

## Leczenie niedoczynności tarczycy

### *Treatment of hypothyroidism*

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

Objawy niedoczynności tarczycy mogą być wynikiem dysfunkcji tarczycy (niedoczynność pierwotna), zaburzeń podwzgórzowo-przysadkowych (niedoczynność wtórna) lub obwodowej oporności na hormony tarczycy. Jawna klinicznie niedoczynność tarczycy dotyka około 0,3-0,4% dorosłej populacji.

Niedoczynność tarczycy przebiega z uogólnionym hipometabolizmem, który manifestuje się w wielu tkankach i narządach. Najczęstsze objawy hipotyreozy to: osłabienie, sucha i szorstka skóra, senność, spowolnienie mowy, obrzęk powiek oraz uczucie zimna. W badaniach laboratoryjnych charakterystyczne jest obniżenie stężenia w surowicy wolnej tyroksyny i, w postaciach pierwotnych, podwyższenie stężenia TSH a w postaciach wtórnych jego obniżenie. Wyróżnia się także postać subkliniczną, przebiegającą bez objawów, z prawidłowym stężeniem wolnej tyroksyny, ale z podwyższonym TSH.

Podstawą terapii jest substytucja preparatami L-tyroksyny, prowadzona pod kontrolą wskaźników klinicznych i laboratoryjnych. U dzieci wymagane jest stosowanie większych, a u osób starszych mniejszych dawek L-tyroksyny, w stosunku do osób w średnim wieku. Należy zachować szczególną ostrożność przy prowadzeniu terapii u osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Stosowanie trijodotyroniny ma ograniczone wskazania. Leczenie subklinicznej niedoczynności tarczycy może być korzystne w pewnych grupach pacjentów.

Po leczeniu chirurgicznym i radiojodem (<sup>131</sup>I) raków tarczycy wywodzących się z komórki pęcherzykowej prowadzi się terapię supresyjną L-tyroksyną, której celem jest obniżenie stężenia TSH w surowicy poniżej progu czułości metod laboratoryjnych, przy jednoczesnej minimalizacji objawów niepożądanych.

Leczenie śpiączki hipometabolicznej, najcięższej postaci hipotyreozy, jest trudne i obarczone 20% wskaźnikiem śmiertelności.

Terapia kobiet w ciąży wymaga co najmniej o 30% większych dawek L-tyroksyny oraz silniejszej supresji TSH, w stosunku do pacjentek niebędących w ciąży. (*Farm Współ 2008; 1: 222-230*)

*Słowa kluczowe: niedoczynność tarczycy, leczenie*

### Summary

Signs and symptoms of hypothyroidism can be a result of either dysfunction of the thyroid gland (primary hypothyroidism), hypothalamo-pituitary disorders (secondary or tertiary hypothyroidism) or peripheral resistance for thyroid hormones. Overt hypothyroidism affects approximately 0.3-0.4 % of adult population.

Hypothyroidism is characterized by generalized hypometabolism, which is manifested in many tissues and organs. The most common symptoms of hypothyroidism are: weakness, dry or coarse skin, lethargy, slow speech, eyelid edema and cold sensation. In laboratory investigation a decrease in the plasma concentration of free thyroxine and (in primary hypothyroidism) an increase in TSH are typical. One can also distinguish a subclinical form of hypothyroidism in which signs and symptoms are absent, the concentration of thyroxine is normal, but TSH is elevated.

The L-thyroxine supplementation is essential in therapy, which should be conducted with the monitoring of clinical and laboratory data. In comparison to middle-aged patients, children require higher doses of L-thyroxine, whereas elderly patients need lower ones. Special caution is required in patients with cardiovascular diseases. The use of liothyronine has limited recommendations. Treatment of subclinical hypothyroidism may be beneficial for some groups of patients.

Suppressive therapy is indicated in patients previously treated (surgery and <sup>131</sup>I therapy) for differentiated thyroid carcinoma derived from follicular cells. Suppression of TSH concentration to undetectable levels with simultaneous reduction of side-effects is a goal of suppressive therapy.

Treatment of myxedema coma, the most severe form of hypothyroidism, is difficult and the mortality rate is 20%.

In the therapy of pregnant women doses of L-thyroxine should be at least approximately 30% larger and suppression of TSH should be stronger, in comparison to non-pregnant patients. (*Farm Współ 2008; 1: 222-230*)

*Keywords: hypothyroidism, treatment*

## Niedoczynność tarczycy

### • Definicja i podział

Niedoczynność tarczycy (hipotyreoza) jest to zespół objawów związanych z bezwzględny lub względnym niedoborem hormonów tarczycy (HT) w organizmie [1].

Niedoczynność tarczycy dzieli się na pierwotną i wtórną oraz nabytą i wrodzoną. Pierwotna niedoczynność tarczycy związana jest ze zmianami w samym gruczole tarczowym, natomiast wtórna niedoczynność tarczycy jest wynikiem chorób przysadki (niedoczynność drugorzędowa) lub podwzgórza (niedoczynność trzeciorzędowa). Odrębną postacią niedoczynności tarczycy jest obwodowa oporność na hormony tarczycy.

Ponadto niedoczynność tarczycy dzielimy na: niedoczynność wrodzoną (objawy pojawiają się w życiu płodowym lub zaraz po urodzeniu) lub nabytą.

### • Etiologia

Przyczyny niedoczynności tarczycy zebrano w tabeli 1.

#### ➤ Nabyta niedoczynność tarczycy

Wśród przyczyn pierwotnej, nabytej niedoczynności tarczycy największe znaczenie ma choroba Hashimoto oraz niedoczynność jatrogena - związana z terapią radiojodem, tyreidektomią, stosowaniem leków (tyreostatyków, amiodaronu, preparatów litu) lub radioterapią okolicy szyi. Niewłaściwa podaż jodu może również powodować hipofunkcję gruczołu

tarczowego. Niedobór tego pierwiastka powoduje najczęściej subkliniczną hipotyreozę, choć dzięki wzbogacaniu soli kuchennej w sole jodu przyczyna ta straciła w Polsce na znaczeniu. Nadmiar jodu z kolei, może przejściowo hamować syntezę HT w mechanizmie Wolffa-Chaikoffa, ale w patologii tego narządu (szczególnie o tle autoimmunologicznym) proces ten przewleka się. W praktyce klinicznej nadmiar jodu jest najczęściej rezultatem podawania środków kontrastujących zawierających jod lub stosowania amiodaronu.

Do rzadszych przyczyn hipotyreozy należą: zęściowa faza zapalenia tarczycy w chorobie Gravesa-Basedowa, późna faza zapalenia podostrego lub wole Riedla. Istnieją ponadto naturalnie występujące substancje – tzw. goitrogeny, które hamują syntezę hormonów tarczycy i indukują rozwój wola. Najbardziej rozpowszechnione produkty żywnościowe o właściwościach goitrogennych to: ziarno soi, orzeszki ziemne, truskawki, gruszki, brzoskwinie, szpinak oraz warzywa kapustowate.

Wtórne postaci niedoczynności są rzadko stwierdzane (<5%) [2]. Wynikają one z niedoboru tyreotropiny (TSH) i/lub tyreoliberyny (TRH) – najczęściej w przebiegu nowotworów pierwotnych lub wtórnych w okolicy przysadki lub podwzgórza, choroby Sheehana lub procesów autoimmunologicznych.

#### ➤ Wrodzona niedoczynność tarczycy

Pierwotna wrodzona niedoczynność tarczycy jest najczęściej (70-80%) skutkiem zaburzeń rozwojowych tarczycy: agenezji, czyli całkowitego braku narządu,

aplazji – niewykształcenia narządu, mimo obecności jego zawiązku, hipoplazji – niedorozwoju gruczołu oraz ektopii, czyli lokalizacji tarczycy w miejscu nietypowym (najczęściej: u podstawy języka, w okolicy podbródkowej, nad lub podgnykowej, wewnątrz-krtaniowo lub w obrębie przetrwałego przewodu językowo-tarczowego). Rzadziej spotyka się postacię wynikającą z dyshormonogenezy, która najczęściej jest wynikiem: wrodzonego defektu syntezy tyreoglobuliny lub wrodzonego braku/zmniejszenia aktywności tyreoperoksydazy [1,2].

Dzięki wprowadzeniu suplementacji jodu u ciężarnych sporadycznie zdarzają się w Polsce przypadki kretynizmu endemicznego, wynikającego z niedoboru jodu.

Zdecydowanie rzadziej występuje wtórna wrodzona niedoczynność, która może być wynikiem: wrodzonych nieprawidłowości podwzgórzowo-przysadkowych, wielohormonalnej niedoczynności przysadki lub izolowanego niedoboru TSH [2].

#### • **Epidemiologia**

Gdy uwzględni się osoby z subkliniczną postacią, niedoczynność tarczycy jest częstą endokrynopatią. Natomiast postać jawna występuje rzadziej - jej częstość określa się na ok. 0,3-0,4% [3,4]. W Polsce (dane dla Krakowa, po wprowadzeniu profilaktyki jodowej) jej występowanie ocenia się dla dorosłej populacji na ok. 2,1% dla kobiet i 0,3% dla mężczyzn [5]. Występowanie niedoczynności tarczycy subklinicznej ocenia się z kolei na 4–8% [3,4]. Niedoczynność dotyczy głównie osoby w wieku 30-60 lat, a kobiety stanowią ok. 80% chorych.

Wrodzona niedoczynność tarczycy jest schorzeniem rzadkim – w Polsce jej częstość ocenia się na ok. 1:3800 żywych urodzeń, co daje ok. 100-120 chorych noworodków rocznie.

#### • **Obraz kliniczny i diagnostyka**

Niedoczynność tarczycy może przebiegać subklinicznie, kiedy diagnozuje się ją na podstawie wyników badań dodatkowych lub jawnie klinicznie o różnym stopniu ciężkości.

#### • **Wrodzona niedoczynność tarczycy**

Dzięki objęciu całej populacji noworodków w 1994 r. badaniami przesiewowymi i szybkiemu włączaniu leczenia substytucyjnego L-tyroksyną, wrodzona hipotyreoza straciła na znaczeniu w codzien-

nej praktyce klinicznej. Z tego względu zostaną tutaj przedstawione najważniejsze fakty dotyczące tego zagadnienia (dalsze informacje można znaleźć w Programie Badań Przesiewowych Noworodków w Polsce ([www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/p\\_prziew\\_novorod\\_2\\_2006\\_2008\\_14032007.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/p_prziew_novorod_2_2006_2008_14032007.pdf))).

Rozpoznanie stawia się najczęściej na podstawie badania krwi dziecka pobranej z pięty w 4-5 dniu życia (po 72. godzinie) na specjalną bibułę. Próbkę oceniana jest w centralnych laboratoriach, z uwzględnieniem poniższych kryteriów:

1. TSH z bibuły < 15 mIU/L – norma;
2. TSH z bibuły ≥ 35 mIU/L – konieczna dalsza diagnostyka;
3. TSH z bibuły w przedziale 15-35 mIU/L – powtórne pobranie na bibułę i postępowanie jak w punkcie 1. i 2.

Ostateczne rozpoznanie ustala się na podstawie wywiadu, badania fizykalnego oraz oznaczenia w surowicy krwi poziomu hormonów tarczycy.

Wczesne objawy wrodzonej niedoczynności tarczycy obejmują: trudności w oddychaniu przebiegające z sinicą, przedłużającą się żółtaczkę noworodkową, trudności w karmieniu, obecność przepukliny pępkowej oraz opóźnione dojrzewanie szkieletu. Na radiogramach charakterystyczny jest brak nasady dalszej kości udowej i nasady bliższej piszczeli u donoszonych noworodków. Dzieci z wrodzoną niedoczynnością tarczycy są spokojne, co początkowo nie wzbudza niepokoju rodziców. Dużo śpią, są mało ruchliwe, wiotkie, mało płaczą, rzadko domagają się karmienia. Z czasem coraz bardziej zaznacza się opóźnienie rozwoju dziecka.

#### • **Subkliniczna niedoczynność tarczycy**

Niedoczynność subkliniczną charakteryzuje brak wyraźnych objawów klinicznych. W oznaczeniach laboratoryjnych stwierdza się natomiast zwiększone (lub w górnej granicy normy) stężenie TSH w surowicy, przy prawidłowym stężeniu całkowitych i wolnych HT. W teście z TRH obserwuje się zwiększoną reakcją tyreotropową. Podobny profil hormonalny występować może podczas leczenia rekombinowanym ludzkim TSH oraz w ustępującym zapaleniu tarczycy.

Stężenie TSH w surowicy oraz obecność auto-przeciwciał przeciwko tyreoperoksydazie (antyTPO) u osób z niejawną klinicznie hipotyreozą ma wartość prognostyczną [6,7]. Huber i wsp. [7] wskazują na

następujące zależności:

- u pacjentów, u których TSH < 6  $\mu\text{U}/\text{mL}$  10-letnie ryzyko progresji do jawnej niedoczynności jest bliskie zeru;
- u pacjentów, u których TSH mieści się w przedziale 6-12  $\mu\text{U}/\text{mL}$  10-letnie ryzyko wynosi 42,8%, a przy dodatnim wyniku antyTPO wzrasta do 80%;
- u pacjentów, u których TSH > 12  $\mu\text{U}/\text{mL}$  10-letnie ryzyko wynosi 76,9%.

#### • **Jawna klinicznie niedoczynność tarczycy**

Objawy niewielkiej niedoczynności tarczycy są niespecyficzne i łatwo je zidentyfikować jako przejawy innych powszechnie występujących schorzeń, natomiast w ciężkiej postaci (*myxoedema*) obraz jest sugestywny i łatwiejszy w interpretacji.

Najczęściej stwierdzane objawy niedoczynności tarczycy to (występujące u ponad 60% chorych, kolejność wg częstości występowania): osłabienie, sucha i szorstka skóra (charakterystyczne tzw. brudne łokcie), senność, spowolnienie mowy, obrzęk powiek, uczucie zimna, pogrubienie języka, obrzęk twarzy, suche, szorstkie włosy (trudne do uczesania), bledność, kłopoty z pamięcią, zaparcia [8]. Często spotyka się tylko część z nich, a obraz może sugerować zwykłe przemęczenie, zaniedbanie, początki przeziębienia czy depresję – dlatego należy zachować czujność, szczególnie u pacjentów z grup ryzyka.

Główne objawy i nieprawidłowości ze strony poszczególnych układów to:

1. Układ sercowo-naczyniowy: bradykardia i zmniejszony rzut serca, bóle wieńcowe. W EKG w ponad 95% przypadków stwierdza się spłaszczenie lub ujemny załamek T, niskie zespołu QRS, obniżony odcinek ST. W badaniach obrazowych obserwuje się powiększenie sylwetki serca.
2. Układ oddechowy: zmniejszona częstość oddechów, upośledzona reakcja na hiperkapnię i hipoksję.
3. Układ pokarmowy: zwolnienie perystaltyki (zaparcia, rzadko niedrożność).
4. Układ wydalniczy: upośledzenie funkcji filtracyjnej i zdolności wydalania wody (możliwe zatrucie wodne).
5. Układ nerwowy: zaburzenia koncentracji i myślenia; obwodowo: mrowienia i parestezje.
6. Układ rozrodczy: zaburzenia miesiączkowania,

nia, niepłodność; niekiedy nieprawidłowe, obfite krwawienia (*metrorrhagia*).

Potwierdzeniem pierwotnej niedoczynności tarczycy jest niskie stężenie w surowicy całkowitej i wolnej tyroksyny (stężenie trijodotyroniny może być poniżej lub w granicach normy) przy podwyższonym stężeniu TSH.

W niedoczynności wtórnej również obserwuje się obniżenie stężenia HT w surowicy, jednak nie towarzyszy im podwyższone stężenie TSH. Postać ta charakteryzuje się ponadto częstym współwystępowaniem niedoczynności kory nadnerczy i gonad oraz mniejszym nasileniem objawów klinicznych. W różnicowaniu pochodzenia przysadkowego i podwzgórzowego wtórnej niedoczynności tarczycy przydatny jest test z TRH:

- brak wzrostu stężenia TSH po podaniu TRH wskazuje na przyczynę przysadkową;
- częściowa lub pełna odpowiedź TSH po podaniu TRH wskazuje na przyczynę podwzgórzową.

W dalszym postępowaniu należy ustalić etiologię niedoczynności tarczycy, wykonując badania dodatkowe, tj.: stężenie przeciwciał przeciw-tarczycowych i tyroglobuliny w surowicy, ultrasonografię lub scyntyografię oraz biopsję aspiracyjną cienkoigłową celowaną.

## **Leczenie**

Leczenie niedoczynności tarczycy, niezależnie od etiopatogenezy polega na uzupełnianiu niedoborów HT (leczenie substytucyjne) i opiera się na podawaniu preparatów lewotyroksyny z ewentualnym dołączeniem liotyroniny (trijodotyroniny).

Ludzki rekombinowany TSH (Thyrogen<sup>®</sup>) nie znalazł większego zastosowania w terapii hipotyreozy, aczkolwiek jest przydatny u pacjentów z rakiem tarczycy po leczeniu operacyjnym. W Polsce posiada rejestrację jedynie jako środek diagnostyczny.

#### • **Lewotyroksyna**

Jest to lewoskrętny analog naturalnej tyroksyny. Wchłania się z przewodu pokarmowego w 80%, ale proces ten może być łatwo zakłócony przez pokarm, żywicę jonowymienną, a nawet kawę [9]. W związku z tym należy go podawać na czczo, co najmniej pół godziny przed posiłkiem. Maksymalne stężenie we krwi osiąga po 6 godz. od podania. W osoczu lewo-

tyroksyna transportowana jest głównie (80%) przez globulinę wiążącą tyroksynę (TBG - thyroxine binding globuline), poza tym może się wiązać z prealbuminą i albuminą (TBPA, TBA - thyroxine binding prealbumine, thyroxine binding albumine).  $T_{1/2}$  preparatu jest zależny od stanu pacjenta: w hipertyreozie 3-4 dni, w eutyreoze 3-7 dni, a w hipotyreoze wydłuża się do 9-10 dni. Efekt terapeutyczny pojawia się klinicznie po 1-2 tyg. i utrzymuje się do 3 tyg. po zaprzestaniu przyjmowania. Co istotne dla monitorowania leczenia, zmian stężenia TSH w surowicy należy się spodziewać po 6.-12. tygodniach. Podobnie jak naturalna tyroksyna, lek metabolizowany jest w tkankach obwodowych do aktywniejszego hormonu – trijodotyroniny.

Różne preparaty lewotyroksyny uważane są za biorównoważne (takie stanowisko przyjął Federalny Urząd ds. Żywności i Leków [FDA – Food and Drug Administration]), choć pogląd ten budzi sporo kontrowersji [10,11].

**Stwierdzenie niedoczynności gruczołu tarczowego jest bezwzględny wskazaniem do leczenia substytucyjnego do końca życia!**

Tyroksyna jest niezbędna do prawidłowego funkcjonowania ustroju, dlatego nie ma bezwzględnych przeciwwskazań do jej stosowania (pomijając w większości sytuacji klinicznych tyreotoksykozę). Niemniej, należy unikać rozpoczynania leczenia (szczególnie w pełnej dawce) w następujących sytuacjach klinicznych: ostre zespoły wieńcowe, ostre zapalenie mięśnia sercowego, *pancarditis* (zapalenie wszystkich warstw serca) oraz nieleczona niedoczynność kory nadnerczy lub przysadki. Należy również zachować ostrożność u pacjentów z innymi obciążeniami ze strony układu sercowo-naczyniowego (niewydolność krążenia, arytmie, choroba wieńcowa).

Interakcje, oprócz wymienionych ze środkami upośledzającymi wchłanianie hormonu, obejmują: nasilenie działania pochodnych kumaryny (z wydłużeniem czasu protrombinowego), osłabienie działania insuliny i leków hipoglikemizujących (stąd konieczność obserwacji glikemii u diabetyków). Szereg leków może także wpływać na stężenie wolnych hormonów poprzez interakcję z białkami wiążącymi tyroksynę w osoczu: karbamazepina, fenytoina, salicylany, klofibrat i furosemid mogą wypierać tyroksynę z połączeń z białkami osocza, estrogeny natomiast zwiększają syntezę TBG i obniżają pulę wolnego hormonu. Tyroksyna może dodatkowo wpływać na działanie sympatykomimetyków i trójpierścieniowych leków

przeciwdepresyjnych. Należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych digoksyną. Ostatnio pojawiły się doniesienia, że imatinib może zwiększać zapotrzebowanie na lewotyroksynę [12].

Działania niepożądane są rzadkie i związane najczęściej z niedostawianiem dawki na początku leczenia. Obejmują objawy nadczynności tarczycy (najczęściej dość łagodne, jak: bezsenność, drżenie rąk, uczucie gorąca) objawy ze strony układu krążenia (kołatanie serca, dławica, tachykardia). Kazuistycznie obserwowano uszkodzenie wątroby przez tyroksynę [13].

Działania niepożądane mogą się nasilać u pacjentów leczonych dawkami supresyjnymi (suprafizjologicznymi, powodującymi obniżenie stężenia TSH w surowicy poniżej 0.1mU/L) (por. dalej).

#### • Trijodotyronina

W leczeniu substytucyjnym stosowana jest najczęściej razem z tyroksyną. Jako jedyny preparat można ją podawać po leczeniu zabiegowym pęcherzykowego lub brodawkowatego raka tarczycy, w przygotowaniu do badań scyntygraficznych. Opisywano również przypadki pacjentów nietolerujących tyroksyny, u których jedyną opcją była monoterapia trijodotyroniną.

Trijodotyronina dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego, i wiąże się z białkami osocza (w mniejszym stopniu niż tyroksyna);  $T_{1/2}$  wynosi ok. 24 h, szybciej również w stosunku do tyroksyny, rozpoczyna się jej działanie – po 4.-8. godzinach.

Przeciwwskazania, interakcje i działania niepożądane są podobne jak w przypadku tyroksyny.

Wskazania nie są jednoznaczne i w kontekście nowych danych z randomizowanych badań klinicznych kontrowersyjne. Stosowanie tego połączenia w przypadkach pierwotnej nabytej niedoczynności tarczycy, mimo iż wydaje się bliższe fizjologii, nie jest korzystniejsze w porównaniu z monoterapią. W systematycznym przeglądzie badań dotyczących porównania leczenia samą tyroksyną i tyroksyną z trijodotyroniną Escobar-Morreale i wsp. [14] nie wykazali znamiennej korzyści w grupie terapii kombinowanej, stwierdzono natomiast większą częstość działań niepożądanych (głównie objawów nadczynności tarczycy). Joffe i wsp. [15] w metaanalizie również nie stwierdził korzyści z leczenia dwoma lekami.

#### • Leczenie substytucyjne

Wprowadza je się w większości przypadków niedoczynności tarczycy – zarówno wrodzonej jak i nabytej.

Leczenie modyfikuje się w zależności od etiologii – w postaciach jatrogennych obejmuje to minimalizację niekorzystnych efektów leczenia, w związanych ze złą podażą jodu należy wyrównywać zaburzenia gospodarki tym pierwiastkiem. W postaciach wtórnych częściej konieczne jest postępowanie przyczynowe (np. leczenie onkologiczne w przypadku guzów okolicy podwzgórza lub przysadki). Poniżej przedstawione główne zasady dotyczące wyłącznie podawania preparatów tyroksyny.

► Dawkowanie

Leczenie zazwyczaj rozpoczyna się od niskiej dawki (np. 25 µg dziennie) i stopniowo zwiększa się do dawki optymalnej, przy której stężenie TSH w surowicy utrzymuje się w dolnych granicach normy (0,8-0,9). U młodych pacjentów bez obciążeń ze strony układu sercowo-naczyniowego można rozpocząć od większej dawki – np. 50 µg dziennie. Dawkę optymalną można w przybliżeniu obliczyć – wynosi ona ok. 1,7 µg/kg/dobę, przy czym podstawowym kryterium pozostaje stan kliniczny pacjenta i stężenie TSH w surowicy. Docelowo chorzy z niedoczynnością przyjmują najczęściej 50-200 µg lewotyroksyny dziennie w zależności od stanu klinicznego, wieku i masy ciała.

Dużym problemem jest uzyskanie współpracy w szczególnych grupach pacjentów (np. z chorobami psychicznymi, uzależnieniami) w zakresie codziennego pobierania preparatu lewotyroksyny. W takich przypadkach lepszy efekt kliniczny można osiągnąć stosując tyroksynę raz w tygodniu [16].

► Dawkowanie u dzieci

U dzieci wymagane są zdecydowanie większe dawki L-tyroksyny dla uzyskania pożądanego efektu: do 3. miesiąca życia podaje się 10-15 µg/kg/dobę; 3.-12. miesiąc życia: 6.-10. µg/kg/dobę; 1.-3. rok życia: 4.-6. µg/kg/dobę; 3.-10. rok życia: 3-5 µg/kg/dobę; 10.-16. rok życia: 2-4 µg/kg/dobę [17]. Ze względu na ryzyko opóźnienia rozwoju układu nerwowego leczenie wprowadzać należy w tej grupie szybko i szybciej przechodzić do podawania pełnej dawki.

► Dawkowaniu u osób starszych

U osób starszych z kolei – przeciwnie – zaleca się mniejsze ilości tyroksyny oraz dużą ostrożność w podwyższaniu jej, ze względu na ryzyko sercowo-naczyniowe (wzrost ciśnienia, tachykardia, nasilenie objawów niewydolności krążenia i dławicowych).

Rozpoczyna się od 25 µg lewotyroksyny dziennie i podnosi o 25-50 µg na dawkę w odstępach 4-6 tygodniowych. Zapotrzebowanie na HT jest w tej grupie o ok. 20 % niższe (średnio można przyjąć 1 µg/kg/dobę) [18]. U osób obciążonych chorobami serca dawkę początkową można zredukować nawet do 12,5 µg.

► Monitorowanie terapii

Po zdiagnozowaniu chorego u specjalisty endokrynologa i ustaleniu optymalnej dawki tyroksyny, leczenie może być kontynuowane u lekarza rodzinnego. Zasada ta nie odnosi się jednak do noworodków i dzieci z wrodzoną niedoczynnością tarczycy oraz pacjentów po leczeniu onkologicznym z powodu raka tarczycy.

Jak wspomniano wcześniej, pacjenci leczeni z powodu hipotyreozy wymagają okresowej kontroli stanu klinicznego i parametrów laboratoryjnych. Ważna jest obserwacja w kierunku objawów zarówno niedoczynności jak i nadczynności tarczycy (*hypertthyreosis facticia*). TSH należy oznaczać nie wcześniej niż 4-6 tygodni po modyfikacji leczenia. Po ustaleniu optymalnej dawki, u chorych leczonych przewlekle wystarcza zazwyczaj kontrola 1-2 razy w roku. Gdy pacjent osiąga 60-70 r.ż. należy zweryfikować leczenie, jak podano wyżej [18].

U pacjentów z niedoczynnością wtórną kontroluje się stężenie wolnej trijodotyroniny w surowicy, która powinna się znajdować w przedziale od środkowego do górnego zakresu normy.

► Subkliniczna niedoczynność tarczycy

Brak jest jednoznacznego stanowiska odnośnie leczenia chorych z subkliniczną niedoczynnością tarczycy. Wydaje się, że ta postać hipotyreozy może mieć niekorzystny wpływ na ryzyko choroby wieńcowej oraz tendencję do arytmii. [19-21]. Dlatego u pacjentów obciążonych dużym ryzykiem zdarzeń wieńcowych można rozważyć supresję hormonami tarczycy.

Ze względu na fakt korelowania stężenia TSH w surowicy z ryzykiem rozwoju jawnej niedoczynności tarczycy należy pamiętać o konieczności kontroli (co najmniej raz do roku) klinicznej i laboratoryjnej z niedoczynnością w wywiadzie. Ponadto, Amerykańskie Towarzystwo Endokrynologów Klinikystów zaleca suplementację tyroksyną u pacjentów, u których stwierdzono stężenie TSH w surowicy powyżej 10 µIU/mL, podwyższone stężenie przeciwciał antytyreoperoksydazowych (anty-TPO) lub wole niezależnie od innych objawów [22].

- **Leczenie supresyjne**

Leczenie supresyjne polega na podawaniu tyroksyny w dawkach prowadzących do obniżenia stężenia TSH w surowicy poniżej 0.1mU/L. Obniżenie TSH ma na celu przede wszystkim wyeliminowanie czynnika troficznego dla komórek pęcherzykowych tarczycy, gdyż TSH pełni dla nich rolę czynnika wzrostu. Warunkiem koniecznym, by takie postępowanie było skuteczne jest wrażliwość komórek na zmiany TSH, czyli obecność funkcjonujących receptorów dla TSH. Nie wszystkie nowotwory (zarówno łagodne i złośliwe) spełniają to założenie. Jeśli tak jest, niskie stężenie TSH zapobiega nowotworzeniu w tarczycy lub ogranicza ryzyko nawrotu nowotworzenia po leczeniu.

Leczenie supresyjne prowadzi się głównie po leczeniu zróżnicowanego, czyli pęcherzykowego lub brodawkowatego raka tarczycy. Średnio podaje się 150-300 µg/dobę lewotyroksyny. Terapię tę podtrzymuje się przez całe życie, by zapewniać podaż hormonów tarczycy oraz zapobiegać nawrotom choroby.

Leczenie supresyjne można również stosować w terapii zmian guzkowych w obrębie tarczycy.

Spśród objawów niepożądanych w leczeniu supresyjnymi dawkami L-tyroksyny należy wymienić: wzmożoną potliwość, męczliwość, drżenie rąk, płaczliwość, objawy ze strony układu krążenia (tachyarytmie, niewydolność krążenia). Ponadto mogą pojawić się zmiany w gęstości mineralnej kości. Tyroksyna może bowiem niekorzystnie wpływać na zmiany osteoporotyczne, szczególnie w kości korowej [23,24]. Najbardziej narażone na przyspieszenie utraty masy kostnej są kobiety po menopauzie. Powinny one być poddane regularnym badaniom począwszy od szóstego miesiąca terapii i w razie konieczności leczeniu antyresorpcyjnym [23].

- **Leczenie śpiączki hipometabolicznej**

Śpiączka metaboliczna (*myxoedema coma*) jest ciężką, schyłkową fazą niedoczynności tarczycy zagrażającą życiu. Obok innych, wcześniej wymienionych objawów niedoczynności tarczycy, obserwuje się silne zaburzenia świadomości (głównie o charakterze ilościowym: senność, śpiączka), hipotermię (nawet do 25° C) oraz niewydolność oddechową. Obrzęki (nagromadzenie kwasu hialuronowego i siarczanu chonroityny) są nasilone, nie poddają się uciskowi, mogą objąć także narządy wewnętrzne (tamponada, wysięk w otrzewnej). W przebiegu śpiączki dochodzi do zaburzenia funkcji wielu narządów i układów, dla-

tego konieczna jest szybka ocena układu oddechowego, wydalniczego, krążenia i nerwowego oraz oznaczenie gazometrii, elektrolitów, kreatyniny i EKG.

Do śpiączki dochodzi zazwyczaj w wyniku nałożenia się na nieleczoną lub niewłaściwie leczoną niedoczynność tarczycy innego czynnika stresogennego: infekcji dróg oddechowych lub układu moczowego, hipoglikemii, anemii itp. [25].

### **Leczenie**

Terapię prowadzi się w oddziałach intensywnej opieki medycznej, z możliwością wentylacji mechanicznej i diagnostyki inwazyjnej.

Chorem podaje się L-tyroksynę dożylnie w dawce 200-250 µg (niekiedy nawet do 400 µg). Ze względu na szybkość działania, korzystne jest podanie trijodotyroniny, 10 µg i.v. co 8 godz. przez dwie pierwsze doby leczenia. Konieczna jest odpowiednia podaż elektrolitów, z zachowaniem ostrożności odnośnie ilości podawanych płynów (ryzyko zatrucia wodnego). Hipoglikemię należy korygować przez dożylnie podanie roztworu glukozy. Ponadto stosuje się dożylnie steroidy – np. hydrokortyzon w dawce 40-100 mg co 6 godz. przez dwie pierwsze doby. Dawkę następnie redukuje się stopniowo (leczenie Hydrokortyzonem konieczne przy niedoczynności wtórnej i gdy stężenie kortyzolu w surowicy nie przekracza 30 µg/dL).

Postępowanie w śpiączce jest trudne i wymaga dużego doświadczenia od klinicysty. Nawet z wykorzystaniem nowoczesnych metod śmiertelność pacjentów w tym stanie sięga 20%.

- **Leczenie kobiet w ciąży**

Główną przyczyną niedoczynności u kobiet ciężarnych jest autoimmunologiczne zapalenie tarczycy [26]. Ciąża jest stanem zwiększonego zapotrzebowania na HT, dlatego zaostrza ona przebieg niedoczynności oraz może doprowadzić do ujawnienia subklinicznej niedoczynności tarczycy.

Leczenie hipotyreozy u kobiet w ciąży ma szczególne znaczenie, gdyż zarówno jawny jak i subkliniczny niedobór HT wywiera niekorzystny wpływ na przebieg ciąży i rozwój płodu. Jawna niedoczynność tarczycy przyczynia się do licznych komplikacji położniczych, stwierdza się zwiększone ryzyko poronień, porodów przedwczesnych, przedwczesnego oddzielenia łożyska, krwotoku poporodowego oraz nadciśnienia indukowanego ciążą [26-28]. U kobiet z subkliniczną niedoczynnością stwierdza się zwiększone ryzyko porodu

przedwczesnego, a obecność przeciwciał antyTPO dwukrotnie zwiększa ryzyko poronienia [29]. U dzieci matek z hipotyreozą oprócz powikłań wcześniactwa najpoważniejszym zaburzeniem jest opóźnienie rozwoju układu nerwowego płodu. Obecność autoprzeciwciał w surowicy może powodować niedoczynność tarczycy po porodzie [29].

Podstawą terapii podczas ciąży, podobnie jak w pozostałych przypadkach niedoczynności, jest substytucja tyroksyny. Jednak ze względu na zmiany w fizjologii układu wydzielniczego w czasie ciąży, należy w miarę jej postępu modyfikować dawkowanie. Zgodnie z niedawno opublikowanymi zaleceniami Amerykańskiego Towarzystwa Endokrynologicznego [29], TSH należy utrzymywać poniżej 2,5 µg/mL w I trymestrze (oraz przed zajściem w ciążę) i poniżej 3 µg/mL w II i III trymestrze. Średnie dawki tyroksyny by osiągnąć ten cel wynoszą wg Glinioera i Abalovicha: 100 µg/dobę w I trymestrze, 125 µg/dobę w II tryme-

strze i 150 µg/dobę w III trymestrze [26].

Kobiety, u których jeszcze przed ciążą wdrożono leczenie niedoczynności tarczycy wymagają od momentu jej wykrycia zwiększenia dawki o ok. 30-50%.

Po porodzie zazwyczaj redukuje się dawki L-tyroksyny i należy monitorować funkcję tarczycy co najmniej przez kolejne 6 miesięcy.

Adres do korespondencji:

Katarzyna Łacka

Katedra Endokrynologii, Przemiany Materii

i Chorób Wewnętrznych

Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego

w Poznaniu;

Tel.: (+48) 604-905-086;

E-mail: K\_Lacka@wp.pl

## Piśmiennictwo

1. Łacka K. Choroby tarczycy. Rozpoznawanie i leczenie. Warszawa: PZWL; 2001: 97-111.
2. Woerber KA. Update on the management of hyperthyroidism and hypothyroidism. Arch Fam Med 2000; 9: 743-747.
3. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 489-99.
4. Hoogendoorn EH, Hermus AR, de Vegt F, Ross HA, Verbeek ALM, Kiemenev LALM, Swinkels DW, Sweep FCGJ, den Heijer M. Thyroid function and prevalence of anti-thyroperoxidase antibodies in a population with borderline sufficient iodine intake: influences of age and sex. Clin Chem 2006; 52: 104-11.
5. 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: 676-9.
6. Helfand M, Crapo LM. Screening for thyroid disease. Ann Intern Med 1990; 112: 840-9.
7. Huber G, Staub J, Meier C, Mitrache C, Guglielmetti M, Huber P, Braverman LE. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 3221-6.
8. Larsen P, Davies T, Hay I. The thyroid gland. In: Williams textbook of endocrinology. 9th ed. Wilson J, Foster D, Kronenberg H, Larsen P (editors). Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1998: 461.
9. Benvenga S, Bartolone L, Pappalardo MA, Russo A, Lapa D, Giorgianni G, Saraceno G, Trimarchi F. Altered intestinal absorption of L-thyroxine caused by coffee. Thyroid 2008; 18: 293-301.
10. Dong BJ, Hauck WW, Gambertoglio JG, Gee L, White JR, Bupp JL, Greenspan FS. Bioequivalence of generic and brand-name levothyroxine products in the treatment of hypothyroidism. JAMA 1997; 277: 1205-13.
11. Green WL. New questions regarding bioequivalence of levothyroxine preparations: a clinician's response. AAPS J 2005; 7:E54-8.
12. de Groot JWB, Zonnenberg BA, Plukker JTM, van Der Graaf WTA, Links TP. Imatinib induces hypothyroidism in patients receiving levothyroxine. Clin Pharmacol Ther 2005; 78: 433-8.
13. Kawakami T, Tanaka A, Negoro S, Morisawa Y, Mikami M, Hojo M, Yamamoto T, Uegaki S, Aiso M, Kawasaki T, Ishii T, Kuyama Y, Fukusato T, Takikawa H. Liver injury induced by levothyroxine in a patient with primary hypothyroidism. Intern Med 2007; 46: 1105-08.
14. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JL, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. REVIEW: Treatment of hypothyroidism with combinations of levothyroxine plus liothyronine. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 4946-54.

15. Joffe RT, Brimacombe M, Levitt AJ, Stagnaro-Green A. Treatment of clinical hypothyroidism with thyroxine and triiodothyronine: a literature review and metaanalysis. *Psychosomatics* 2007; 48: 379-84.
16. Rangan S, Tahrani AA, Macleod AF, Moulik PK. Once weekly thyroxine treatment as a strategy to treat non-compliance. *Postgrad Med J* 2007; 83: e3.
17. Setian NS. Hypothyroidism in children: diagnosis and treatment. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83: S209-16.
18. Hays MT, Nielsen KR. Human thyroxine absorption: age effects and methodological analyses. *Thyroid* 1994; 4: 55-64.
19. Rodondi N, Aujesky D, Vittinghoff E, Cornuz J, Bauer DC. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2006; 119: 541-51.
20. Singh S, Duggal J, Molnar J, Maldonado F, Barsano CP, Arora R. Impact of subclinical thyroid disorders on coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2008; 125: 41-8.
21. Unal O, Erturk E, Ozkan H, Kiyici S, Guclu M, Ersoy C, Yener F, Imamoglu S. Effect of levothyroxine treatment on QT dispersion in patients with subclinical hypothyroidism. *Endocr Pract* 2007, 13: 711-15.
22. American Association of Clinical Endocrinologists: American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract* 2002; 8: 457-69.
23. Mohammadi B, Haghpanah V, Tavangar SM, Larijani B. Modeling the effect of levothyroxine therapy on bone mass density in postmenopausal women: a different approach leads to new inference. *Theor Biol Med Model* 2007; 4: 23.
24. Schneider R, Reiners C. The effect of levothyroxine therapy on bone mineral density: a systematic review of the literature. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003; 111: 455-70.
25. Muller AF, Berghout A, Wiersinga WM, Kooy A, Smits JWA, Hermus ARMM. Thyroid function disorders--Guidelines of the Netherlands Association of Internal Medicine. *Neth J Med* 2008; 66: 134-42.
26. Glinoe D, Abalovich M. Unresolved questions in managing hypothyroidism during pregnancy. *BMJ* 2007; 335: 300-2.
27. Burrow GN. Thyroid function and hyperfunction during gestation. *Endocr Rev* 1993; 14: 194-202.
28. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997, 18: 404-33.
29. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoe D, Mandel SJ, Stagnaro-Green A. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: S1-47.