

## Zavorno in nadomestno zdravljenje s ščitničnimi hormoni

Nikola Bešič

### Zavorno (supresijsko) zdravljenje s ščitničnimi hormoni

Celice diferenciranega (papilarnega in folikularnega) raka ščitnice imajo na celični membrani receptor za TSH. Hormon TSH je rastni dejavnik za diferencirani rak ščitnice, zato prisotnost TSH spodbuja rast in razmnoževanje teh celic. Bolniki, ki so imeli operacijo ščitnice zaradi diferenciranega raka ščitnice in nimajo ugodnih prognoističnih dejavnikov, morajo imeti čim nižjo serumsko koncentracijo hormona TSH, da bi zmanjšali možnost ponovitve bolezni. Hkrati mora biti koncentracija ščitničnih hormonov znotraj referenčnih vrednosti, da ne bi nastali neželeni učinki hipertireoze na tarčnih organih (srce, kosti). Ti bolniki morajo imeti zaradi zavornega zdravljenja s ščitničnimi hormoni, če je le mogoče, vse življenje latentno hipertirozo.

Zavorno zdravljenje s ščitničnimi hormoni preprečuje ponovitev raka ščitnice, zato je odločitev o tem, ali je takšno zdravljenje indicirano, eminentno onkološko vprašanje. Logično je, da o uvedbi latentne hipertireoze, ki zmanjša možnost ponovitve oziroma napredovanja raka, in o tem, ali je treba bolnika izpostaviti neugodnim stranskim učinkom latentne hipertireoze, lahko odloča le onkolog z izkušnjami z bolniki, ki imajo raka ščitnice. Onkologi pretehtamo koristi za bolnika in škodo, ki jo lahko povzroči zdravljenje s ščitničnimi hormoni v zavornih odmerkih (osteoporoza, koronarna bolezen srca, psihične težave bolnika ...).

Mlajši bolniki, še posebno otroci, za znižanje koncentracije TSH potrebujejo večje odmerke tiroksina na kilogram telesne teže. Pri otrocih, mlajših od 10 let, je odmerek tiroksina od 3 do 4  $\mu\text{g}/\text{kg}$  telesne teže, pri mladih odraslih od 2,4 do 2,8  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , med 30. in 40. letom starosti od 1,8 do 2,4  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , med 40. do 60. letom od 1,2 do 1,8  $\mu\text{g}/\text{kg}$  in po 60. letu starosti manj kot 1,2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  telesne teže.

Ustreznost zavornega odmerka ščitničnih hormonov ugotovimo z določitvijo koncentracije TSH (biti mora pod 0,1  $\mu\text{U}/\text{ml}$ ) in prostega T3 (znotraj referenčnega območja). Koncentracija prostega T4 je pogosto nekoliko povečana (celo za 25 %), kadar so od zaužitja tiroksina do odvzema krvi minile 3 do 4 ure.

### Nadomestno (substitucijsko) zdravljenje s ščitničnimi hormoni

Znano je, da imajo bolniki z latentno hipertirozo krajše preživetje od bolnikov, ki so v evtirozi. Bolnik, ki nima dovolj ščitničnih hormonov v krvi zaradi benigne bolezni ščitnice, mora jemati nadomestne odmerke ščitničnih hormonov. Cilj nadomestnega zdravljenja je, da so koncentracije TSH, prostega T3 in prostega T4 znotraj referenčnega območja. Na Onkološkem inštitutu menimo, da je jemanje ščitničnih

hormonov potrebno po vsaki operaciji ščitnice. Preprečuje namreč povečanje preostale ščitnice, ki je pogosto razlog za ponovno operacijo ščitnice.

Tudi nekateri bolniki z rakom ščitnice morajo jemati nadomestne odmerke ščitničnih hormonov. To so bolniki, ki imajo:

- prognoistično neugodne dejavnike, a imajo kontraindikacijo za supresijsko zdravljenje s ščitničnimi hormoni (bolezni srca, osteoporoza, nekatere psihiatrične bolezni),
- papilarni mikrokarcinom, to je papilarni karcinom premera 10 mm ali manj, saj je prognoistično izredno ugoden rak ščitnice,
- minimalno invazivni folikularni karcinom, manjši od 1,5 cm, pri mladem bolniku, saj je prognoza odlična,
- medularni rak ščitnice, saj na celični membrani nima receptorja za TSH, ker ne nastane iz tirocita, ampak iz C-celic ščitnice, ki izdelujejo kalcitonin,
- anaplastični karcinom ščitnice, ki je tako slabo diferenciran, da na celični membrani nima več receptorja za TSH.

### Laboratorijska določitev koncentracije hormonov

Ko je treba spremeniti odmerek tiroksina, velja pravilo, da odmerek spremenimo le za 25  $\mu\text{g}$ . Na presnovo tiroksina in vezavo na plazemske beljakovine vplivajo številni dejavniki (tabela 1), zato je treba ob vsaki spremembi odmerka tiroksina spet določiti koncentracijo TSH, ob zavornem zdravljenju pa tudi prostega T3 (ki je fiziološko aktivna oblika ščitničnega hormona) in prostega T4. Koncentracijo hormonov znova določimo šele šest tednov po spremembi odmerka, saj se šele po šestih tednih rednega jemanja ščitničnih hormonov vzpostavi novo ravnovesje med ščitničnimi hormoni in TSH. Določitev koncentracije TSH prej kot šest tednov po spremembi odmerka hormonov še ne odraža novega ravnovesja med hormoni in je pogosto lahko zelo zavajajoča! Če koncentracijo hormonov določimo prezgodaj, moramo pogosto odmerek hormonov še enkrat spremeniti in potem znova (to je že tretjič v treh mesecih) določiti koncentracijo hormonov.

Ob rednem jemanju ščitničnih hormonov, ko je že znan ustrezn odmerek tiroksina, pri zavornem zdravljenju zadošča laboratorijska določitev hormonov enkrat na leto, pri nadomestnem zdravljenju pa enkrat na dve leti. Pri nosečnicah, ki jemljejo tiroksin, določamo koncentracijo TSH in ščitničnih hormonov na 6 do 8 tednov.

### Bioekvivalentnost ščitničnih hormonov

Ko so v ZDA začeli uporabljati generične ščitnične hormone, so dokazali, da tablete različnih proizvajalcev nimajo iste bioekvivalentnosti. Čeprav je odmerek tiroksina v tabletah različnih proizvajalcev enak, pa učinek na koncentracijo TSH zaradi ostalih sestavin tablete ni enak (slika 1). Ameriško

## Euthyrox 50 ≠ Eltroxin 50

**Slika 1.** Čeprav je odmerek tiroksina v tabletah različnih proizvajalcev enak, bioekvivalentnost teh tablet ni enaka. Učinek jemanja različnih tablet na koncentracijo TSH ni enak.

združenje za tirologijo (ATA), Ameriško združenje za klinično endokrinologijo (AACE) in Združenje za endokrinologijo (TES) svarijo: »Bioekvivalentnost različnih generičnih zdravil, ki vsebujejo tiroksin, se razlikuje za 12,5 do 25 %. Če zamenjate preparat enega proizvajalca z drugim, je treba čez šest tednov laboratorijsko določiti koncentracijo TSH!« Takšna laboratorijska analiza stane približno toliko kot polletno zdravljenje s hormoni. Povsem očitno je, da pri zamenjevanju ščitničnih preparatov ni finančnih prihrankov. Nasprotno, takšna praksa podraži zdravljenje.

Zaradi ostalih sestavin v tabletah celo bioekvivalentnost tablet istega proizvajalca, vendar z različnimi odmerki ščitničnih hormonov, ni enaka. To pomeni dvoje:

- Bolniki morajo stalno jemati le tablete z enakimi odmerki hormonov. Tako na primer ne smejo jemati nekaj časa po dve 50-mikrogramski tableti, potem pa eno 100-mikrogramsko (čeprav istega proizvajalca), saj sta lahko koncentraciji prostega T3 in TSH v obeh primerih jemanja tablet bistveno različni (slika 2).
- Kadar koli spremenimo odmerek tablet (na primer namesto dveh 50-mikrogramskih tablet bolniku predpišemo eno 100-mikrogramsko), moramo čez 6 do 8 tednov določiti koncentracijo TSH, ob zavornem zdravljenju pa tudi prostega T3 in prostega T4.

## 2 x Euthyrox 50 ≠ Euthyrox 100

**Slika 2.** Bolniki morajo stalno jemati le tablete z enakimi odmerki hormonov. Primerjava koncentracije TSH po rednem jemanju dveh 50-mikrogramskih tablet in po jemanju ene 100-mikrogramske je pokazala, da je lahko koncentracija TSH bistveno različna.

Da bi se izognili nepotrebnim laboratorijskim preiskavam, na Onkološkem inštitutu vsem bolnikom naročimo, naj izbrane zdravnika in lekarnarja vedno opozorijo, da morajo stalno dobivati enaka zdravila.

### Ščitnični hormoni v Sloveniji

Še pred nekaj leti so bile v Sloveniji na voljo le 100-mikrogramske tablete tiroksina (Vobenol, Levaxin, L-Thyroxin). Sedaj so na trgu 25-mikrogramske tablete (Euthyrox 25), 50-mikrogramske (Eltroxin 50, Euthyrox 50), 100-mikrogramske (Euthyrox 100) in 150-mikrogramske tablete (Euthyrox 150). Samo v lekarni Onkološkega inštituta so na voljo 100-mikrogramske tablete L-Thyroxin (Levaxin). Žal so na slovenskem trgu vse tablete, ne glede na odmerek zdravila, bele barve in tudi škatlice z zdravili so ne glede na odmerek enake barve. Tako bolnik, ki jemlje ščitnične hormone, v ambulanti marsikdaj ne ve, kakšen odmerek in katero zdravilo jemlje. Čeprav so načini odmerjanja ščitničnih hormonov različni (tabela 2), je bistveno bolnika prepričati, da mora zdravila ves čas jemati na enak način. Samo redno jemanje ščitničnih hormonov v predpisanem odmerku zagotavlja optimalno koncentracijo hormonov in varnost za bolnika.

**Zdravila:** holestiramin, aktivno oglje, aluminijev hidroksid, kalcijev karbonat, sukralfat, železov sulfat, kontracepcijske tablete, estrogen, testosteron, antiepileptiki, nekateri antidepressivi, nekateri nesteroidni analgetiki (npr. aspirin, ketonal)

**Hrana:** soja, vlaknine

**Endogene substance:** črevesne bakterije, hemoglobin

**Bolezni:** regionalni enteritis, boleznj trebušne slinavke, jetrna ciroza

**Tabela 1.** Na koncentracijo tiroksina (resorpcijo iz črevesa ali presnovo) vplivajo zdravila, hrana, endogene substance in spremljajoče bolezni.

ODMEREK ZDRAVILA	KOMENTAR
ena 125-mikrogramska tableta	Težava nastopi, kadar je treba spremeniti odmerek za 25 µg, saj tablet ne moremo razdeliti na 5 enakih delov.
ena 100-mikrogramska in ena 25-mikrogramska tableta	Potrebno je redno jemanje dveh vrst tablet, zato je vedno treba napisati dva recepta.
ena 100-mikrogramska tableta in ena četrtnina 100-mikrogramske tablete	Tablete so majhne, zato jih je težko razrezati na četrtine.
izmenično en dan ena 100-mikrogramska tableta, naslednji dan pa ena in pol 100-mikrogramska tableta	Tako lahko jemljejo zdravila le natančni bolniki, ki si zapomnijo, kdaj so vzeli eno tableto in kdaj eno tableto in pol.
izmenično en dan dve, naslednji dan pa tri 50-mikrogramske tablete	Ob sodih dneh v mesecu bolnik vzame po dve, ob lihkih pa po tri tablete (par - nepar).

**Tabela 2.** Ščitnične hormone je treba stalno jemati na enak način. Načini odmerjanja 125 µg tiroksina na dan so lahko različni.

Navodila za jemanje ščitničnih hormonov
1. Ščitnične hormone je treba jemati natančno v takem odmerku, kot ga predpiše zdravnik.
2. Bolnik mora jemati stalno enak odmerek ščitničnih hormonov (oziroma enake tablete istega proizvajalca).
3. Dnevni odmerek ščitničnih hormonov se zaužije zjutraj na prazen želodec, 20 do 30 minut pred zajtrkom.
4. Popijemo jih z navadno vodo (nikakor ne z mlekom, saj kalcij preprečuje resorpcijo iz prebavil).
5. Šele pol ure pozneje lahko zaužijemo druga zdravila.
6. Če ščitnične hormone pozabimo vzeti zjutraj, jih vzamemo isti dan pol ure pred kosilom ali večerjo. Če je po zdravnikovem navodilu treba spremeniti odmerek tiroksina, odmerek spremenimo le za 25 µg.
7. Koncentracijo hormonov je treba znova določiti šele šest tednov po spremembi odmerka.
8. Laboratorijska določitev koncentracije hormonov prej kot šest tednov po spremembi odmerka ščitničnih hormonov še ne odraža novega ravnovesja med hormoni in je pogosto lahko zelo zavajajoča!
9. Na dan odvzema krvi za določitev ščitničnih hormonov zaužijemo hormone šele po odvzemu krvi. Tako se izognemo povečani vrednosti prostega T4 v laboratorijskih izvidih.
10. Ščitničnih hormonov ne smemo hraniti na toplem ali na svetlobi.

### Priporočena literatura

1. Schlumberger M, Pacini F, eds. Thyroid tumors, 2nd ed. Paris: Nucleon, 2003.
2. Pompe F, Bergant D, Bešič N, Frković-Grazio S, Hočevar M, Pogačnik A, Tomšič R, Vidergar-Kralj B: Rak ščitnice, Doktrina diagnostike in zdravljenja rakov ščitnice, Onkološki inštitut 2004.
3. Pompe F, Bergant D, Bešič N, Frković-Grazio S, Hočevar M, Pogačnik A, Tomšič R, Vidergar-Kralj B. Povzetek smernic diagnostike in zdravljenja raka ščitnice. Onkologija 2004; 2: 65–72.
4. <http://www.ata.org> in <http://www.thyroid.org>