

SLUŽBA ZA NUKLEARNU MEDICINU ZDRAVSTVENOG CENTRA U ZAJEČARU

UTICAJ VISOKIH DOZA METHIMAZOLA NA KONCENTRACIJU ANTITELA NA RECEPTORE ZA TSH (TRAb) KOD BOLESNIKA OD GRAVES-BAZEDOVljeVE BOLESTI PREDHODNO LEČENIH TITRACIONIM DOZAMA

Paunković D. Nebojša i Paunković S. Džejn

Autori izražavaju zahvalnost Insitututu BRAHMS iz Berlina za donaciju reagensnog pribora (TRAK-assay).

Skraćenice: TSH-R receptor za tireostimulntni hormon
TSH-R Ab antitela na receptor za TSH
TRAb antitela na receptor za TSH
TBI inhibiranje vezivanja na tireocite
TBII imunoglobulini koji inhibiraju vezivanje na tireocite

UVOD

Smatra se da tireosupresivni lekovi (methimazole, tiouracili) na štitastu žlezdu obolelih od Gravesove bolesti deluju na sledeće načine: a) blokiraju sintezu tireoidnih hormona u štitnjači, i b) deluju supresivno na stvaranje "tireostimulantnih" antitela. Pored ovog, propilthiouracil deluje i na perifernu konverziju (5' dejodonazu) tiroksina u trijodotironin (1,2). Kod bolesnika u kojih se ne negativiziraju predhodno povišeni nalazi tireostimulantnih antitela (stimulirajuća TRAb), može se pretpostaviti da terapijom neće moći da se postigne prava, imunološka remisija. Ovakve "non-respondere" lečimo radikalnim merama (operativno ili radiojodom). Možda je opravdano i pokušati ovu imunokonverziju višim (imunosupresivnim) dozama antitireoidnih lekova. Cilj ovog rada bio je pokušaj da kod "non-respondera" izazovemo negativizaciju TRAb nalaza ordiniranjem viših doza antitireoidnih lekova (umesto uobičajenih "titracionih").

METOD RADA

a) Bolesnici – Ispitivana grupa sastojala se od 12 pacijenata od pouzdano dokazane Graves-Bazedovljeve bolesti. Bilo je dva muškarca i 10 žena, prosečne životne dobi od 33 godine. Najmladja bolesnica imala je 5 a najstarija 56 godina. Bolesnici su lečeni antitireoidnim lekovima (methimazole) režimom "titracionih doza" (početno doziranje najčešće 1 mg/kg telesne mase uz postepeno smanjivanje u skladu sa metaboličkim tireoidnim statusom) prosečno 19,3 meseca (samo jedan kraće od 11 meseci). Na završetku tog perioda svi su imali i dalje pozitivan nalaz TSH-R antitela (TBI). U daljem toku bolesnici su stavljeni na režim "visokih doza" (1 mg/kg telesne mase) uz dodatak l-thyroxina posle ulaska u hipotireoidnu fazu. Bolesnici su dalje praćeni prosečno još 16,5 meseci (najkraće 11 a najduže 22).

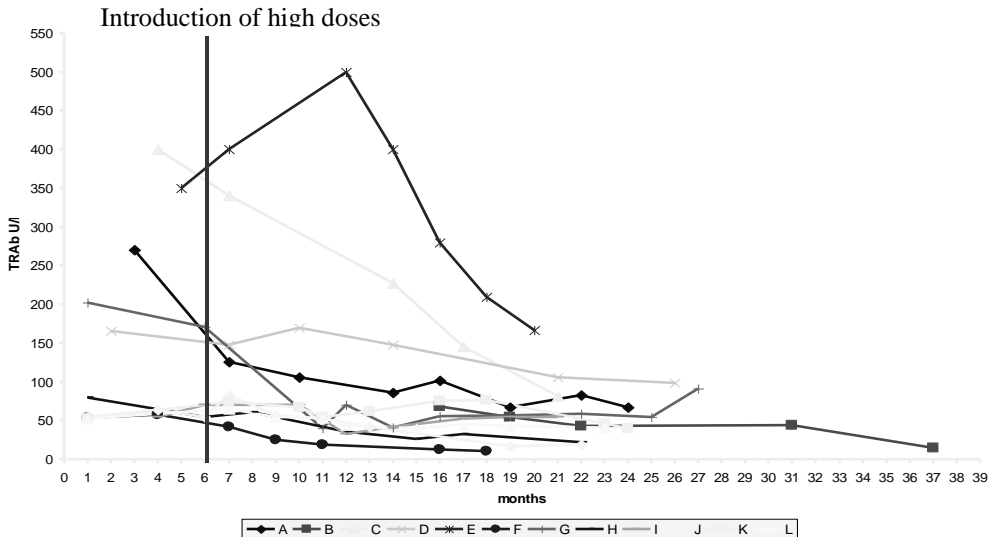
b) Metodologija – Dijagnoza Graves-ove bolesti postavljena je na osnovu kliničkih simptoma i znakova, odredjivanja koncentracije "slobodnih" tireoidnih hormona i "ultrasenzitivnog" TSH

(DELFIA Farmacia), izvodjenja scintigrama štitaste žlezde ^{99m}Tc pertehnetatom (scintilaciona kamera Open Diacam Siemens) i dokazivanjem antitela na TSH receptore (TBII test, TRAK-assay, BRAHMS, Germany – normalna vrednost ispod 15 U/l). Kontrolno testiranje je vršeno na svaka dva meseca primenom iste metodologije.

Tabela 1. Neki podaci o bolesnicima sa Graves-ovom bolešću lečenih visokim dozama methimazola

r.br	pol	god	titracione doze (meseci)	visoke doze (meseci)
1	ž	26	4	18
2	ž	5	11	23
3	ž	56	11	14
4	ž	38	36	18
5	ž	27	20	12
6	ž	43	16	11
7	ž	16	20	18
8	ž	45	24	15
9	m	33	24	14
10	ž	30	24	18
11	ž	44	30	17
12	m	34	12	18
st.vr.		33	19,3	16,7
SD		13	8,6	3,0

Follow-up of TRAb for individual patients



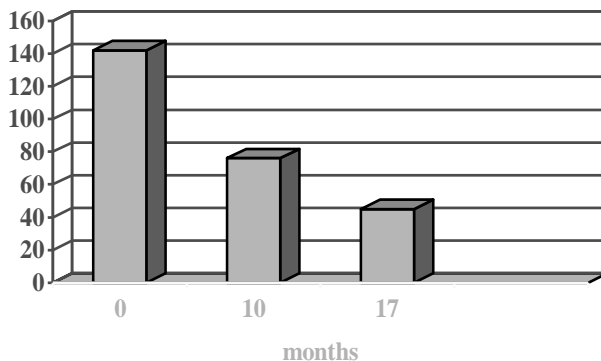
Grafikon 1. Vrednosti TRAb obolelih od Graves-ove bolesti lečenih "titracionim" pa visokim dozama methimazola

REZULTATI

Struktura pacijenata po polu i uzrastu kao i trajanje lečenja titracionim i visokim dozama metimazola prikazani su na tabeli broj 1.

Praćenje rezultata TRAb svih pacijenata u oba terapijska perioda predstavljeno je na graf. 1.

Prikazano je i smanjivanje prosečnih vrednosti TRAb (u odnosu na one na kraju perioda titracionih doza – označeno sa 0 meseci), kroz 10 odnosno 17 meseci posle uvođenja visokih doza methimazola (grafikon 2).



Grafikon 2. Prosečne koncentracije TRAb (U/l)-na ordinati, u vreme lečenja visokim dozama Methimazola (n = 12 bolesnika)

DISKUSIJA

Antitireoidni (tireosupresivni) lekovi, poznatim, ali često i nedovoljno ispitanim mehanizmima, uvode bolesnike od imunogene hipertireoze u remisiju bolesti (1,2). Učestalost i stabilnost ove remisije zavisiće od dužine primene antitireoidne terapije (3,4,5), od istovremenog uključivanja l-thyroxina (6,7), i verovatno od veličine primenjenih doza ovih lekova. Na osnovu našeg predhodnog iskustva (8,9), bolesnici od Graves-ove bolesti kod kojih posle dovoljno dugog perioda lečenja (12 do 18 meseci) uobičajenim režimom primene tireostatskih lekova (režim "titracionih doza") ne dodje do negativizacije predhodno pozitivnih TRAb nalaza, neće ući u remisiju. Ovakvih imunoloških nerespondera ima između 30 i 40% (8,9). Postoje izveštaji iz literature koji nalažu upotrebu većih (imunosupresivnih?) doza antitireodnih lekova uz dodatak tiroksina (10), ali i podaci koji kažu da remission rate pri ovakvom režimu nije veći nego pri konvencionalnom, titracionom (11). U pomenutim saopštenjima nije jasno istaknut imunološki status (TRAb nalazi) lečenih pacijenata. Takođe, mišljenja smo da kod procene efikasnosti većih doza ne treba evaluirati ovaj učinak na pacijente kojima već i male (titracione) doze omogućuju negativizaciju TRAb (na taj način se signifikantnost eventualnog učinka znatno smanjuje nepotrebnim povećavanjem veličine statističke mase kod koje se dopunski učinak ne može očekivati). Cilj ovog ispitivanja bio je da se utvrdi da li veće doze antitireoidnih lekova mogu da dovedu do negativizacije TRAb koji je ostao u opsegu pozitivnih nalaza po završetku lečenja manjim dozama.

Studiju smo započeli kod 12 bolesnika od Gravesove bolesti. Svi su predhodno dovoljno dugo (prosečno 19,3 meseca) lečeni titracionim dozama. Samo je pacijentkinja pod red br 1 (tabela 1) uključena u ovu studiju posle samo 4 meseca predhodnog lečenja titracionim dozama, na lični zahtev. Individualno trajanje ovog perioda navedeno je na istoj tabeli. Na kraju navedenog perioda nije došlo ni kod jednog bolesnika do negativizacije TBII (najniža vrednost bila je 42 U/l), mada je kod više njih došlo do signifikantnog sniženja. Kod svih bolesnika smo započeli režim "visokih doza": ordinirali smo methimazole (Favistan) u dozi od 1 mg/kg telesne mase i po pojavi znakova hipotireoze (povišen TSH) uveli dopunsku supstitionu terapiju tiroksinom. Nju smo korigovali daljim praćenjem TSH. Studiju smo proveli prosečno 16,7 meseci. Neželjenih efekata leka nije bilo. Ovaj režim smo prekinulia kod 4 pacijenta (r.br 5,7, 9 i 12): kod jedne pacijentkinje zbog graviditeta a kod tri je zbog slabe kontrole bolesti ili iz tehničkih razloga ordiniran radioaktivni jod. Ukupan period trajanja kod pomenuta 4 pacijenta bio je najmanje 12 meseci a najviše 22, tj nije se značajno razlikovao od ostalih osam koji su i dalje u studiji. Kretanje nivoa TRAb predstavili smo na grafikonu 1 za sve pacijente. Mada je jasno uočen trend smanjivanja koncentracija, posle perioda ispitivanja, do negativizacije (smanjenje ispod 15 U/l) došlo je samo kod bolesnice br 6. a još kod dve (br 2 i 10) su se ovi nalazi približili opsegu. Ovi rezultati nisu tako obeshrabrujući kao što nam se činilo pre nekoliko meseci: kod ¼ pacijenata došlo je do negativizacije (ili skoro negativizacije) uporno povišenih TRAb. Kod preostalih 5 pacijenata došlo je do značajnog smanjenja i studija se nastavlja. Ipak, nemamo utisak da će dugotrajno davanje metimazola u visokim dozama zameniti "radikalno lečenje" (operaciju, radiojod) bolesnika rezistentnih na medikamentnu terapiju imunogene hipertireoze.

LITERATURA

- 1 Cooper D.S. Antithyroid drugs. *N Eng J Med* 1984; 311:1356-1362.
- 2 Volpe R, Karlsson A, Jansson R, Dahlberg PA. Evidence that antithyroid drugs induce remission in Graves' disease by modulating thyroid cellular activity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1986; 25: 453-462.
- 3 Greer MA, Kammer H, Bouma DJ. Short term antithyroid drug therapy for the thyrotoxicosis of Graves' disease. *N Engl J Med* 1977; 297:173-176.
- 4 Allanic H, Fauchet R, Orgiazzi J. et al. Antithyroid drugs and Graves' disease: a prospective randomized evaluation of the efficacy of treatment duration. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:675-679.
- 5 Tamai H, Nakagawa T, Fukino O. et al. Thionamide therapy in Graves' disease: relation of relapse rate to duration of therapy. *Ann Intern Med* 1980; 92:488-490.
- 6 Kuo S, Huang W, Hu C. et al. Effect of thyroxine administration on serum thyrotropin receptor antibody and thyroglobulin levels in patients with Graves' hyperthyroidism during antithyroid drug therapy. *Europ J Endocrinol* 1994; 131:125-130.
- 7 Rittmaster RS, Abbott CE, Douglas R., et al. Effect of methimazole, with or without l-thyroxine, on remission rates in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:814-818.
- 8 Paunkovic N., Miladinovic J, Pavlovic O. Values of TSH receptor autoantibodies (TRAb) in patients with treated Graves' disease. *Europ J Nucl Med* 1990; 16:483 (abstr 525).
- 9 Paunkovic J., Paunkovic N. Predictive value of TSH receptor antibodies for relapse in patinets with Graves' disease terated by antithyroid drugs. *Europ J Nucl Med* 1998; 25(8):1119 (abstr PS-541).
- 10 Romaldini JH, Bromberg N, Werber RS, Tanaka LM, Rodrigues HF, Werner MC, et al. Comparison of effects of high and low dosage regimens of antithyroid drugs in the management of Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57:563-567.
- 11 Edmonds CJ, Tellez M. Treatment of Graves' disease by carbimazole: high dose with thyroxine compared to titration dose. *Europ J Endocrinol* 1994;131:120-124.

**GLASNIK Instituta za štítastu žlezdu i metabolizam Zlatibor, 2002, V (5):17-23.
12th International Thyroid Congress, Kyoto 2000 (abst P-336)**