

## TERAPIJA HIPERTIREOIDIZMA U TRUDNOĆI I LAKTACIJI

**Sažetak:** Grejvsova bolest (GB) je najčešći uzrok hipertireoidizma u trudnoći. Kontrola hipertireoidizma majke značajno redukuje rizik za komplikacije tokom trudnoće kod majke i deteta. Zbog toga je neophodno za kliničara da bude upoznat sa preporukama za lečenje GB, uključujući učestalost serološkog testiranja, ciljne vrednosti hormona, potencijalne neželjene efekte lekova u toku trudnoće i laktacije, kao i u fetalno/neonatalno praćenje.

**Abstract:** Graves' disease (GD) is the most common cause of hyperthyroidism in pregnancy. Control of maternal hyperthyroidism significantly reduces the risk of complications during pregnancy, for the mother and the child. For this reason, it is necessary for clinician to be familiar with treatment guidelines for GD, including the frequency of blood tests and their target values, potential side effects of drugs during pregnancy and breastfeeding and fetal/neonatal follow-up.

Jedno od najdelikatnijih stanja u lečenju hipertireoidizma je trudnoća. Cilj terapije tokom trudnoće je kontrola hipertireoidizma majke uz najmanji rizik za hipertireoidizam ili hipertireoidizam fetusa. Hipertireoidizam se javlja u 0.1-0.4% svih trudnoća, a od toga 85% slučajeva ima Grejvsovu bolest (GB) (1). Najveća aktivnost GB tokom trudnoće se viđa u prvom trimestru i nakon porođaja, te se u tim periodima najčešće može otkriti novonastala GB, pogoršanje stabilnog toka na terapiji ili recidiv bolesti. Osnovna terapija tokom trudnoće su tionamidi, koji obezbeđuju sličnu brzinu normalizacije tireoidne funkcije majke: propiltiouracil (PTU) za 7 nedelja, a metimazol za 8 nedelja lečenja (2). Međutim, zbog većeg vezivanja za albumine i manjeg transplacentalnog prelaza, PTU je tradicionalno lek izbora u trudnoći. Nešto novije *in vitro* studije pokazuju da je transfer oba leka kroz placentu sličan. *In vivo* studije sa blizancima ukazuju i na velike individualne razlike u samoj placenti, te je u nedostatku čvrstih dokaza o jednakosti, PTU zadržao preferencijalno mesto u lečenju. U redim slučajevima opisani su urođeni defekti ploda tokom terapije majki metimazolom, tzv. metimazolske embriopatije (3) što definitivno stavlja ovaj lek iza PTU, ali ispred terapije radioaktivnim jodom i u većini slučajeva ispred hirušskog načina lečenja. Ipak, treba imati na umu da oba leka mogu predoziranjem uvesti fetus u hipotireoidizam, te je neophodno pridržavati se osnovnih načela tokom lečenja hipertireoidizma trudnice. Ona se odnose na kliničko praćenje i majke i ploda tokom trudnoće. Frekventnost određivanja tiroidnih hormona trudnice pre svega treba da je veća, optimalno na dve do četiri nedelje, radi postizanja bolje kontrole tiroidnog statusa. Iako se najčešće savetuje određivanje slobodnog tiroksina (T4) u serumu, u situacijama kada proizvođač pribora za određivanje ovog hormona ne daje preporuke za normalne vrednosti u trudnoći, neki autori smatraju da bi održavanje i praćenje ukupnog T4 moglo da obezbedi bolju kontrolu hipertireoidizma. Ciljne vrednosti ukupnog T4 u serumu postignute najmanjom dozom korišćenog tireosupresiva su u gornjoj trećini normalnog opsega do lako povišenih za trudnoću. Vrednosti tiroksinemije koje se smatraju normalnim u trudnoći su 1.5 puta više od uobičajenih referentnih (4). Ciljne vrednosti za slobodni T4 su u gornjoj trećini normalnih vrednosti (5,6). Razlozi zbog kojih su izabrane ovakve ciljne vrednosti hormona leže u činjenici da je vrpčani slobodni T4 neonatusa u 95% slučajeva normalan kada se vrednosti slobodnog T4 majke kreću u gornjoj trećini normalnog opsega ili su lako povišene. U slučaju da je majčin slobodni T4 u donjim trećinama normalnih vrednosti, 36% neonatusa ima niži slobodni T4, a kada je ispod normalnih vrednosti 100% neonatusa ima nizak slobodni T4 (7). Osim majke, tokom trudnoće neophodno je praćenje razvoja fetusa, kao i eventualno praćenje tireoidne funkcije fetusa. Ultrazvučni pregled fetusa u 26-28. nedelji može da bude informativan kao indirektni pokazatelj tireoidne funkcije fetusa ili efekata tionamida koji prelaskom placente utiču na plod. Na osnovu postojanja strume i promene frekvence srca fetusa može se pretpostaviti da se radi o hipotireozu fetusa ili hipertireozu, ukoliko su i TSH receptorska antitela majke povišena. Zbog toga se savetuje određivanje ovih antitela do 26. nedelje trudnoće, a radi procene rizika za fetus (8). Ukoliko postoje indicije da se radi o povećanju tireoidne funkcije ploda može se odrediti TSH i T4 na rođenju iz krvi pupčane vrpce. Osim posledica koje nekontrolisana hipertireoza može imati na trudnoću, poremećaj funkcije tireoidne žlezde

ploda može takođe rezultirati u ozbiljnim posledicama. Osim pojave strume u hipotireoidizmu, ponekad i velike da izazove kompresiju na disajne organe, nedostatak tiroidnih hormona dovodi do poremećaja neurokognitivnog razvoja. Ovaj poremećaj rezultira u smanjenju globalne inteligencije, smanjenje memorije i izmene temperamenta (9).

U slučaju da se kontrola hipertireoidizma majke ne može postići sa maksimalno 600 mg PTU ili 40 mg metimazola dnevno, ili postoji netolerancija ovih lekova, ili velika struma, može se savetovati hiruško lečenje. Najmanji operativni rizik je u II trimestru. U preoperativnoj pripremi male doze joda (6-40 mg/d kalijum jodida) i beta blokera mogu biti korisne i bezbedne (8). U retkim slučajevima kod trudnica koje ne tolerišu tionamide i odbijaju operativno lečenje male doze jodida mogu biti izbor lečenja. Beta blokera se mogu primenjivati u II i III trimestru kao dodatna terapija i prema većini autora verovatno bezbedna, mada postoje i suprotna mišljenja. U svim navedenim terapijskim pristupima, razvoj hipotireoidizma ploda može biti sprečen održavanjem majčinog tiroksina u preporučenim opsezima.

U oko 1% trudnoća sa aktivnim ili ranijim hipertireoidizmom (GB), kada su u visokom procentu prisutna stimulišuća TSH receptorska antitela sa sposobnošću prolaska placente i delovanja na plod, može se razviti fetalni i neonatalni hipertireoidizam (10). Obično je klinički ispoljen u II i/ili III trimestru, sa spontanim izlečenjem do rođenja. U slučaju da se zadrži do porođaja, može se nastaviti maksimalno do 3. meseca života neonatusa i definitivnog nestanka majčinih TSH receptorskih antitela, ali obično mnogo kraće. Lečenje fetalnog i neonatalnog hipertireoidizma se sprovodi lečenjem hipertiroidne majke, povećanjem doze PTU ili uvođenjem PTU u malim dozama kod prethodno izlečene, ali TSH receptor antitelo pozitivne majke. Doza od oko 150 mg PTU se obično može ubrzo redukovati prema ultrazvučnim nalazima na dve nedelje i sasvim prekinuti posle 32. nedelje u najvećem procentu zbog pada ili izčezavanja TSH receptorskih antitela (11).

Lečenje hipertireoidizma majke tokom laktacije je dugi niz godina bilo predmet polemika među tiroidolozima. Međutim, poslednjih godina je dokazano da se PTU u mleku nalazi u zanemarljivim koncentracijama koje ne mogu dovesti do promene funkcije ploda te su i preporuke Američke pedijatrijske akademije da se tionamidi mogu bezbedno uzimati. PTU se u mleku nalazi <0.1% unete doze pa se preporučuje kao bezbedniji (12,13). Koncentracije metimazola u mleku su slične kao i u serumu majke, ali unet u malim dozama ne utiče značajno na tiroidnu funkciju i psihofizički razvoj deteta prema najnovijim studijama. Ipak, uzimanje doza metimazola većih od minimalnih za održavanje normotiroksinemije, zahteva praćenje nivoa tiroidnih hormona i u serumu deteta (14), što čini PTU poželjnijim izborom. Merenje T4 i TSH na 4 nedelje tokom dojenja savetuje se samo za decu majki na višim dozama metimazola, više od 15 mg. Prema brojnim anketama u svetu, lekari često ipak savetuju majke da ne doje ili ređe da ne uzimaju tionamida tokom dojenja (15). To može govoriti u prilog očuvanih predrasuda prema ovim lekovima, ili potrebi za još čvršćim dokazima o njihovoj bezbednosti.

## Literatura

1. Glinoe D. Thyroid hyperfunction during pregnancy. *Thyroid*, 1998, 8:859.
2. Wing DA, Millar LK, Koonings PP et al. A comparison of propylthiouracil versus methimazole in the treatment of hyperthyroidism in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1994, 170:90.
3. Clementi M, Gianantonio ED, Pelo E et al. Methimazole embryopathy: delineation of the phenotype. *Am J Genet*, 1999, 83:43.
4. Demers L, Spencer CA. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid*, 2003, 13:6.
5. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Best Practice and research*, 2004, 267-288.
6. Casey BM and Levano KJ. Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 2006, 108:1283-1292.
7. Momotani N, Noh J, Oyanagi H et al. Antithyroid drug therapy for Graves' disease during pregnancy. *N Engl J Med*, 1986, 315:24.
8. LeBeau SO and Mandel SJ. *Endocrinol Metab Clin N Am*, 2006, 35: 117-136.
9. Glinoe D. Thyroid regulation and dysfunction in the pregnant patient. *ThyroidManager*, 2006, Ch. 14.
10. Burrow GN. Thyroid function and hyperfunction during gestation. *Endocr Rev*, 1993, 14:194.

11. Fisher DA. Fetal thyroid function: diagnosis and management of fetal thyroid disorders. Clin Obstet Gynecol, 1997, 40:16.
12. American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics, 1994, 93:137-150.
13. Kampmann JP, Johansen K, Hansen JM and Helweg J. Propylthiouracil in human milk. Revision of a dogma. Lancet, 1980, 1:736-737.
14. Azizi F, Khoshniat M, Bahrainian M and Hedayati M. Thyroid function and intellectual development of infants nursed by mothers taking methimazole. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85:3233-3238.
15. Lee A, Moretti EM, Collantes A et al. Choice of breastfeeding and physicians advice: A cohort study of women receiving propylthiouracil. Pediatrics, 2000, 106: 27-30.

\* **Doc. dr Jasmina Ćirić**, Institut za endokrinologiju, KCS, Beograd, e-mail: jaciric@eunet.yu