycy obejmuje:

1. leczenie farmakologiczne;
2. leczenie chirurgiczne – jeśli są wskazania, jednak zawsze po uzyskaniu prawidłowej czynności tarczycy w wyniku leczenia farmakologicznego;
3. leczenie jodem radioaktywnym (<sup>131</sup>I).

### Leczenie farmakologiczne

Stosuje się następujące grupy leków (por. tabela 1.):

1. leki przeciwtarczycowe, tyreostatyczne hamujące biosyntezę hormonów tarczycy;
2. leki β-adrenolityczne;
3. glikokortykosteroidy;
4. leki uzupełniające: np. *sedativa*.

### Leki tyreostatyczne

Leki tyreostatyczne dzieli się na: 1 hamujące tworzenie się organicznych połączeń jodu w tarczycy, do których należą pochodne imidazolu i tiouracylu); oraz 2. leki zmniejszające gromadzenie jodków przez ten gruczoł (tiocyjanki i nadchloran potasowy); 3. związki hamujące syntezę i uwalnianie hormonów tarczycy z komórek pęcherzykowych gruczołu tarczowego (związki litu, jod).

### Tiamazol

Jest pochodną tioimidazolu. Działa poprzez hamowanie utleniania jodków do jodu oraz blokowaniu

Tabela 1. Leki stosowane w leczeniu nadczynności tarczycy

Substancja aktywna	Postać leku	Przeciętne dawkowanie
<b>Leki podstawowe</b>		
tiamazol (thiamazolium)  Synonimy: Methimazole Mercazolium  Metizol	Metizol tabl. 5 mg	dawka początkowa: 60 mg (3x20 mg/24h) – przez ok. miesiąc, następnie zmniejszana  dawka podtrzymująca: 5-10 mg/24h
	Thyrozol tabl. powł. 5 mg, 10 mg, 20 mg	
	Favistan tabl. – import docelowy 20 mg	
	Favistan amp. – import docelowy 40 mg/1 ml	
propylotiouracyl (propylthiouracylum)	Thyrosan tabl. 50 mg	dawka początkowa: 600 mg (3x200 mg/24h)  dawka podtrzymująca: 50-100 mg/24h
	Płyn lugola roztwór 1%, 5%	w przełomie hipermetabolicznym: 2-4 razy 10-30 kropli  w przygotowaniu do strumektomii: 3x5 kropli w dawkach wzrastających do 3x10-15 kropli
<b>Leki β-adrenolityczne</b>		
propranolol (propranololum)	Propranolol tabl. 10 mg, 40 mg	p.o. 60-100 mg/24 h
	Propranolol amp. 1 mg/ml	i.v. 1-5 mg/24h
acebutolol (acebutololum)	Sectral tabl. powł. 200 mg, 400 mg Abutol tabl. powł. 200 mg	100-600 mg/24 h
<b>Leki uzupełniające</b>		
węglan litu (lithium carbonicum)	Lithium carbonicum tabl. 250 mg	500-1500 mg dziennie w dawkach podzielonych pod kontrolą stężenia leku w surowicy
fenobarbital (phenobarbitalum)	Luminalum tabl. 15 mg, 100 mg	p.o. 30-60 mg dziennie

jodowania tyreoglobuliny – hamuje syntezę i w efekcie wydzielanie hormonów tarczycy, co stymuluje wydzielanie TSH i może powodować powiększenie gruczołu tarczowego.

Wchłania się całkowicie z przewodu pokarmowego.  $T_{1/2}$  wynosi ok. 3h, a  $T_{max}$  ok. 1h. W osoczu transportowany jest w formie wolnej, gromadzi się głównie w tarczycy, a wydalany jest przez nerki.

Jego działanie jest ok. 10x silniejsze w stosunku do propylotiouracylu.

Do najczęstszych działań niepożądanych należą skórne reakcje nadwrażliwości, zazwyczaj o łagodnym, samoograniczającym się przebiegu (zaczerwienienie, świąd, wysypka) oraz objawy ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty). Poważniejszy przebieg może przybrać agranulocytoza towarzysząca zażywaniu preparatu (szczególnie w dawce > 40 mg/d i u osób > 40 roku życia; zwykle w pierwszych 2 miesiącach leczenia) oraz żółtaczka cholestatyczna związana z zapaleniem wątroby. W związku z ryzykiem wystąpienia powyższych reakcji zaleca się w trakcie leczenia lekami tyreostatycznymi systematyczną kontrolę stężenia aminotransferaz w surowicy krwi, poziomu leukocytów, płytek krwi oraz rozmazu krwi obwodowej.

Przy stosowaniu zbyt dużych dawek może dojść do powiększenia gruczołu lub jego przerostu wieloguzkowego, stąd konieczna ostrożność u pacjentów z wolem zamostkowym i objawami uciskowymi.

### **Propylotiouracyl**

Ta pochodna tiomocznika działa poprzez hamowanie wbudowywania się jodu do tyreoglobuliny i blokuje łączenie się jodowanych tyrozyn w jodotyroniny. Hamuje ponadto konwersję tyroksyny do trijodotyroniny.

W ok. 80% wchłania się z przewodu pokarmowego. Zaczyna działać już po 20-30 min. od podania, a  $T_{max}$  wynosi ok. 1h. W osoczu propylotiouracyl związany w ok. 80% z białkami osocza, metabolizowany jest głównie w wątrobie i wydzielany jest z moczem w głównej formie glukuronianów.

Jest jednym z najmniej toksycznych tyreostatyków. Rzadko powoduje objawy skórne i dolegliwości stawowe. Sporadycznie (przy wysokich dawkach) może uszkadzać wątrobę, powodować supresję szpiku, wywoływać limfadenopatię lub zapalenie naczyń. W pojedynczych przypadkach notowano: neuropatię, zapalenie nerek, śródmiąższowe zapalenie płuc, zapale-

nie wielostanowe, toczeń rumieniowaty, bóle i zawroty głowy, zaburzenia nastroju.

Mimo rzadkiego występowania powikłań, w czasie terapii powinno się monitorować morfologię krwi oraz funkcję wątroby.

U pacjentów zażywających doustne antykoagulanty należy kontrolować INR, ze względu na możliwe interakcje.

### **Preparaty jodu**

Nieorganiczny jod powoduje zahamowanie syntezy i uwalniania hormonów tarczycy. Zjawisko to zwane efektem Wolffa-Chaikoffa wynika prawdopodobnie z zablokowania syntezy nadtlenu wodoru (niezbędnego do utleniania jodków) poprzez wysokie stężenie I<sup>-</sup>. Efekt ten występuje u pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy i u niektórych z dyshormonogenezą (wrodzona niedoczynność tarczycy). W przypadkach latentnego przebiegu ChGB lub woła wieloguzkowego ładunek jodu może wywołać przeciwny efekt – hipertyreozę w tzw. mechanizmie Jod-Basedow.

Zazwyczaj jodu używa się w postaci płynu Lugola.

Skład płynu Lugola:

Roztwór 1%: *Iodi puri* 1,0, *Kalii iodati* 2,0, *Aq. destillatae* ad 100,0

Roztwór 5%: *Iodi puri* 5,0, *Kalii iodati* 10,0, *Aq. destillatae* ad 100,0

Płyn Lugola może być jedyną alternatywą w przypadku wybitnie nasilonych objawów uczuleniowych na klasyczne leki tyreostatyczne.

### **Węglan litu**

Lit gromadzony jest w tarczycy i blokuje uwalnianie hormonów z tyreoglobuliny, co blokuje cyklazę adenylową i zapobiega pobudzaniu komórek pęcherzykowych zarówno przez TSH jak i TRAb [4].

Może być stosowany u pacjentów z nietolerancją innych leków, jednak cechuje się dużą toksycznością. Może uszkadzać centralny układ nerwowy (zaburzenia widzenia, utraty świadomości, śpiączka), układ bodźcoprzewodzący serca (arytmie), komórki cewki dystalnej (moczówka) – stąd konieczność monitorowania jego stężenia w surowicy – stężenie terapeutyczne waha się w granicach 0,6 – 1,2 mmol/L, a pierwsze objawy zatrucia to biegunka, wymioty, zmęczenie, zaburzenia mowy, poliuria i drżenie rąk [5].

**Nadchloran sodu lub potasu**

Kompetencyjnie hamują wychwyty jodu przez komórki pęcherzykowe. Ponadto blokują wbudowywanie jodu w związki organiczne i prowadzą do eliminacji z płynu wewnątrzkomórkowego puli jodu niewbudowanego do tyreoglobuliny. Ze względu na liczne działania niepożądane obecnie niestosowany (nieodostępny w Polsce).

**Inne leki**Metylotiouracyl, Benzylotiouracyl

Pochodne tiouracylu o większym stopniu toksyczności niż propylotiouracyl [6]. Metylotiouracyl od 2007 r. jest niedostępny w Polsce.

Karbimazol

Jest pochodną imidazolową, prolekiem metabolizowanym do formy aktywnej – tiamazolu. Obecnie niestosowany w Polsce.

Selenowa pochodna tiamazolu

Od kilku lat duże zainteresowanie badaczy wzbudzają też pochodne tiamazolu gdzie atom siarki podstawiono selenem. Wykazują one, podobnie do związków siarki, efekt tyreostacyjny, jednocześnie chroniąc komórki pęcherzykowe przed stresem oksydacyjnym [7].

**Leki  $\beta$ -adrenolityczne**

W hipertyreozie stosuje się najczęściej propranolol w dawce 60-120 mg dziennie, który hamuje konwersję T4 do T3 (choć kliniczna istotność tego faktu jest negowana). Można również zastosować leki kardioselektywne: acebutolol w dawce 200-600 mg dziennie, atenolol w dawce 200-400 mg dziennie lub metoprolol – 100-200 mg dziennie.

Zmniejszają one ryzyko wystąpienia arytmii (szczególnie częstoskurczu nadkomorowego, napadowego lub utrwalonego migotania przedsionków). Leki te ograniczają również część nieprzyjemnych subiektywnych objawów tyreotoksykozy: uczucia kołatania serca, wzmożoną potliwość, drżenie rąk, niepokój i nietolerancję ciepła.

Wysokie dawki propranololu są przeciwwskazane w astmie oskrzelowej i niewydolności krążenia.

**Glikokortykosteroidy**

Wysokie dawki pochodnych kortyzolu hamują konwersję T4 do T3 i obniżają temperaturę ciała, dlatego znajdują zastosowanie w stanach nagłych związanych z nadmiarem hormonów tarczycy.

**Środki uspokajające**

W hipertyreozie zastosowanie znajdują głównie diazepam i fenobarbital. Fenobarbital wspomaga metabolizm tyroksyny, co w połączeniu z jego sedatywnym działaniem czyni go szczególnie użytecznym u pacjentów ze znaczną tyreotoksykozą.

**Leczenie jodem radioaktywnym**

W leczeniu tym wykorzystuje się, emitowane przez izotop  $^{131}\text{I}$ , promieniowanie  $\beta$ , które niszczy wiążące jod komórki tarczycy (emisja promieni  $\gamma$  odgrywa tu małą rolę, znajduje zaś zastosowanie w diagnostyce). Pula niezwiązana izotopu jest natomiast szybko usuwana z moczem i nie powoduje poważniejszych efektów ubocznych (brak efektu rakotwórczego na inne tkanki) [8].

Leczenie to jest wygodne, bezpieczne i bardzo efektywne. Zazwyczaj  $^{131}\text{I}$  podaje się doustnie. W małych dawkach (15-30 mCi) można go stosować ambulatoryjnie, w większych - na specjalnie przygotowanych do prowadzenia tego typu terapii oddziałach. Pacjenci wymagają wcześniejszego przygotowania:

1. W uzasadnionych przypadkach (chorzy obciążeni, z chorobami serca, w podeszłym wieku, dużym wolem  $>100\text{g}$ ) przywrócenie eutyreozы tiamazolem celem zapobieżenia nagłego uwolnienia dużej ilości tyroksyny z uszkodzonych komórek pęcherzykowych. U młodszych chorych leczenie można podjąć bezzwłocznie z ewentualnym dodaniem  $\beta$  antagonistów.
2. Ocena ewentualnego ucisku wola na tchawicę ze względu na możliwe powiększenie objętości w trakcie leczenia
3. Wcześniejsze odstawienie leków tyreostacyjnych (kilka dni przed leczeniem) i preparatów jodu (nawet do 6 miesięcy przed radioterapią), aby zapewnić odpowiednią jodochwytność gruczołu.
4. Ustalenie dawki – zależy ona od wielkości gruczołu i jodochwytności oraz celu terapii (zmniejszenie wola, ablacja). Przeciętnie wynosi ona 5-15 mCi.
5. U kobiet w okresie rozrodczym – wykluczenie ciąży.
6. W przypadku guzków tarczycy – wykonanie biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej celowanej (BACC) pod kontrolą ultrasonografii, aby wykluczyć zmiany nowotworowe.

Efekt kliniczny w postaci eutyreozы uzyskuje się zazwyczaj po upływie 6 miesięcy.

Najczęstszym powikłaniem jest jatrogena niedoczynność tarczycy, która w zależności od dawki pojawia

się w 20-70% przypadków. Wymaga ona bezwzględ- nego leczenia. Rzadziej leczenie komplikować mogą: nasilenie orbitopatii tarczycowej, zapalenie ślinianek czy objawy ostrego zapalenia tarczycy.

### Leczenie operacyjne

Strumektomia jest drugą, obok radioterapii, rady- kalną metodą leczenia nadczynności tarczycy.

Może być to zabieg totalny, czyli usunięcie całej tkanki gruczołu tarczowego lub subtotalny – z pozo- stawieniem fragmentu czynnej tarczycy.

Strumektomia powinna być przeprowadzona w stanie eutyreozy – przede wszystkim zmniejsza to ryzyko wystąpienia przełomu tyreotoksycznego i zaburzeń krążenia podczas zabiegu, jak również poprawia warunki w polu operacyjnym (inwolucja wola, zmniej- szenie ukrwienia). Podaje się w tym celu tyreostatyki przez 6 tygodni przed zabiegiem (w uzasadnionych przypadkach można ten okres skrócić do 2 tygodni). Ponadto 7-10 dni przed operacją podaje się płyn Lugola, początkowo 3x5 kropli dziennie, zwiększając do dawki 3x15 kropli. Chorym z podejrzeniem raka tarczycy (BACC) nie powinno się podawać jodu, gdyż opóźnia to rozpoczęcie radioterapii. Dodatkowo u pacjentów w hipertyreozie przed, jak i do 2 tygodni po zabiegu stosuje się  $\beta$ -adrenolityki oraz środki uspokajające.

W nagłych przypadkach, najszybszą metodą przy- gotowania do zabiegu jest podawanie płynu Lugola w dużych dawkach.

Najczęstszymi powikłaniami strumektomii, nie- zależnie od jej rodzaju, są: przejściowa hipokalcemia z objawami tężyczki – 10-15% oraz przejściowe poraże- nie nerwu krtaniowego wstecznego z chrypką – 5-10% chorych. Rzadziej (w ok. 1-2%) pojawia się trwałe uszkodzenie nerwu krtaniowego wstecznego, trwała tężyczka (w wyniku usunięcia lub trwałego uszko- dzenia przytarczyc) oraz krwawienie. Sporadycznie dochodzi do obustronnego trwałego porażenia strun głosowych, które objawia się dusznością, trudnościami w połykaniu oraz bezgłosem [9-11].

### Leczenie poszczególnych postaci nadczynności tarczycy

#### Choroba Gravesa-Basedowa

##### Farmakoterapia

Leczenie tyreostatykami rozpoczyna się od podania pełnej dawki leku, stopniowo ją zmniejszając

w zależności od stanu klinicznego i wyników stężenia hormonów w surowicy.

Przy prawidłowej reakcji na lek poprawę kliniczną stwierdza się po około 2-3 tygodniach leczenia, a euty- reozę – po 4-6 tygodniach. Trwałą remisję choroby w przypadkach niewymagających leczenia chirurgicz- nego lub jodem promieniotwórczym obserwuje się po około 3 miesiącach leczenia u 20% chorych, oraz po około 6-9 miesiącach – w około 50% leczenia.

Spośród leków tyreostacyjnych w praktyce znaj- dują zastosowanie następujące:

1. tiamazol (thyrozol: 5, 10, 20 mg; metizol: 5 mg), dawka początkowa leku: 60 mg (3x20 mg dzien- nie); po uzyskaniu poprawy klinicznej i prawid- łowej czynności tarczycy dawkę zmniejsza się do 15-20 mg dziennie (przeciętnie po 4-6 tygodniach od początku leczenia)
2. propylotiouracyl (Thyrosan) początkowo w dawce 300 do 450 mg (3x100 mg lub 3x150 mg), którą z kolei zmniejsza się do 100-150 mg/dobę.

Leczenie tyreostatykiem kontynuuje się przez 9 do 12 miesięcy, a w uzasadnionych przypadkach nawet do 18 – 24 miesięcy.

Leczenie wspomagającego polega na podawaniu  $\beta$ -blokerów oraz leków uspokajających. W ciężkich przypadkach ChGB, jej początkowych etapach, jak i w przypadku leukopenii można zalecić prednizon w dawce 10-20 mg dziennie.

Chorzy z nadczynnością tarczycy nie wymagają hospitalizacji, z wyjątkiem zagrażającego przełomu tarczycowego, leczenie oftalmopatii naciekowej oraz powikłań po leczeniu tyreostacyjnym (leukopenia, agranulocytoza).

Przy leczeniu nadczynności tarczycy wskazane jest zwolnienie chorych z pracy, uwolnienie od ciężkiej pracy fizycznej, stresów, napięcia psychicznego.

Leczenie farmakologiczne chorych z wolem powinno stanowić jedynie przygotowanie chorego do bardziej radykalnego postępowania leczniczego tj. operacji tarczycy lub leczenia radiojodem.

W przypadku skórnych objawów alergicznych można dołączyć lek antyhistaminowy w celu złagodze- nia objawów. Objawy agranulocytozy, supresji szpiku, ostrego zapalenia wątroby, żółtaczkii cholestazy oraz zapalenia naczyń stanowią wskazanie do prze- rwania terapii. Reakcje krzyżowe między tiamazolem, a propylotiouracylem zachodzą w ok. 50% przypadków. Alternatywnie można zastosować jod nieorganiczny lub sole litu.

### Leczenie operacyjne

Leczenie operacyjne stanowi terapię z wyboru w następujących przypadkach ChGB: ucisk dużego wola na tchawicę lub naczyń, rodzinnego występowanie choroby (I stopień pokrewieństwa), bardzo wysokie stężenie TRAb u osób, u których nie osiągnięto eutyreozy mimo kilkunastomiesięcznego leczenia tyreostatykami, oporność na leki tyreostatyczne oraz u kobiet w I trymestrze ciąży i dzieci, u których systematyczne prowadzenie farmakoterapii jest niemożliwe.

Przed zabiegiem niezbędne jest odpowiednie przygotowanie pacjenta, jak powyżej.

Wydaje się, że zabieg subtotalny jest korzystniejszy niż totalny u pacjentów z ChGB, choć opinie badaczy i klinicystów są tutaj rozbieżne [9-11].

Przy subtotalnej tyreidektomii w ok. 5-15% dochodzi do nawrotu nadczynności tarczycy, natomiast niedoczynność tarczycy pojawia się u ok. 30-60% pacjentów, podczas gdy przy zabiegach całkowitych praktycznie nie dochodzi do nawrotu, niemniej wszyscy pacjenci wymagają suplementacji L-tyroksyną. Niektórzy badacze donoszą również o częstszym pojawianiu się powikłań po całkowitym usunięciu tarczycy.

### Nowe możliwości terapeutyczne

Z racji autoimmunologicznej etiopatogenezy ChGB podjęto niedawno próby leczenia immunomodulującego. Duże nadzieje wiązano z zastosowaniem rituksimabu (anty CD-20). Jednak pierwsze wyniki badań klinicznych wskazują na jego ograniczoną skuteczność, co przy wysokich kosztach i agresywności terapii nie zachęca do jej stosowania [12].

### Wole Plummera

W przypadkach wola nadczynnego wieloguzkowego należy dążyć do leczenia radykalnego, gdyż stosowane leki dają zazwyczaj jedynie krótkotrwałą poprawę. Farmakoterapię tyreostatykami,  $\beta$ -adrenolitykami i *sedativa* prowadzi się celem przygotowania pacjenta do dalszej terapii.

Do strumektomii kwalifikuje się pacjentów z objawami ucisku tchawicy, wolem zamostkowym, z obecnością w scyntygrafii jednego lub kilku zimnych ognisk oraz z podejrzeniem nowotworu złośliwego w BACC.

Alternatywą do leczenia chirurgicznego jest radioterapia (po przygotowaniu jak powyżej). Niektórzy autorzy polecają po operacji kontynuowanie leczenia tyreostatykiem po operacji przez 2-3, a niekiedy nawet

6-8 tygodni. Efekty leczenia i ewentualną kwalifikację do jego powtórzenia przeprowadza się dopiero po 6 miesiącach od zakończenia podawania radiojodu.

### Autonomiczny nadczynny guzek tarczycy

Stwierdzenie tej jednostki stanowi wskazanie do podania  $^{131}\text{I}$ . Wykazuje on w tych przypadkach bardzo wysoką efektywność, a jednocześnie wyjątkowo rzadko powodować może niedoczynność tarczycy. Ewentualnie można zastosować leczenie operacyjne.

### Przełom hipermetaboliczny (nadczynny)

Występuje u ok. 1-2% pacjentów z klinicznie jawną nadczynnością tarczycy, a śmiertelność wynosi 10-30% [13].

Jest to zagrażający życiu zespół towarzyszący zdekompensowanej nadczynności tarczycy, a czynnikiem wywołującym może być np. infekcja, kwasica ketonowa, leczenie chirurgiczne czy zastosowanie  $^{131}\text{I}$ . Leczenie musi więc obejmować w pierwszej kolejności, ograniczenie nadmiernej aktywności hormonów tarczycy, ale również być postępowaniem przyczynowym.

Choremu należy podać tyreostatyki – najlepiej tiamazol (Favistan) dożylnie 4x w dawce 20 mg, ewentualnie tiamazol doustnie (przez zgłębnik dożołądkowy, po pokruszeniu) – 30 mg co 6 godzin lub propylotiouracyl w dawce 250 mg co 6 godzin.

Dodatkowo należy zastosować dożylnie lub we wlewie kroplowym propranolol w dawce 1-2 mg lub doustnie 40-80 mg co 6 godzin. W razie przeciwwskazań – lek kardioselektywny, ewentualnie guanetydynę.

Jod jest najskuteczniejszym lekiem obniżającym stężenie tyroksyny w osoczu. W przełomie nadczynnym podaje się 2x10-30 kropli nasyconego jodku potasu w 500 ml roztworu soli fizjologicznej.

Ponadto podaje się 200-300 mg *Hydrocortisonum hemisuccinatum* dożylnie, co 6 godzin. Aby wyrównać hipowolemię w ciągu 24 h należy podać pacjentowi ok. 3-4 l płynów we wlewach dożylnych. Niedobory elektrolitów należy pokrywać z uwzględnieniem hipokaliemii charakterystycznej dla nadczynności tarczycy, a pogłębionej dodatkowo przez biegunkę i wymioty oraz zastosowane glikokortykosteroidy. Podanie roztworu glukozy zmniejsza z kolei katabolizm tkankowy i zapobiega hipochloremii.

Można również zastosować przetoczenia krwi lub plazmaferezę.

Leczenie choroby wywołującej wymaga podania antybiotyków, witaminy B i C. Korzystne jest podanie mieszanki litycznej (fenactil + petydyna + prometa-zyna) – oprócz działania sedatywnego powoduje ona ośrodkowo obniżenie temperatury. Ponadto przeciwgorączkowo można zastosować zimne okłady i paracetamol, lecz nie aspirynę, która wypiera tyroksynę związaną z białkami osocza. Stosować tlenoterapię, a w razie niewydolności krążenia podać digoksynę (w dawce 1,5-2x większej niż zwykła).

### Leczenie nadczynności tarczycy u dzieci

Najczęściej jest wynikiem ChGB i wymaga leczenia.

W celu opanowania objawów korzystne jest podanie  $\beta$ -blokerów (np. propranolol 1mg/kg/dobę w podzielonych dawkach).

Leczeniem z wyboru są tyreostatyki – tiamazol i propylotiouracyl, przy czym wg części autorów u dzieci stosować należy preferencyjnie ten pierwszy. Ma on dłuższy okres półtrwania (może być podawany raz dziennie) i w małych dawkach daje mniej objawów niepożądanych [14].

Początkowo stosuje się zwykle 0,3–0,5 mg/kg/dobę, zmniejszając potem dawkę do podtrzymującej - 0,2–0,3 mg/kg./dobę. Leczenie propylotiouracylem zaczyna się u dzieci po 10. roku życia od 75–100 mg 3x na dobę, a dawka podtrzymująca wynosi 25–150 mg/dobę; w 6.–10. roku życia jest to odpowiednio 50–150 mg/dobę w 3 dawkach podzielonych i 50 mg/d, a u dzieci do 6. roku życia początkowo 120–200 mg/m<sup>2</sup> pow. ciała/dobę w 3 dawkach podzielonych, dawka podtrzymująca 40–130 mg/m<sup>2</sup> pow. ciała/dobę.

Poprawę udaje się uzyskać po 4-8 tygodniach. Ciężkie objawy niepożądane (neutropenia, zapalenie wątroby) występują u dzieci rzadziej, niemniej nie zwalnia to z obowiązku uczulenia rodziców na ich objawy i konieczność pozostawania w kontakcie z lekarzem prowadzącym.

Leczenie tyreostatykami przynosi u młodych pacjentów (szczególnie z niskim wskaźnikiem masy ciała – BMI oraz dużym wolem) gorsze efekty niż u dorosłych – tylko u 25% nie dochodzi do nawrotu choroby przy pierwszej próbie leczenia [15]. W razie niepowodzenia można podjąć próbę kontynuacji farmakoterapii lub zastosować leczenie radykalne.

W przypadkach opornych do rozważenia pozostają strumektomia lub leczenie radiojodem. Wykonanie subtotalnej tyreidektomii przynosi bardzo dobre

efekty, do nawrotu dochodzi tylko w ok. 5% przypadków [16]. Użycie <sup>131</sup>I w terapii nadczynności tarczycy u dzieci jest mało popularne w Europie, choć w wielu krajach jest postępowaniem z wyboru. Ze względu na pojedyncze doniesienia o możliwym związku radioterapii z rozwojem raka tarczycy, zaleca się używanie niskich dawek [17].

### Leczenie nadczynności u osób starszych

Hipertyreozą u osób powyżej 65. roku życia powodowana jest najczęściej wolem toksycznym wieloguzkowym i ChGB. U osób starszych podstawowym problemem w nadczynności tarczycy jest jej skąpa manifestacja kliniczna, która często przybiera wręcz postać jednoobjawowej hipertyreozy (ang. *monosymptomatic hyperthyroidism*) jako np. migotanie przedsionków, miopatia, zmęczenie itd..

Terapia u pacjentów geriatrycznych nastęrcza wielu trudności – poważnym problemem jest tutaj współwystępowanie wielu chorób oraz polipragmazja, które ograniczają zastosowanie leków tyreostatycznych. Zły stan ogólny, może również być przeciwwskazaniem do leczenia operacyjnego.

W związku z powyższym część klinicystów uważa leczenie jodem radioaktywnym za preferowane w tej grupie. Wymaga ono jednak u pacjentów szczególnie obciążonych wcześniejszego przywrócenia eutyreozы (por. wyżej).

Leczenie chirurgiczne może być jedyną opcją terapii u chorych z wolem guzkowym toksycznym oraz w przypadkach z dużym uciskiem na tchawicę i podejrzeniem raka.

Objawowo, podobnie jak u wszystkich chorych z tyreotoksykozą, można zastosować  $\beta$ -blokerów, a jeśli są przeciwwskazane – blokery kanału wapniowego (diltiazem).

W razie wystąpienia przetrwałego migotania przedsionków, wskazane może być zastosowanie antykoagulantów, pamiętając o mniejszych dawkach warfaryny u pacjentów z nadczynnością tarczycy [18].

### Leczenie nadczynności tarczycy w ciąży

Nadczynność tarczycy występuje u ok. 0,2% kobiet w ciąży i najczęściej występuje w przebiegu ChGB lub choroby Plummera. Stanowi zagrożenie dla matki i płodu, gdyż może być przyczyną porodu przedwczesnego, małej masy urodzeniowej oraz indukować stan przedrzucawkowy.

W leczeniu stosuje się głównie tyreostatyki.



Mogą one przenikać przez łożysko, stąd konieczność używania możliwie najniższych dawek, optymalnie propylotiouracylu. Stosowanie tiamazolu, należy zarezerwować dla przypadków opornych na leczenie jednym lekiem, gdyż pojawiły się doniesienia o jatrogennej embriopatii (nie ma jednak zgody co do bezpośredniego związku z lekiem). Wewnątrzmaciczna ekspozycja na tiamazol objawia się u dziecka aplazją skóry skalpu, zarośnięciem nozdrzy tylnych, atreją przełyku, dysmorfia twarzy, brakiem jednego lub obu sutków oraz opóźnieniem w rozwoju [19].

Stosuje się zazwyczaj 300-400 mg propylotiouracylu, natomiast tiamazol w dawce 20-30 mg, tak by stężenie wolnych hormonów tarczycy w surowicy utrzymywać w górnych granicach normy (by uniknąć hipotyreozy). Można podać propranolol, lecz w niższej dawce (10-15 mg/d), ze względu na jego niekorzystne działanie u ciężarnych: wzmożone napięcie macicy i ryzyko indukcji skurczów, atrofia łożyska oraz wpływ na płód: opóźnienie wzrostu, ryzyko bradykardii i hipoglikemii.

W przypadkach opornych na leczenie farmakologiczne jedyną alternatywą jest strumektomia (w II trymestrze). Leczenie jodem radioaktywnym jest bezwzględnie przeciwwskazane.

Należy rozważyć rozwiązanie drogą cięcia cesarskiego, a poporodowo wykonanie plazmaferezy.

ChGB w ciąży wymaga różnicowania z tyreotoksykozą ciężarnych – która zazwyczaj ustępuje samoistnie do 20 tyg. ciąży. Nie stwierdza się wówczas TRAb, wola, innych chorób z autoagresji, a wywiad rodzinny jest ujemny.

### **Karmienie piersią**

W okresie połogu często dochodzi do zaostrzenia przebiegu ChGB, co wymaga kontynuowania leczenia tyreostatykami. Tutaj, podobnie jak w ciąży preferowany jest propylotiouracyl (10 x mniejszy w stosunku do tiamazolu współczynnik stężeń pokarm/surowica). Przeprowadzone badania na małych grupach noworodków określają bezpieczną dawkę leku na 750 mg/dzień [20,21].

Adres do korespondencji:

Katarzyna Łacka

Katedra Endokrynologii, Przemiany Materii

i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny

im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

E-mail: K\_Lacka@wp.pl

**Piśmiennictwo**

1. Łącka K. Choroby tarczycy. Rozpoznawanie i leczenie. Warszawa: PZWL; 2001: 57-96.
2. Buziak-Bereza M, Gołkowski F, Szybiński Z. Disturbances of thyroid function in adult population of the city of Cracow followed up for ten years observation. *Przegl Lek* 2005; 62(7): 676-9.
3. Abraham-Nordling M, Törring O i wsp. Incidence of hyperthyroidism in Stockholm, Sweden, 2003-2005. *Eur J Endocrinol* 2008; 158(6): 823-7.
4. Lazarus JH. The effects of lithium therapy on thyroid and thyrotropin-releasing hormone. *Thyroid* 1998; 8: 909-13.
5. Henry GC, Osborn H, Weisman RS i wsp. Goldfrank's toxicologic emergencies. 5th ed. Connecticut: Appleton and Lange; 1994: 761-8.
6. Thabet F, Sghiri R, Tabarki B i wsp. ANCA-associated diffuse alveolar hemorrhage due to benzylthiouracil. *Eur J Pediatr* 2006; 165(7): 435-6.
7. Roy G, Mughes G. Anti-thyroid drugs and thyroid hormone synthesis: effect of methimazole derivatives on peroxidase-catalyzed reactions. *J Am Chem Soc* 2005; 127(43): 15207-17.
8. Read CH Jr, Tansey MJ, Menda Y. A 36-year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4229-33.
9. Ku CF, Lo CY, Chan WF i wsp. Total thyroidectomy replaces subtotal thyroidectomy as the preferred surgical treatment for Graves' disease. *ANZ J Surg* 2005; 75(7): 528-31.
10. Sugino K, Ito K, Nagahama M i wsp. Surgical management of Graves' disease - 10-year prospective trial at a single institution. *Endocr J* 2008; 55(1): 161-7.
11. Lepner U, Seire I, Palmiste V i wsp. Surgical treatment of Graves' disease: subtotal thyroidectomy might still be the preferred option. *Medicina (Kaunas)* 2008; 44(1): 22-6.
12. Nielsen CH, El Fassi D, Hegedüs L. Novel treatment of Graves' disease using the B-lymphocyte depleting agent rituximab *Ugeskr Laeger*. 2008; 170(24): 2131-4.
13. Karger S, Führer D. Thyroid storm--thyrotoxic crisis: an update *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133(10): 479-84.
14. Beck-Peccoz P, Persani L, LaFranchi S. Safety of medications and hormones used in the treatment of pediatric thyroid disorders. *Pediatr Endocrinol Rev* 2004; 2 Suppl 1: 124-133.
15. Cheetham TD, Hughes IA, Barnes ND i wsp. Treatment of hyperthyroidism in young people. *Arch Dis Child*. 1998; 78(3): 207-209.
16. Sherman J, Thompson GB, Lteif A i wsp. Surgical management of Graves disease in childhood and adolescence: an institutional experience. *Surgery*. 2006; 140(6): 1056-1061
17. Rivkees SA, Dinauer C. An optimal treatment for pediatric Graves' disease is radioiodine. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(3): 797-780.
18. Phillips PJ, Tallis GA, Popplewell PY. Never too old for thyroid problems. *Aust Fam Physician* 1999; 28: 163-164.
19. Valdez RM, Barbero PM, Liascovich RC i wsp. Methimazole embryopathy: a contribution to defining the phenotype. *Reprod Toxicol*. 2007; 23(2): 253-155.
20. Momotani N, Yamashita R, Yoshimoto M i wsp. Recovery from foetal hypothyroidism: evidence for the safety of breast-feeding while taking propylthiouracil. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; 31(5): 591-595.
21. Momotani N, Yamashita R, Makino F i wsp. K. Thyroid function in wholly breast-feeding infants whose mothers take high doses of propylthiouracil. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000; 53(2): 177-181.