

PREPORUKE ZA LIJEČENJE HIPERTIREOZE U TRUDNOĆI I ZA VRIJEME LAKTACIJE

Josip Đelmiš

Hipertireoza bilo kojeg uzroka može komplicirati trudnoću, međutim, najčešći uzrok je Gravesova bolest, odnosno klinička hipertireoza. Povišene vrijednosti HCG u ranoj trudnoći najčešći su uzrok supkliničke hipertireoze. Ona je obično prolazna u prvoj polovici trudnoće i manje teška u odnosu na Gravesovu bolest. Dijagnoza hipertireoze se postavlja na temelju niskih vrijednosti TSH ($< 0,1 \text{ mIU/L}$) u serumu kao i visokim vrijednostima slobodnih i ukupnih T_4 i T_3 . Učestalost hipertireoze u trudnoći je rijetka i iznosi oko $0,1 - 0,4\%$.¹ U trudnoći se ta bolest rijetko dijagnosticira jer se klinički simptomi tireotoksikoze ne razlikuju od „hipermetaboličkog” stanja trudnoće posebice u drugom i trećem tromjesečju budući bazalni metabolizam u zdravih trudnica raste između 15% i 20% . Pomoć u diferencijalnoj dijagnozi hipertireoze i normalne trudnoće su gubitak tjelesne težine i puls $> 100/\text{min}$. Povećanje štitnjače i egzoftalmus se često nalaze kod Gravesove bolesti, ali nazočnost istih u trudnica ne ukazuje uvijek na aktivnu bolest. Povraćanje može biti simptom hipertireoze u trudnoći ali i drugi klinički simptomi i znaci mogu nastati i često su združeni s tireotoksikozom kao što su proljev, miopatija i limfadenopatija. Trudnice s teškim oblikom hipertireoze češće imaju hipertenziju/preeklampsiju, uroinfekciju, anemiju i intrauterini zastoj rasta čeda (IUGR). Učestalost kongenitalnih malformacija je znakovito češća u neliječenih hipertireoidnih trudnica u odnosu na eutireoidne.

Biokemijska potvrda hipertireoze je najvažnija za postavljanje sigurne dijagnoze. Povišene vrijednosti T_4 i T_3 i snižene vrijednosti TSH ($< 0,1 \text{ mIU/L}$) su od temeljne važnosti za postavljanje dijagnoze hipertireoze. Normokromna, normocitna anemija, neutropenija, povišeni testovi funkcije jetre, alkalna fosfataza, transaminaze i bilirubin, hiperkalcijemija i hipomagnezijemija su dodatni laboratorijski testovi koji su združeni s tireotoksikozom, posebice kod Gravesove bolesti. Treba odrediti razinu TSH receptorskih antitijela (TRAb) između 28 – 30 tjedna u svih trudnica s aktivnom bolesti štitnjače ili anamnezom autoimune bolesti štitnjače jer razina istih može biti od pomoći u procjeni neonatalne hipertireoze. Visoka razina TRAb (povećanje za 300%) dovodi do nastanka fetalne hipertireoze.

Tireotoksikoza je stanje prekomjerne količine hormona štitnjače u perifernoj krvi. Najčešći uzrok tireotoksikoze je hipertireoza, stanje pojačanog lučenja hormona štitnjače, neovisno o hipofizi, a uzrok je autoimuna ili autonomna bolest štitnjače. Drugi uzroci tireotoksikoze su tireotoksična stanja kod subakutnog tireoiditisa, rijetko, kroničnog tireoiditisa s hipertireozom, a koja prolazi spontano te kod prekomjernog da-

vanja hormona štitnjače. Među rjede uzroke ubrajamo metastatski karcinom štitnjače ili strumu jajnika. Ponekad i za vrijeme Hashimotovog tireoiditisa nastaje hipertireoza, koja, međutim, uvijek prelazi u hipotireozu. Povećana stimulacija TSH-om (sekundarna hipertireoza) je rijetka bolest koja nastaje zbog genetski uzrokovane hormonske rezistencije perifernog tkiva. Treba misliti i na rijetku hipertireozu nastalu zbog povišene produkcije TSH iz tumora hipofize. Rijetko, hipertireoza nastaje zbog strume jajnika i trofoblastnih tumora kao i za vrijeme liječenja interferonom. Prekomjerna primjena hormona štitnjače također se opisuje kao uzrok tireotoksikoze.

Liječenje hipertireoze za vrijeme trudnoće

1. Redovito praćenje porasta tjelesne mase trudnice, UZV odrediti veličinu štitnjače, odrediti razinu FT_4 , FT_3 i TSH svaka 2 – 4 tjedna
2. PTU se preporuča 1. tromjesečju, a u 2. i 3. tromjesečju metimazol
3. Koristiti najmanje doze tireostatika. Vrijednosti FT_4 održavati u gornjoj trećini normalnih vrijednosti ili nešto iznad normalnih vrijednosti.
4. Vrijednosti TSH održavati između $0,1$ i $0,4 \text{ mU/L}$
5. Intenzivna antenatalna, intrapartalna i postpartalna skrb
6. Razmišljati o tiroidektomiji u 2. tromjesečju trudnoće ako trudnica prima visoke doze tireostatika ($PTU > 600 \text{ mg/d}$ ili metimazola $> 40 \text{ mg/d}$) ili ako ne podnosi tireostatske lijekove.
7. Ako je potrebno, u terapiju uključiti beta blokator
8. Nakon porođaja je često potrebno ponovno uključiti ili povisiti dozu tireostatika.

Terapija radioaktivnim jodom apsolutno je kontraindicirana u trudnoći, a primjena joda ne preporuča se jer izaziva neželjene posljedice za fetus, uz nastajanje strume. Tijekom trudnoće se mogu primijeniti antitireoidni lijekovi i kirurško liječenje. Najčešće se koriste tireosupresorne supstance iz grupe tionamida. Propiltiouracil (PTU) je lijek izbora, jer onemogućava ne samo glandularnu sintezu već i konverziju tiroksina (T_4) u trijodtironin (T_3), dok metimazol inhibira samo sintezu, a ne i oslobađanje hormona, pa se terapijski učinak ispoljava kada se isprazne rezerve hormona u štitnjači. Hipertireozu je najbolje liječiti prije trudnoće jer je tada liječenje uspješnije nego za vrijeme trudnoće. Neliječena ili nedovoljno liječena hipertireoza u trudnoći rezultira učestalijim kongenitalnim malformacijama, a češće su i komplikacije trudnoće. Prijevremeni porođaji, perina-

talni mortalitet i majčino oštećenje srca su značajno viši u trudnica koje su nedovoljno ili uopće nisu liječene. Cilj liječenja je kontrolirati tireotoksikozu i izbjeći istovremeno prolaznu hipotireozu fetusa. Liječenje tireostatitcima zahtjeva posebnu pažnju jer antitiroidni lijekovi prolaze placentarnu barijeru, te postoji rizik razvoja fetalne hipotireoze. Zato treba majci davati najmanju dozu lijeka neophodnu za održavanje hormona štitnjače na gornjoj granici normale (doza od 200 mg propiltiouracila ne izaziva probleme u fetusa). Doza ovisi o kliničkim simptomima. U trudnica se favorizira davanje PTU pred metimazolom u prvom tromjesečju trudnoće. Međutim, metimazol brže prolazi kroz placentarnu barijeru, te je potencijalno štetniji za fetus.

PTU prolazi placentu i može dovesti do fetalne hipotireoze. UZV pregledom može se posumnjati na fetalnu hipotireozu ako su prisutni struma, bradikardija, i IUGR (intrauterini zastoj u rastu fetusa). U suspektim slučajevima kordocenteza može biti od pomoći u postavljanju dijagnoze.

Kod teških oblika tireotoksikoze potrebna je i dodatna terapija beta blokatorima radi kontrole simptoma. Beta blokatori su posebno korisni za brzu kontrolu adrenergičnih simptoma tireotoksikoze. Propranolol 20–40 mg 2–3 puta dnevno ili atenolol 50–100 mg dnevno održavaju majčin puls na 80–90/min. Produžena terapija beta blokatorima može dovesti do neželjenih nuspojava kao što su IUGR fetalna bradikardija, hipoglikemija i slabiji odgovor na hipoksiju.

Iako je liječenje hipertireoze združeno s mnogim problemima, ova bolest zahtjeva kontinuirano liječenje tijekom trudnoće, jer je neliječena hipertireoza povezana s visokim rizikom od preeklampsije, srčanim tegobama majke, IUGR i češćom smrtnosti ploda.

Smatra se opravdanim u bolesnice koja je uzimala metimazol prije trudnoće promijeniti liječenje te uvesti propiltiouracil u razdoblju planiranja trudnoće ili u slučaju ako je trudnoća ustanovljena u prvom tromjesečju. Funkciju štitnjače treba pratiti svaka dva do četiri tjedna te usklađivati dozu lijeka s obzirom na koncentraciju slobodnog T_4 u serumu s ciljem da bude na gornjoj granici normale ili malo iznad normalnih vrijednosti. Uzimajući u obzir moguću združenost između fetalnih malformacija i uzimanja metimazola, u prvom tromjesečju se preporuča uzimanje PTU, ali zbog njegove hepatotoksičnosti, u drugom i trećem tromjesečju trudnoće liječenje treba nastaviti s metimazolom.

PTU se obično daje u dozi od 100–150 mg svakih 8 sati ovisno o težini hipertireoze. Doza se povisuje prema potrebi odnosno težini hipertireoze. Neke bolesnice moraju uzimati PTU u većoj dozi od 600–900 mg/dnevno. Prema iskustvima brojnih autora rizik od nekontrolirane maternalne tireotoksikoze je veći nego od visoke doze PTU. Lijekom se inhibira sinteza hormona, a odgovor će nastati nakon što se hormon ukloni iz štitnjače. Većina bolesnica počinje pokazivati kliničko poboljšanje nakon kraja prvog ili drugog tjedna liječenja, a maksimalni efekt traje 6–8 tjedana. Kada trudnica po-

stane eutireoidna slobodni T_4 treba mjeriti jedanput mjesečno. TSH nije od pomoći jer ostaje suprimiran tjednima. U većine bolesnica tireostatik se može prekinuti nakon 32–36 tjedna trudnoće.

Učestalost majčinih nuspojava od terapije PTU su rijetke. Pruritus, ekzorijacije kože, vrućica, kolestazna žutica, metalni okus u ustima, vrtoglavica, bronhospazam, ulceracije, hepatitis i sistemskom eritemskom lupusu (SLE) sličan sindrom može nastati u 1–5% bolesnica. Agranulocitoza je najozbiljnija komplikacija liječenja, a javlja se tek u 0,1% bolesnica. Češće se javlja u starijih bolesnica (> 40 godina) i onih koje primaju vrlo visoke doze PTU. Za vrijeme liječenja potrebno je određivati češće krvnu sliku. Nakon prekida s liječenjem ubrzo dolazi do poboljšanja broja leukocita.

Nuspojave tireostatika

Metimazol	Propiltiouracil
Pruritus	Pruritus
Ekzorijacija kože	Ekzorijacija kože
Sistemskom eritemskom lupusu sličan sindrom	Sistemskom eritemskom lupusu sličan sindrom
Kolestazna žutica	Kolestazna žutica
Agranulocitoza	Agranulocitoza
Kongenitalne malformacije:	Hepatitis
Atrezija ezofagusa	
Aplazija kože	
Dizmorfija lica	

Kod liječenja PTU-om češće se javljaju teška oštećenja jetre,³ dok su kod metimazola češće kongenitalne malformacije.²

Tireoidektomija se preporuča ukoliko se postiže slab ili nikakav uspjeh konzervativnim liječenjem. Kirurško liječenje se preporučuje u drugom ili trećem tromjesečju trudnoće nakon preoperativne pripreme s PTU i beta blokatorima.

Tireotoksična kriza je stanje akutnog, izrazitog pogoršanja hipertireoze, praćeno febrilnošću, delirijem, psihozom, komom, povraćanjem, proljevom, hepatomegalijom i blagom žuticom. Trudnica je u stanju kardiovaskularnog kolapsa ili šoka. Tireotoksična kriza je rijetka i po život opasna komplikacija hipertireoze koja nastaje kod loše liječenih ili neliječenih bolesnica. Iznenađni događaji kao što su infekcija, trauma, dijabetična ketoacidoza, preeklampsija, placenta previja dovode do nastanka tireotoksične krize u trudnica s hipertireozom. Trudnicu s tireotoksičnom krizom treba smjestiti u jedinicu intenzivnog liječenja. U liječenju tireotoksične krize primjenjuju se: jod, propiltiouracil, propranolol, intravenska otopina 5% glukoze, liječenje zbog dehidracije i poremećaja elektrolita, vlažni pokrivači za hlađenje kod hipertermije, digitalis ako je nužan, kortikosteroidi, liječenje osnovne bolesti npr. infekcije ili kod preeklampsije dovršenje trudnoće. Konačno liječenje nakon izlječene krize sastoji se od ablacije štitne žlijezde radiojodom (^{131}I) ili kirurškog zahvata.

Fetalna hipotireoza

Ultrazvučni nalaz fetalne strume čije majke uzimaju antitireoidne lijekove je dokaz za nastalu fetalnu hipotireozu. U tom slučaju potrebno je smanjiti dozu ili ukinuti lijek trudnici. Dobri rezultati u liječenju fetalne hipotireoze se postižu intraamnijskom aplikacijom levotiroksina.

Fetalna hipertireoza

Fetalna hipertireoza nastaje zbog prijelaza veće količine TRAb protutijela majke preko placente do fetusa. Protutijela stimuliraju fetalnu štitnjaču i zbog toga nastaje fetalna hipertireoza. Simptomi fetalne tireotoksikoze su tahikardija (>160/min), fetalna struma, oligohidramnij, IUGR i ubrzano sazrijevanje fetalnih kostiju. Kordocentezom, u dobivenom uzorku fetalne krvi se mogu odrediti hormoni štitnjače i procijeniti težina fetalne hipertireoze.

Antitireoidni lijekovi lako prolaze placentu i nalaze se u mlijeku, metimazol u nešto većoj količini u odnosu na PTU. Azizi F i sur. nisu našli razliku u fizičkom i intelektualnom razvoju djece u dobi od 48 do 86 mjeseci koja su rođena od majki koje su uzimale metimazol za vrijeme trudnoće i dojenja u usporedbi s kontrolnom skupinom.⁴

Propranolol se može davati kao pomoćna simptomatska terapija kod izraženih srčanih tegoba majke.

Postpartalna skrb

Mnogim bolesnicama s Gravesovom bolešću pogoršava se hipertireoza nakon porođaja. Zbog toga se preporučuje nastaviti s antitireoidnim lijekovima i za vrijeme dojenja. Važno je razlikovati pogoršanje Gravesove bolesti od postpartalnog tireoiditisa. Postpartalni tireoiditis je poremećaj koji se javlja u oko 5 – 10% žena, a manifestira se obično 3 – 6 mjeseci nakon porođaja te se prezentira se ili hipertireozom ili hipotireozom.

Zaključci

U bolesnica s hipertireozom neophodno je prije trudnoće uspostaviti remisiju, kako bi se tijekom trudnoće smanjila mogućnost nastajanja komplikacija, odnosno izbjeglo medikamentozno ili operativno liječenje.

Ukoliko dođe do trudnoće u žena s hipertireozom ili se bolest javi u trudnoći, u suradnji s endokrinologom treba donijeti odluku o daljnjem postupku.

Trudnice dobro podnose lakši oblik hipertireoze i bez terapije, međutim u srednje teškim i teškim oblicima indicirana je primjena tireostatskih lijekova uz čvrstu

kontrolu tijeka bolesti, odnosno tijekom trudnoće svim raspoloživim sredstvima.

Tireostatski lijekovi prelaze u fetalni krvotok i mogu izazvati supresiju fetalne tireoideje, uz nastajanje strume i hipotireoze. S druge strane neliječena ili neadekvatno liječena hipertireoza trudnice može uzrokovati neonatalnu hipertireozu i povećanu učestalost kongenitalnih malformacija.

Uzimajući u obzir moguću združenost između fetalnih malformacija i uzimanja metimazola, u prvom tromjesečju se preporuča uzimanje PTU, ali zbog njegove hepatotoksičnosti, u drugom i trećem tromjesečju trudnoće liječenje se treba nastaviti s metimazolom. Na velikom broju ispitivanih bolesnica zaključeno je da antitireoidni lijekovi nemaju veća teratogena svojstva, već sprječavaju pojavu anomalija regulacijom metaboličkog stanja trudnice.

Utvrđeno je da antitireoidni lijekovi nemaju utjecaja na kasniji intelektualni razvoj djece.

U slučaju najmanje sumnje na razvoj hipotireoze treba obustaviti antitireoidnu terapiju i primjeniti hormone štitnjače.

Učestalost hipotireoze fetusa se povećava ako se u trudnoći razvije hipotireoza. Zbog toga se tijekom trudnoće ne smije dozvoliti nastanak hipotireoze, već se moraju održavati normalne koncentracije hormona štitnjače u serumu trudnica, posebno T₄, čije vrijednosti trebaju biti na gornjoj granici normale.

S pogoršanjem metaboličkog stanja povećava se učestalost spontanih pobačaja, prijevremenih porođaja, a povećava se perinatalni morbiditet i mortalitet.

Literatura

1. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004;18:267–288.9.
2. Clementi M, Di Gianantonio E, Pelo E, Mammi I, Basile RT, Tenconi R. Methimazole embryopathy: Delineation of the phenotype. *Am J Med Genet.* 1999;83:43–66.
3. Russo MW, Galanko JA, Shrestha R, Fried MW, Watkins P. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. *Liver Transpl.* 2004;10:1018–23.
4. Azizi F, Bahrainian M, Khamseh ME, Khoshniat M. Intellectual development and thyroid function in children who were breast-fed by thyrotoxic mothers taking methimazole. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16:1239–43.

Adresa autora: Prof. dr. sc. Josip Đelmiš, specijalist ginekologije i opstetricije, subspecijalist fetalne medicine i opstetricije, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 3, 10000 Zagreb; e-mail: josip.djelmis@zg.t-com.hr