

©Borgis

*Helena Jastrzębska

Leczenie hormonami tarczycy – czy to wyzwanie?

Treatment with the thyroid hormone – is it a challenge?

Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Szpital Bielański, Warszawa
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Wojciech Zgliczyński

Słowa kluczowe

tyroksyna, niedoczynność tarczycy, trijodotyronina, test wchłaniania jelitowego

Keywords

levothyroxine, hypothyroidism, triiodothyronine, absorption test

Streszczenie

Syntetycznie otrzymana sól sodowa lewoskrętnej tyroksyny (T4) jest leczeniem pierwszego wyboru niedoczynności tarczycy pierwotnej i wtórnej, niezależnie od jej przyczyny, w każdej grupie wiekowej. Chociaż prawidłowa tarczyca jest źródłem zarówno tyroksyny, jak i trijodotyroniny, nie są rekomendowane preparaty trijodotyroniny czy złożone tyroksyny z trijodotyroniną. Trijodotyronina zalecana jest jedynie u chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy, krótkotrwale po odstawieniu tyroksyny, oraz w leczeniu śpiączki hipometabolicznej. Celem leczenia tyroksyną jest doprowadzenie do klinicznej i biochemicznej eutyreozy. TSH jest dogodnym parametrem w diagnostyce i monitorowaniu leczenia, z wyjątkiem stanów takich jak niedoczynność centralna, podaż leków (glikokortykoidy, dopamina), obecność p/ciał przeciwko TSH, wczesny okres ciąży, niedomoga kory nadnerczy (może zwiększyć TSH). Dawka leku zależy od szeregu czynników, w tym: przyczyny i ciężkości niedoczynności, wieku, masy ciała, schorzeń współistniejących. Standardem jest codzienna poranna podaż na czczo 30-60 min przed śniadaniem, alternatywna opcja to codzienna podaż 3-4 godz. po kolacji. Pomyślne wyniki osiąga się także po podaniu jednorazowo w tygodniu należytej pełnej tygodniowej dawki lub podzielonej na dwie podawane dwukrotnie w tygodniu. W przypadkach opóźnionego wchłaniania możliwa jest cotygodniowa podaż domięśniowa. Dożylna, codzienna podaż może mieć zastosowanie u chorych z ciężką niedoczynnością, u których nie można stosować leczenia doustnego. Ocena wchłaniania tyroksyny z przewodu pokarmowego może być przeprowadzona w oparciu o test, polegający na podaży 1000 µg T4 jednorazowo na czczo i badaniu fT4 po 2, 4 i 6 godzinach. Badanie różnicuje opóźnienie wchłaniania – malabsorpcję – od pozornego opóźnienia – pseudomalabsorpcji. Preparaty różnych firm nie są uważane za równoważne, dlatego należy unikać zmian preparatów po ustaleniu dawki leku.

Summary

Levothyroxine (L-T4) represents the first-line treatment in patients with primary and central hypothyroidism in different periods of life. Although the normal thyroid gland secretes both thyroxine and triiodothyronine, currently, only L-T4 is recommended as a replacement therapy for hypothyroidism. Triiodothyronine is reserved as a second line drug with specific indications such as myxoedema coma or as short-term therapy in patients with thyroid cancer when L-T4 therapy is withdrawn. The goal of replacement therapy is to restore biochemical and clinical euthyroidism. TSH is a convenient test to diagnose and monitor hypothyroidism, except some conditions: central disease, drugs (glucocorticoids, dopaminergic agents), heterophilic TSH-antibodies, early phases of pregnancy, adrenal insufficiency (may raise TSH). The dose of L-T4 depends on the cause and severity of hypothyroidism, patient age and sex, BMI, and concomitant diseases. L-T4 should be taken 30 to 60 minutes before breakfast or at bedtime 4 hours after the last meal. Noncompliant patients may receive their full weekly dose once weekly or half the dose twice weekly. In cases of malabsorption it can be injected weekly intramuscularly. Intravenous daily application may be considered when oral administration cannot be used in patients with severe hypothyroidism. The L-T4 absorption test, based on the administration of a single large dose of 1000 µg of T4, with thyroid function tests at 2, 4, and 6 hours, is the primary method for distinguishing between non-compliance and true malabsorption. Switches between levothyroxine products could potentially result in variations in the administered dose and should generally be avoided.

Adres/address:

*Helena Jastrzębska
Klinika Endokrynologii CMKP
Szpital Bielański
ul. Ceglowska 80, 01-809 Warszawa
tel. +48 (22) 834-31-31
hjastrzebska@cmkp.edu.pl

WSTĘP

Syntetycznie otrzymana sól sodowa lewoskrętnej tyroksyny (L-T4), podawana doustnie, jest leczeniem standardowym przypadków niedoczynności tarczycy zarówno pierwotnej, jak i wtórnej, niezależnie od jej przyczyny, w różnych okresach życia takich jak ciąża, okres noworodkowy, dzieciństwo, w każdej grupie wiekowej, także u osób starszych ze schorzeniami współistniejącymi (1). Nie są rekomendowane preparaty suszonej tarczycy, trijodotyroniny czy złożone tyroksyny z trijodotyroniną. Zalecenie takie podaje szereg towarzystw naukowych, w tym ETA (European Thyroid Association), ATA (American Thyroid Association) i AACE (American Association of Clinical Endocrinologists) (2).

WCHŁANIANIE TYROKSYNY

Preparaty tyroksyny wchłaniają się w górnym odcinku przewodu pokarmowego, z czego 21% w dwunastnicy, 45% w górnym odcinku jelita cienkiego i 34% w dolnym odcinku jelita cienkiego, prowadząc do maksymalnego wzrostu stężenia tyroksyny w surowicy po 2-4 godzinach. Okres półtrwania hormonu wynosi 7 dni, dlatego stabilny poziom tyroksyny osiąga się przy podaży jednorazowo dziennie. Stopień wchłaniania tabletkowanego leku zależy od pH żołądka. Głodzenie zwiększa stopień wchłaniania, natomiast jedzenie i niektóre leki oraz zespoły złego wchłaniania – upośledzają. Przy podaży na czczo wchłanianiu ulega 70-80% podanej dawki. Uważa się, że zastosowanie żelatynowych kapsułek i kropli mogłoby zapewnić 100% wchłanianie, ponieważ w tej formie jest ono niezależne od pH żołądka. Pojedyncze doniesienia wskazują na poprawę wchłaniania tyroksyny przy równoczesnym podaniu 500 mg witaminy C, w nieznanym mechanizmie, może zależnym od zwiększonej rozpuszczalności tabletki w żołądku (3). Biodostępność preparatów tyroksyny, zwłaszcza generycznych, różni się, dlatego przy zmianie preparatu należy poinformować chorego o konieczności oceny wyrównania.

CEL LECZENIA

Celem leczenia tyroksyną jest doprowadzenie do klinicznej i biochemicznej eutyreozy, monitorowanej poprzez uzyskanie pożądanego stężenia TSH, i uniknięcie przedawkowania. Leczenie zapobiega progresji niedoczynności do stanu nasilenia z ryzykiem śpiączki hypometabolicznej (*myxedema coma*), poprawia jakość życia, zmniejsza ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, zaburzeń miesiączkowania, poprawia płodność. Leczenie kobiety ciężarnej zapobiega powikłaniom położniczym i zapewnia prawidłowy rozwój CUN dziecka, leczenie dzieci zapobiega powikłaniom neurologicznym i somatycznym. Niedostateczna dawka tyroksyny skutkuje utrzymywaniem się objawów niedoczynności, podwyższonym stężeniem cholesterolu i LDL cholesterolu, upośledzeniem funkcji poznawczych, zwiększeniem ciśnienia rozkurczowego, zwiększeniem masy ciała, zwiększeniem ryzyka choroby niedokrwiennej serca,

migotania przedsionków, niewydolności serca i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Przedawkowanie tyroksyny prowadzi do objawów nadczynności, zaburzeń ze strony układu sercowo-naczyniowego, w tym migotania przedsionków i osteoporozy ze zwiększeniem ryzyka złamań. Dotyczy to zwłaszcza osób po 60. roku życia i kobiet w okresie pomenopauzalnym.

Korzyści z leczenia jawnej niedoczynności tarczycy uzyskuje się w każdym wieku. Korzyści z leczenia subklinicznej niedoczynności tarczycy zależą od wieku – najbardziej są widoczne u ludzi młodych, w okresie prokreacyjnym. Leczenie po 60. roku życia nie poprawia jakości życia i nie obniża śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. U dzieci leczenie subklinicznej niedoczynności pozostaje kontrowersyjne, większość rekomendacji wskazuje, że leczenie przypadków ze stężeniem TSH 5-10 mU/l nie jest konieczne, nie poprawia parametrów psychomotorycznych i somatycznych dziecka. Konieczne jest natomiast w przypadkach stężenia TSH > 10 mU/l. Kobiety ciężarne wymagają leczenia także w fazie subklinicznej niedoczynności (1).

ZASADY LECZENIA

Leczenie tyroksyną może być wdrażane według zasady pełnej należytej dawki od początku leczenia lub stopniowego zwiększania dawki. U noworodków i kobiet ciężarnych regułą jest podaż pełnej dawki, dotyczy to może także młodych dorosłych z krótkotrwałą niedoczynnością, natomiast w wieku powyżej 50-60 lat zaleca się stopniowe wprowadzanie leku. U noworodków podawane jest wstępnie 10-15 µg/kg/d, bez ryzyka niekorzystnego wpływu na rozwój kości. Współistnienie niedomogi kory nadnerczy nakazuje najpierw podaż substytucji steroidowej, następnie hormonów tarczycy.

Dawka tyroksyny niezbędna do uzyskania stanu wyrównania zależy od szeregu czynników:

- przyczyny niedoczynności – większa dawka w przypadku atyreoz w porównaniu z chorymi, u których jest jeszcze zachowana resztkowa własna tarczyca,
- ciężkości niedoczynności – większa dawka w jawnej niż subklinicznej niedoczynności,
- wieku – mniejsza dawka w wieku starszym z powodu obniżenia metabolizmu T4,
- płci – mniejsza dawka u mężczyzn niż u kobiet w okresie premenopauzalnym,
- masy ciała – dobry parametr do wstępnego oszacowania dawki (ang. *start therapy*), dla młodych dorosłych pełna dawka substytucyjna: 1,6-1,8 µg/kg/d, dawka supresyjna: 2-2,5 µg/kg/d,
- beztluszczowej masy ciała – najlepszy parametr do oszacowania dawki należytej,
- aktywności dejodynaz – obniżona u starszych, otyłych, ze schorzeniami chronicznymi i ostrymi, zwiększona w guzach zawierających dejodynaz, np. w *hemangioma*,
- polimorfizmu dejodynaz – skutkuje koniecznością zwiększenia dawki,

- ciąży – zwiększenie dawki o 50%, co odpowiada ok. 2-2,4 µg/kg/d,
- interferencji z pokarmami i lekami (2).

Należy zdawać sobie sprawę, że podaż tyroksyny nie jest doskonałym naśladowaniem fizjologii, a TSH nie jest doskonałym markerem tkankowej eutyreozy. Dotyczy to zwłaszcza chorych po całkowitym wycięciu tarczycy – narządu, który jest źródłem zarówno tyroksyny (T4), jak i trijodotyroniny (T3). Tarczyca produkuje tyroksynę i trijodotyroninę w stosunku molarnym 15:1. Nie dysponujemy złożonymi preparatami naśladowującymi fizjologiczne wydzielanie. Dostępne preparaty T3, o okresie półtrwania 1 dzień, zalecane są u chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy, krótkotrwale, po odstawieniu tyroksyny, celem zapewnienia krótszej przerwy w braku podaży hormonów tarczycy oraz w leczeniu śpiączki hipometabolicznej.

Polimorfizm genów dla dejodynamy typu 2 lub transporterów hormonów tarczycy może wpływać na obniżenie tkankowej dostępności aktywnej metabolicznie trijodotyroniny. Badania molekularne pozwolą wykryć te zaburzenia, jednak współcześnie nie są rekomendowane w praktyce klinicznej z uwagi na ograniczoną dostępność oraz możliwość wpływu innych czynników na stężenia wewnątrzkomórkowe hormonów tarczycy. Zwraca się jednak uwagę, że pewna grupa chorych odniesie korzyści ze skojarzonego leczenia tyroksyna + trijodotyronina. W złożonym preparacie powinien być zachowany odpowiedni stosunek molarny T4 do T3, preparat trijodotyroniny charakteryzować się długim okresem półtrwania, z wolno uwalniającą się czynną substancją, bez ryzyka gwałtownych zmian stężenia trijodotyroniny surowicy. W opinii wielu towarzystw, w tym AACE, ATA i ETA, współcześnie leczenie skojarzone jest przeciwwskazane u kobiet ciężarnych oraz u chorych z zaburzeniami rytmu serca i niewydolnością serca. Dopuszczalne jest u leczonych z utrzymującymi się objawami niedoczynności tarczycy mimo biochemicznej eutyreozy, celem poprawy jakości życia. Tego typu terapia może być zlecana wyjątkowo, przez wykwalifikowanych specjalistów, ściśle monitorujących leczenie z możliwością wykrycia i zapobieżenia objawom niepożądanym. O wyrównaniu metabolicznym mogą świadczyć także tkankowe biomarkery zależne od działania hormonów tarczycy, takie jak cholesterol, kinaza kreatynowa, SHBG (ang. *sex hormone binding globuline*), rozpuszczalny receptor dla IL-2, enzym konwertujący angiotensynę, osteokalcyna i telopeptyd typu I kolagenu. Należy pamiętać, że nie są to parametry dostatecznie czułe i specyficzne, dlatego nie mogą być rekomendowane w rutynowej praktyce klinicznej.

Standardem jest codzienna poranna podaż tyroksyny na czczo 30-60 min przed śniadaniem, alternatywna opcja to codzienna podaż 3-4 godz. po kolacji. U chorych niewspółpracujących pomyślne wyniki osiąga się także po podaniu należytej pełnej tygodniowej dawki jednorazowo w tygodniu lub podzielonej na dwie dawki podawane dwukrotnie w tygodniu (4). Tygodniowa podaż nie jest polecana u chorych z chorobą niedo-

krwienną serca, z uwagi na przejściowy ponadfizjologiczny wzrost stężenia hormonów tarczycy przez 1-2 dni po podaży. W przypadkach upośledzonego wchłaniania możliwa jest cotygodniowa podaż domięśniowa, w dawce zredukowanej do 70% należytej doustnej. Zmniejszenie dawki przy podaży parenteralnej uwzględnia zasadę niepełnego wchłaniania leku z przewodu pokarmowego. Dożylna podaż tyroksyny, w schemacie podaży codziennej, zarezerwowana jest dla chorych z ciężką niedoczynnością, u których nie można stosować leczenia doustnego, np. w oddziale intensywnej terapii (5-7).

MONITOROWANIE LECZENIA

Monitorowanie leczenia tyroksyną pierwotnej niedoczynności tarczycy możliwe jest poprzez ocenę stężenia TSH, natomiast u chorych z wtórną niedoczynnością tarczycy – poprzez badanie stężenia fT4. Jedynie u dzieci z wrodzoną pierwotną niedoczynnością konieczne jest także badanie stężenia T4, które powinno mieścić się w górnym zakresie normy lub w górnej połowie normy. Stan taki należy osiągnąć po 2-4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, a następnie kontrolować stężenie TSH i fT4 co 1-2 mies. w pierwszym roku życia. Zwykle oceny TSH dokonuje się po 4-8 tyg. od włączenia leczenia, a po uzyskaniu wyrównania co 6-12 miesięcy. W ciąży obowiązuje comiesięczna kontrola TSH.

Ocenia się, że 10% prawidłowo leczonych chorych nie uzyskuje zadowalającej poprawy jakości życia mimo wyrównania metabolicznego.

Wartości referencyjne TSH zależne od wieku i wskazań terapeutycznych zostały wyszczególnione w tabeli 1.

Tabela 1. Pożądane stężenia TSH u leczonych tyroksyną wg (1).

Wiek/stan kliniczny	Stężenie TSH (mU/l)
Planowana ciąża	Dolny zakres normy < 1,2
Ciąża I trymestr	< 2,5
Ciąża II, III trymestr	< 2,5 lub < 3,0
Dzieci z wrodzoną niedoczynnością tarczycy	< 5,0, optymalnie 0,5-2,0 ze stężeniem fT4 w górnym zakresie normy w 1. roku życia
Młodzi dorośli	1-2,5
Wiek średni	1-3,0
≤ 65	> 4,5
60-70	> 6,0
70-80	> 7,0-8,0
Niedoczynność centralna	fT4 w górnej połowie normy
Rak tarczycy	Wg zasad stratyfikacji raka tarczycy

PODWYŻSZONE STĘŻENIA TSH U LECZONYCH TYROKSYNĄ

Utrzymywanie się wysokiego stężenia TSH mimo leczenia tyroksyną może być następstwem:

- braku współpracy, pominięcia codziennego zażywania tabletek (dotyczy 30-80% leczonych ze stwierdzonym podwyższonym stężeniem TSH w czasie leczenia),

- b) niewłaściwej dawki lub sposobu podania,
- c) upośledzenia wchłaniania z powodu celiakii, nietolerancji laktozy, zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka, zakażenia *Helicobacter pylori*, zakażeń jelitowych, w tym *lamblia giardia* i nadmiernego wzrostu małych bakterii jelitowych, chorób wątroby takich jak marskość, zastoinowa niewydolność wątroby, niewydolności trzustki, przebytych operacji jelitowych prowadzących do skrócenia jelita, podażu leków interferujących z wchłanianiem tyroksyny takich jak wapń, żelazo, inhibitory pompy protonowej, inhibitory H₂,
- d) zwiększenia obrotu albo wydalania tyroksyny,
- e) obecności p/ciał interferujących z oznaczeniem TSH powodujących fałszywie wysokie stężenie TSH,
- f) współistnienia oporności na hormony tarczycy,
- g) współistnienia niedomogi kory nadnerczy (8).

Ocena wchłaniania tyroksyny z przewodu pokarmowego może być przeprowadzona w oparciu o test, polegający na podaży 1000 µg T4 jednorazowo na czczo i badaniu fT4 po 2, 4 i 6 godzinach. Spodziewany szczyt stężenia osiągną po 2 godzinach i powinien przekraczać górną granicę normy, wartość poniżej 20 pmol/l należy ocenić jako upośledzenie wchłaniania – malabsorpcję, lub pozorne upośledzenie wchłaniania – pseudomalabsorpcję. Test może być wzbogacony o podaż paracetamolu, preparatu który ma inny mechanizm wchłaniania niż tyroksyna. Polega na jednoczesnej podaży na czczo 1000 µg tyroksyny i 1000 mg paracetamolu z oceną stężenia fT4 i paracetamolu we krwi zarówno przed badaniem, jak i w 1., 2., 3., 4. godzinie testu. Dowodem na zażycie paracetamolu jest obecność leku w surowicy, a dowodem na zażycie i wchłanianie tyroksyny – wzrost stężenie fT4 (9).

ZESPÓŁ WILSONA

Doktor Dennis Wilson z Florydy proponował stosowanie trijodotyroniny u chorych z objawami klinicznymi niedoczynności tarczycy, takimi jak: zmęczenie, zatrzymanie wody, przybieranie na wadze, suchość skóry i łamliwość paznokci, depresja, utrata pamięci, bóle mięśni

i stawów, hipoglikemia, zaparcia, zespół jelita drażliwego i chroniczne zmęczenie oraz obniżona temperatura ciała do 36,6°C (97,8°F) lub poniżej, u których stwierdzano prawidłowe stężenia TSH i hormonów tarczycy. Tłumaczył to tkankowym niedoborem trijodotyroniny i nazwał zespołem Wilsona (Wilson's syndrome). Z uwagi na potencjalne ryzyko niekorzystnego wpływu takiego postępowania na kości i serce, a także możliwość opóźnienia rozpoznania innej przyczyny powyższych dolegliwości, ATA w 2005 roku wydało oświadczenie, że nie ma merytorycznych podstaw do rozpoznania zespołu Wilsona, czyli wdrażania leczenia hormonami tarczycy jedynie w oparciu o wywiady bez potwierdzenia laboratoryjnego (10).

LECZENIE HORMONAMI TARCZYCY JEST WYZWANIEM

Uzyskano wiele dowodów, że TSH nie jest idealnym markerem wyrównania metabolicznego, a u części chorych leczenie wyłącznie tyroksyną nie jest w pełni wystarczające. Dotyczy to zwłaszcza chorych po doszczętnej tyreoidektomii lub z polimorfizmem aktywności dejodynaz. Skojarzenie T4 z T3 w odpowiednim stosunku molarnym byłoby naśladowaniem fizjologii, z uwzględnieniem konieczności zastosowania trijodotyroniny w formie preparatu o długim okresie półtrwania, wolno uwalniającego się. Nie ma zgodności co do leczenia subklinicznej niedoczynności tarczycy u dzieci. Wątpliwości budzi leczenie zespołu niskiej T3 preparatami trijodotyroniny. Rozważana jest rola tyroksyny w leczeniu wola guzowatego, wobec danych wskazujących na zależność podwyższonego stężenia TSH i występowania raka tarczycy. Zastosowanie analogów hormonów tarczycy zdolnych do supresji TSH, niewykazujących działania na układ sercowo-naczyniowy i kości, może być szansą dla chorych z rakiem tarczycy. Podobnie, analogi hormonów tarczycy o aktywności selektywnych agonistów receptorów w wątrobie, np. eprotirom, mogą być wykorzystane do leczenia hipercholesterolemii bez ryzyka niekorzystnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy i kości.

PIŚMIENNICTWO

1. Biondi B, Wartofsky L: Treatment With Thyroid Hormone. *Endocrine Reviews* 2015; 35: 433-512.
2. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ et al.: Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism, Prepared by the American Thyroid Association, Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid* 2014; 24(12): 1670-1751.
3. Jubiz W, Ramirez W: Effect of vitamin C on the absorption of levothyroxine in patients with hypothyroidism and gastritis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: E1031-E1034.
4. Kempke J: Treatment of Thyroxine Malabsorption. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 5(1-2): 192-195.
5. Anderson L: Isolated thyroxine malabsorption treated with intramuscular thyroxine injections. *Am J Med Sci* 2009; 337(2): 150-152.
6. Hays MT: Parenteral thyroxine administration. *Thyroid* 2007; 17(2): 127-129.
7. Nagaoka T: A case of refractory hypothyroidism requiring daily intravenous thyroxine. *J Int Med Res* 2002; 30(4): 463-465.
8. Tonjes A: Impaired enteral levothyroxine absorption in hypothyroidism refractory to oral therapy after thyroid ablation for papillary thyroid cancer: case report and kinetic studies. *Thyroid* 2006; 16(10): 1047-1051.
9. Thynne TRJ, Doogne MP: A Dose of Paracetamol for the Levothyroxine Absorption Test. *Clin Endocrinol* 2013; 78: 966-969.
10. American Thyroid Association Statement on Wilson's Syndrome. Statement Updated May 24, 2005.