

Στοιχεία φαρμακολογίας και θεραπευτικές εφαρμογές της θυροξίνης

Φ. Χαρσούλης, Ι. Γκούνι

Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Α.Π.Θ. Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη

Περίληψη: Η θυροξίνη (L-T₄) χορηγείται ως θεραπεία υποκατάστασης στον πρωτοπαθή και δευτεροπαθή υποθυρεοειδισμό και ως καταστολή σε μια ομάδα παθήσεων του θυρεοειδούς, που περιλαμβάνει το μονήρη όζο, τη βρογχοκήλη και τον καρκίνο του θυρεοειδούς. Η θεραπεία υποκατάστασης επιβάλλει τιτλοποίηση της δόσης με βάση κυρίως τα επίπεδα της TSH ορού, που πρέπει να βρίσκονται στα φυσιολογικά όρια. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται να καθοριστεί, εάν ο υποθυρεοειδισμός είναι μόνιμος ή παροδικός, καθώς και εάν ο υποκλινικός θα εξελιχθεί ή όχι σε μόνιμο. Η χορήγηση της θυροξίνης είναι απόλυτα επιβεβλημένη στο νεογνικό υποθυρεοειδισμό, όπου κύριο σημείο είναι η έγκαιρη έναρξη της θεραπείας. Η καταστολή της απλής βρογχοκήλης είναι συχνότερα επιτυχής στη διάχυτη και λιγότερο στην οζώδη μορφή. Η υποχώρηση του

μονήρους όζου με L-T₄ σπανίως είναι πλήρης και απαιτείται προσεκτική εκτίμηση των δεδομένων, πριν αποφασισθεί η εγχείρηση, ως τελικό μέσο επιβεβαίωσης της ιστολογικής διάγνωσης. Αμφιλεγόμενη είναι η χορήγηση L-T₄ για την πρόληψη υποτροπής της οζώδους βρογχοκήλης μετά λοβεκτομή ή υφολική θυρεοειδεκτομή. Η χορήγηση L-T₄ σε δοσολογία πλήρους καταστολής της TSH επιβάλλεται στον καρκίνο του θυρεοειδούς. Οι παρενέργειες της μη ενδεδειγμένης χορήγησης L-T₄ μπορεί να είναι σοβαρές λόγω της καρδιοτοξικότητας και της επιτάχυνσης της οστεοπόρωσης, ιδιαίτερα σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η χορήγηση L-T₄ δεν έχει θέση στη θεραπεία της παχυσαρκίας σε ευθυρεοειδικά άτομα.

Ιπποκράτεια 1997, 1: 73-82.

Η θυροξίνη χορηγείται θεραπευτικά για δύο κυρίως λόγους: 1) υποκατάσταση της έλλειψης της ορμόνης και 2) καταστολή της έκκρισης της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH). Η θεραπεία με θυροξίνη επιβάλλει τη γνώση των φαρμακολογικών ιδιοτήτων των συνθετικών σκευασμάτων, τις ενδείξεις και αντενδείξεις χορηγήσεως καθώς και τον τρόπο ελέγχου της επάρκειας της θεραπείας.

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ

Ο θυρεοειδής αδένας παράγει δύο κυρίως ορμόνες. Τη θυροξίνη (T₄) και την τριιωδοθυρονίνη (T₃). Οι φυσικές ορμόνες είναι L-ισομερή, ενώ η D-ισομερής μορφή της θυροξίνης είναι συνθετική και έχει περίπου 4% της βιολογικής δραστηριότητας της L-T₄. Οι θυρεοειδικές ορμόνες δρουν σε ειδικούς υποδοχείς του πυρήνα, των μιτοχονδρίων και των κυτταρικών μεμβρανών πολλών οργάνων, όπως η υπόφυση, το ήπαρ, οι νεφροί, η καρδιά, οι σκελετικοί μύες, ο πνεύμονας και το έντερο, ενώ δρουν σε πολύ μικρό βαθμό στο

σπλήνα και στους όρχεις. Ενδιάμεση θέση στον αριθμό των υποδοχέων κατέχει ο εγκέφαλος. Οι επιδράσεις των θυρεοειδικών ορμονών είναι απαραίτητες για τη φυσιολογική αύξηση και ανάπτυξη του σώματος και του ελέγχου του μεταβολισμού πρακτικά όλων των ιστών του σώματος¹.

Η βιολογική συμπεριφορά των εξωγενών θυρεοειδικών ορμονών είναι ίδια με των ενδογενών. Η T₄ χορηγούμενη per os απορροφάται από τον ειλεό και το παχύ έντερο και η απορρόφησή της τροποποιείται από το περιεχόμενο του εντέρου, και κυμαίνεται από 65 έως 85%² (Πίν. 1). Η T₃ απορροφάται σχεδόν πλήρως, 95%, και η απορρόφησή της δεν επηρεάζεται από το περιεχόμενο του εντέρου. Η απορρόφηση αμφοτέρων ελαττώνεται στο βαρύ υποθυρεοειδισμό. Στις περιπτώσεις αυτές προτιμάται η παρεντερική οδός. Και οι δύο οι ορμόνες μπορούν να χορηγηθούν ενδοφλεβίως, αν και μόνο για τη θυροξίνη υπάρχει εμπορικό σκεύασμα (Thyroxine, Henning 500 μg/φιαλίδιο, 100 μg/ml, μετά τη διάλυση του περιεχομένου).

Πίνακας 1. Φαρμακοκινητική θυρεοειδικών ορμονών

Παράμετροι	T ₄	T ₃
Όγκος κατανομής	10 L/Kg	40 L/Kg
Εξόθυρεοειδική δεξαμενή	800 µg	54 µg
Ημερήσια παραγωγή	80 µg	30 µg
Μεταβολική κάθαρση/ημ	1,1 L	24 L
Ημιπερίοδος ζωής (βιολογική)	7 ημ.	1 ημ.
Επίπεδα ορού	5-12 µg/dl	80-180 ng/dl
Δεσμευμένο ποσόν	99,96%	99,6%
Βιολογική δραστικότητα	1	4
Απορρόφηση από το στόμα	65-85%	95%

Ο μεταβολισμός των T₃ και T₄ επηρεάζεται από ορισμένα φάρμακα, όπως η φαινοβαρβιτάλη που προκαλεί επαγωγή των ηπατικών μικροσωμακίων ενζύμων². Εν τούτοις η πυκνότητα των ορμονών στο σώμα δε μεταβάλλεται, επειδή ο θυρεοειδής αυξάνει αντιρροπιστικά τη λειτουργία του και αποκαθιστά τα επίπεδα. Ανάλογη προσαρμογή παρατηρείται όταν μεταβάλλονται οι δεσμευτικές θέσεις της σφαιρίνης που δεσμεύει τη θυροξίνη (thyroxine binding globulin, TBG). Εάν οι θέσεις της TBG αυξηθούν, όπως συμβαίνει κατά την κύηση και κατά τη λήψη οιστρογόνων ή αντισυλληπτικών δισκίων, υπάρχει μια αρχική ελάττωση της ελεύθερης ορμόνης σε σχέση με τη δεσμευμένη, η οποία όμως θα αποκατασταθεί στα φυσιολογικά όρια, ενώ το δεσμευμένο κλάσμα και η ολική ποσότητα θα είναι αυξημένα. Τα αντίθετα παρατηρούνται, όταν οι δεσμευτικές θέσεις της TBG ελαττωθούν.

Σκευάσματα θυρεοειδικών ορμονών. Οι θυρεοειδικές ορμόνες διατίθενται υπό μορφή συνθετικών σκευασμάτων (L-θυροξίνη, λιοθυρονίνη) ή σκευασμάτων ζωικής προέλευσης (αποξηραμένος θυρεοειδής, θυρεοσφαιρίνη). Στη χώρα μας κυκλοφορούν, μόνο συνθετικά σκευάσματα.

Σκευάσμα εκλογής για την υποκατάσταση και την καταστολή της θυρεοειδικής λειτουργίας είναι η συνθετική L-θυροξίνη (L-T₄) λόγω της σταθερότητας, της ομοιόμορφης περιεκτικότητας των δισκίων, του χαμηλού κόστους, της απουσίας αλλεργιογόνων πρωτεϊνών, της ευχέρειας ερμηνείας των εργαστηριακών ευρημάτων και της μακράς ημιπεριόδου ζωής 7 ημερών που επιτρέπει την εφάπαξ ημερησίως χορήγησή της. Επιπρόσθετα η T₄ μετατρέπεται ενδοκυτταρίως σε T₃, ούτως ώστε η χορήγηση της T₄ προκαλεί τη γένεση των δύο ορμονών².

Η τριωδοθυρονίνη (λιοθυρονίνη) δεν συνιστάται ως θεραπεία υποκατάστασης, παρά το γεγονός ότι είναι 3-4 φορές πιο δραστική από τη L-θυροξίνη, λόγω της βραχείας ημιπεριόδου ζωής (24 ώρες), που επιβάλλει χορήγηση σε πολλές δόσεις ημερησίως και του ψηλότερου κόστους. Εκτός απ' αυτά λόγω της αυξημένης βιολογικής δραστικότητας, η T₃ παρουσιάζει αυξημένο κίνδυνο καρδιοτοξικότητας και πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με καρδιοπάθεια. Δεδομένου ότι η χορήγηση της T₃ από το στόμα δεν είναι απαραίτητη, η χρήση σκευασμάτων που περιέχουν T₄ και T₃, σε αναλογία 4:1 δε συνιστάται. Η T₃ χρησιμοποιήθηκε στο παρελθόν για τη διαγνωστική δοκιμασία καταστολής με T₃ και χρησιμοποιείται σήμερα για καταστολή της TSH για βραχύ χρονικό διάστημα.

Τα συνθετικά σκευάσματα T₃ και T₄ διατηρούνται για 2 περίπου χρόνια, εφόσον φυλάσσονται σε σκούρα φιαλίδια για να ελαττώνεται η αυτόματη αποϊώδωση.

A. Θεραπεία υποκατάστασης

1. Υποθυρεοειδισμός (πρωτοπαθής, δευτεροπαθής)

Πρωταρχικός κανόνας της θεραπείας υποκατάστασης με θυροξίνη είναι η ανάγκη της απόλυτης τεκμηρίωσης της διάγνωσης του υποθυρεοειδισμού καθώς και της ακριβούς αιτιολογίας του. Η ανεύρεση χαμηλών επιπέδων θυρεοειδικών ορμονών και πολύ αυξημένης τιμής TSH επιτρέπει την ακριβή διάγνωση του πρωτοπαθούς υποθυρεοειδισμού και κατά συνέπεια την έναρξη θεραπείας. Αντίθετα οριακές τιμές T₃, T₄ και TSH επιβάλλουν σκεπτικισμό και διασταύρωση των στοιχείων, πριν αρχίσει η χορήγηση θυροξίνης, η οποία δεν θα επιτρέψει τη επανάληψη των ορμονικών προσδιορισμών.

Σε ασθενείς με πρωτοπαθή υποθυρεοειδισμό η θεραπεία αρχίζει με 50 µg ημερησίως θυροξίνης από το στόμα και η δόση αυξάνεται σταδιακά σε διαστήματα 3 ή 4 εβδομάδων σε 100 ή 150 µg πάντα σε μια ημερήσια δόση. Σε νεαρά άτομα καθώς και σε οξεία εγκατάσταση του υποθυρεοειδισμού (π.χ. μετά από ολική θυρεοειδεκτομή) η θεραπεία μπορεί να αρχίσει κατευθείαν με 100 µg ημερησίως³. Η μέση ημερήσια δόση είναι 10-15 µg/Kg σε παιδιά και 1,6 µg/Kg σε ενήλικες. Τρεις ή τέσσερις μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας γίνεται προσδιορισμός της TSH ορού και της ολικής ή της ελεύθερης θυροξίνης και η δόση

προσαρμόζεται ανάλογα με τα αποτελέσματα των παραπάνω εξετάσεων. Οι ασθενείς αισθάνονται βελτίωση των συμπτωμάτων 2-3 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας, αλλά η αναιμία, το βράγχος φωνής και οι αλλοιώσεις του δέρματος χρειάζονται δύο έως τέσσερις μήνες για να επανέλθουν στο φυσιολογικό. Σκοπός της θεραπείας είναι η διατήρηση της TSH του ορού στα φυσιολογικά όρια⁴. Σημειώνεται ότι υπάρχουν 3 κυρίως μέθοδοι προσδιορισμού της TSH, οι οποίες έχουν διαφορετικό βαθμό ευαισθησίας. Ραδιοανοσομετρική (radioimmunoassay, RIA) με κατώτερο όριο δυνατότητας ανίχνευσης (ευαισθησία μεθόδου) 1 mU/L και φυσιολογικές τιμές <5, ανοσοραδιομετρική (immunoradiometric assay, IRMA) με ευαισθησία 0,1 mU/L και φυσιολογικές τιμές 0,5-4,6 και χημειοφωταύγεια (chemiluminescence) με ευαισθησία 0,01 mU/L και φυσιολογικές τιμές 0,5-4,6. Όταν επιτυγχάνονται φυσιολογικά επίπεδα TSH τα επίπεδα της θυροξίνης του ορού είναι φυσιολογικά ή λίγο αυξημένα. Η μέση δόση υποκατάστασης για μεσήλικα ασθενή περί τα 70 Kg είναι 150 µg ημερησίως, η δόση δε αυξάνει όταν το άτομο είναι πιο εύσωμο³. Αν για κάποιο λόγο (εγχείρηση, οξεία νόσος ή αμέλεια) η λήψη θυροξίνης διακοπεί για 1-7 ημέρες, δε δημιουργείται κανένα σοβαρό πρόβλημα και ο ασθενής δε θα εμφανίσει συμπτώματα υποθυρεοειδισμού, εκτός αν παρέλθουν δύο τουλάχιστον εβδομάδες, οπότε και θα αρχίσουν οι πρώτες εκδηλώσεις.

Σε ασθενείς με δευτεροπαθή υποθυρεοειδισμό, λόγω υποϋποφυσισμού, τα επίπεδα της TSH είναι χαμηλά, οπότε ως δείκτης της θεραπείας χρησιμοποιείται η συγκέντρωση της θυροξίνης στον ορό, η κλινική εικόνα του ασθενούς και η γενική πείρα από τη χορήγησή της στους ασθενείς με πρωτοπαθή υποθυρεοειδισμό.

Πολλές φορές, οι ασθενείς υπό θεραπεία με θυροξίνη έχουν επίπεδα T₃, T₄ φυσιολογικά και TSH χαμηλότερα του φυσιολογικού, λόγω ελαφρά αυξημένης δόσης θυροξίνης. Η υπέρβαση της δοσολογίας μπορεί να προκαλέσει συμπτωματολογία ιατρογενούς θυρεοτοξίκωσης ή υποκλινικού υπερθυρεοειδισμού. Κλινικοεργαστηριακές παρατηρήσεις έδειξαν ότι στις περιπτώσεις αυτές οι ασθενείς παρουσιάζουν σημαντική αύξηση των σφύξεων ηρεμίας, τάση για κολπική δυσλειτουργία (έκτακτες κολπικές συστολές, κολπική μαρμαρυγή) αύξηση του πάχους του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και του οπισθίου τοιχώματος καθώς και της μάζας της αριστεράς κοι-

λιάς⁵. Σε άλλη μελέτη 28 ευθυρεοειδικών ατόμων που έλαβαν θεραπεία με θυροξίνη ώστε να προκληθεί υποκλινικός υπερθυρεοειδισμός διαπιστώθηκε σημαντική ελάττωση της προσυστολικής περιόδου (PEP) καθώς και σημαντική ελάττωση της σχέσης του χρόνου συστολής της αριστερής κοιλίας (LVET) προς την PEP⁶. Οι παρατηρήσεις αυτές συνηγορούν υπέρ της άποψης ότι ο υποκλινικός υπερθυρεοειδισμός προκαλεί σημαντικές καρδιακές επιπτώσεις, όπως προκύπτει από ανάλογες κλινικές παρατηρήσεις ασθενών, οι οποίοι παρουσιάζουν κολπική μαρμαρυγή αγνώστου αιτιολογίας⁷. Μια άλλη δυσμενής επίπτωση του υποκλινικού υπερθυρεοειδισμού είναι η πρόκληση οστεοπόρωσης. Οι θυρεοειδικές ορμόνες προάγουν την οστεοκλαστική απορρόφηση, η επίδραση δε αυτή φαίνεται ότι ασκείται μέσω της δράσης της T₃ στους οστεοβλάστες, οι οποίοι με τη σειρά τους επάγουν την οστεοκλαστική δραστηριότητα. Πρόσφατες μετααναλύσεις στις οποίες εξετάσθηκε μεγάλος αριθμός προεμνοπαυσιακών (n = 239, μέση δόση θυροξίνης 164 µg/d) και μετεμνοπαυσιακών γυναικών (n = 149, μέση δόση θυροξίνης 171 µg/d) έδειξαν ότι υπάρχει σημαντική οστική απώλεια στις μετεμνοπαυσιακές γυναίκες⁸. Εντούτοις παρά την αυξημένη οστική απώλεια, η συχνότητα των καταγμάτων δε φαίνεται να αυξάνει⁹. Επομένως ο υποκλινικός υπερθυρεοειδισμός μπορεί να προκαλέσει ελάττωση της οστικής μάζας σε βαθμό ανάλογο με τη βαρύτητα και τη διάρκεια της υποκλινικής θυρεοτοξίκωσης και την παρουσία άλλων παραγόντων κινδύνου.

Εάν ο ασθενής λαμβάνει μικρότερη δόση θυροξίνης, στην πράξη δεν θα παρουσιάζει έκδηλα συμπτώματα υποθυρεοειδισμού, πλην ίσως αισθήματος κόπωσης, αλλά η TSH ορού θα παραμείνει αυξημένη, ενώ η T₄ θα είναι στα κατώτερα όρια του φυσιολογικού. Στις περιπτώσεις αυτές η δόση αυξάνεται κατά 25 με 50 µg και γίνεται επανέλεγχος της T₄ και της TSH σε 3 μήνες. Αφού βρεθεί η κατάλληλη δόση της θυροξίνης, ο ασθενής ελέγχεται μία φορά κατ' έτος.

Η δόση θυροξίνης, που χορηγείται στον υποθυρεοειδισμό, που επήλθε μετά από θυρεοειδεκτομή ή λήψη ¹³¹I για νόσο του Graves, είναι μικρότερη της χορηγούμενης σε πρωτοπαθή υποθυρεοειδισμό. Η εξήγηση είναι ότι η παραμονή στον ορό του ασθενούς με νόσο του Graves αντισωμάτων διεγείρει τους υποδοχείς της TSH με αποτέλεσμα να διατηρείται ένας βαθμός θυρεοειδικής λειτουργίας. Η δόση αυτή είναι ενδεχόμενο

να αυξηθεί στο μέλλον, επειδή το κολόβωμα του αδένου, που απέμεινε, ατροφεί με την πάροδο του χρόνου¹.

Η πιο συχνή αιτία της αυξημένης TSH σε ασθενή, που λαμβάνει δόση θυροξίνης ίση ή περισσότερη από 150 µg, είναι η εντερική δυσαπορρόφηση, η εγκυμοσύνη ή η λήψη άλλων φαρμάκων που επηρεάζουν τα επίπεδα της θυροξίνης του ορού, όπως ο σίδηρος, η καρβαμαζεπίνη, η σουκραλαφάτη και η χολεστυραμίνη.

Μια κατηγορία ασθενών στην οποία η θεραπεία υποκατάστασης με θυροξίνη πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή, είναι αυτή των ασθενών με στεφανιαία νόσο, στους οποίους έχουν περιγραφεί κρίσεις στηθάγχης ή οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Ως αρχική δόση συνιστώνται τα 12,5-25 µg, με σταδιακή αύξηση κατά 25 µg κάθε 4-6 εβδομάδες³. Περίπου 40% των ασθενών δεν ανέχονται πλήρη δόση υποκατάστασης. Στις περιπτώσεις αυτές συνιστάται η διενέργεια αγγειοπλαστικής ή στεφανιαίας παράκαμψης, τις οποίες οι ασθενείς ανέχονται ικανοποιητικά, με/ή χωρίς την προεγχειρητική χορήγηση θυροξίνης. Η διόρθωση της στεφανιαίας νόσου επιτρέπει στους ασθενείς να λάβουν πλήρη θεραπεία υποκατάστασης¹.

Συνοπτικά κατά τη θεραπεία υποκατάστασης του πρωτοπαθούς υποθυρεοειδισμού με θυροξίνη απαιτούνται τα εξής: 1) Απόλυτη τεκμηρίωση της διάγνωσης και κατά συνέπεια και της ανάγκης για θεραπεία υποκατάστασης, 2) Ελάττωση και διατήρηση της αυξημένης TSH ορού στα φυσιολογικά όρια, 3) Περιοδική κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση των ασθενών, ώστε να ελέγχεται η συμμόρφωση τους στις οδηγίες καθώς και η ενδεχόμενη ανάγκη τροποποίησης της δόσης, όπως π.χ. ελάττωση της δόσης σε άτομα προχωρημένης ηλικίας.

2. Υποκλινικός υποθυρεοειδισμός

Ως υποκλινικός υποθυρεοειδισμός ορίζεται η διαπίστωση αυξημένης TSH, μεταξύ 3,5 και 20 mU/l με φυσιολογική θυροξίνη ορού σε έναν ασυμπτωματικό ασθενή⁴. Ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός διαπιστώνεται συνήθως μετά από μια τυχαία εξέταση για μη ειδικά συμπτώματα, όπως π.χ. αδυναμία, αύξηση βάρους, καθώς και κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης ασθενών με ιστορικό νόσου του θυρεοειδούς. Η πιο συχνή αιτία είναι η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, που παρατηρείται σε 3% των ενηλίκων και σε 10% των γυναι-

κών μετά την εμμηνόπαυση.

Επίσης υποκλινικός υποθυρεοειδισμός παρατηρείται μετά από θεραπεία υπερθυρεοειδισμού με υπολική θυρεοειδεκτομή ή μετά χορήγηση ¹³¹I καθώς και σε μανιοκαταθλιπτικούς ασθενείς που λαμβάνουν θεραπευτικά λίθιο. Η χορήγηση θυροξίνης σε ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό υπήρξε αντικείμενο έντονου προβληματισμού¹⁰. Σχολαστικές κλινικοεργαστηριακές μελέτες έδειξαν ότι οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, αυξημένη διαπερατότητα των τριχοειδών, αυξημένα επίπεδα LDL και ελαττωμένα επίπεδα HDL χοληστερόλης.

Η χορήγηση θυροξίνης και η επακόλουθη πτώση της TSH κατά μερικούς ερευνητές προκαλεί βελτίωση των λιπιδίων του πλάσματος ενώ κατ' άλλους δεν προκαλεί καμία αξιολογητέα μεταβολή¹¹. Προς ενίσχυση της ανάγκης θεραπείας με θυροξίνη αναφέρεται ότι περίπου 25-50% των ασθενών αναφέρουν υποκειμενική βελτίωση των συμπτωμάτων τους καθώς και ότι δυνητικά οι ασθενείς αυτοί μεταπίπτουν βαθμιαία σε υποθυρεοειδισμό. Στην επιδημιολογική μελέτη που έγινε στην πόλη Wickham της βορειοανατολικής Αγγλίας η παρακολούθηση των ατόμων που είχαν αυξημένη TSH (>2,5 mU/l) και παρουσία θυρεοειδικών αυτοαντισωμάτων έδειξε αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης προς υποθυρεοειδισμό¹². Στις γυναίκες ο ετήσιος κίνδυνος εξέλιξης είναι 4,3% όταν υπάρχουν και οι δύο διαταραχές και 2,6% μόνο με αύξηση της TSH και 2,1% εάν τα θυρεοειδικά αυτοαντισώματα ήταν θετικά με φυσιολογική TSH. Οι άνδρες είχαν περίπου πενταπλάσιο κίνδυνο εξέλιξης. Ο κίνδυνος εξέλιξης είχε άμεση σχέση με τα επίπεδα της TSH και αυξάνει όσο τα επίπεδα TSH ήταν αυξημένα⁴. Ο ετήσιος ρυθμός μετατροπής του υποκλινικού σε κλινικό υποθυρεοειδισμό υπολογίζεται περίπου σε 5% σε ασθενείς με ιστορικό εγχείρησης ή λήψης ¹³¹I για θεραπεία υπερθυρεοειδισμού καθώς και σ' αυτούς με χρόνια αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα. Σε άτομα ηλικίας άνω των 65 με θετικά αυτοαντισώματα και υποκλινικό υποθυρεοειδισμό ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος¹³. Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα παραπάνω δεδομένα η επικρατούσα άποψη είναι ότι ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός πρέπει να θεραπεύεται με μικρότερες των συνήθων δόσεις θυροξίνης (<1,6 µg/Kg βάρους σώματος), όταν η TSH είναι αυξημένη και το άτομο εμφανίζει θετικά αυτοαντισώματα. Στις άλλες περιπτώσεις η αντιμετώπιση εξατομικεύεται και οι εξετάσεις

επαναλαμβάνονται ανά 2-3 μήνες.

3. Παροδικός υποθυρεοειδισμός

Η γενική αντίληψη στην καθημερινή ιατρική πράξη είναι ότι ο εγκατεστημένος υποθυρεοειδισμός αποτελεί μόνιμη και μη αναστρέψιμη κατάσταση. Πράγματι, η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών, που παρουσιάζει την κλασική εικόνα του μυξοιδήματος, πάσχει από μόνιμο υποθυρεοειδισμό. Αντίθετα υπάρχουν μεμονωμένες περιπτώσεις κατά τις οποίες ο υποθυρεοειδισμός δεν είναι μόνιμος αλλά διαρκεί για βραχύ διάστημα¹⁴. Παροδικός υποθυρεοειδισμός διαρκείας μερικών εβδομάδων μπορεί να εμφανιστεί στη φάση ανάνηψης της υποξείας θυρεοειδίτιδας του de Quervain ή της μη επώδυνης θυρεοειδίτιδας ή στη διαδρομή της θυρεοειδίτιδας μετά τοκετό¹⁵. Επίσης σπανιότερα ο υποθυρεοειδισμός της χρόνιας αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας μπορεί να υποχωρήσει αυτόματα. Παροδικός υποθυρεοειδισμός περιγράφεται σε έγκυες γυναίκες μετά από κολπικές πλύσεις κατά τον τοκετό, σε νεογνά μετά από τοπική εφαρμογή στο δέρμα αντισηπτικών που περιέχουν ιώδιο, καθώς και σε νεογνά μητέρων που πάσχουν από χρόνια αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, λόγω διόδου αντισωμάτων δια του πλακούντα¹⁴.

Περίπου 30% των ασθενών μετά υφολική θυρεοειδεκτομή ή θεραπεία με ¹³¹I για υπερθυρεοειδισμό, παρουσιάζουν παροδική αύξηση της TSH περίπου 3 μήνες μετά τη θεραπεία, με ή χωρίς κλινική εικόνα υποθυρεοειδισμού. Η αύξηση αυτή υποχωρεί κατά τους επόμενους μήνες. Στις περισσότερες περιπτώσεις παροδικού υποθυρεοειδισμού δε χρειάζεται θεραπεία, γιατί ο ασθενής δεν παρουσιάζει ειδική συμπτωματολογία και η διάρκεια είναι βραχεία. Απαιτείται βέβαια παρακολούθηση για να διασφαλισθεί η αποκατάσταση του ευθυρεοειδισμού. Στις περιπτώσεις που ο ασθενής παρουσιάζει συμπτωματολογία υποθυρεοειδισμού, χορηγείται μικρή δόση θυροξίνης, 50-100 μg, ημερησίως, και ο ασθενής επανελέγχεται κατά τακτά χρονικά διαστήματα¹⁶.

4. Υποθυρεοειδισμός και κύηση

Ο υποθυρεοειδισμός κατά την κύηση έχει αναφερθεί ότι προκαλεί αυξημένη θνησιμότητα του εμβρύου. Η ημερήσια δόση L-T₄ πρέπει να αυξάνει κατά την κύηση, κατά μέσο όρο έως 50 μg ημερησίως, προκειμένου να διατηρηθεί ευθυρεοειδισμός¹⁷. Η αιτία των αυξημένων αναγκών δεν είναι πλήρως γνωστή και πιθανολογείται η

ελάττωση των επιπέδων της ελεύθερης T₃ και T₄ του ορού λόγω της αύξησης κατά την κύηση της σφαιρίνης, που δεσμεύει τη θυροξίνη. Σε σπάνιες περιπτώσεις έχει περιγραφεί η ελάττωση της δόσης της θυροξίνης, η οποία οφείλεται στην αυτόματη ύφεση της αυτοάνοσης θυρεοειδικής νόσου στο πλαίσιο της ανοσοκαταστολής, που προκαλείται κατά την κύηση. Η TSH του ορού πρέπει να προσδιορίζεται κάθε τρίμηνο τουλάχιστον. Περίπου 5% των υγιών γυναικών παρουσιάζουν παροδική δυσλειτουργία του θυρεοειδούς κατά τους πρώτους 6 μήνες μετά τον τοκετό¹⁵. Αρχικά παρατηρείται βιοχημικός υπερθυρεοειδισμός, που ακολουθείται από παροδικό υποθυρεοειδισμό, ενώ τελικά αποκαθίσταται ευθυρεοειδισμός. Οι περισσότερες γυναίκες είναι ασυμπτωματικές και σπανίως μπορεί να χρειασθούν θεραπεία με θυροξίνη για 4-6 εβδομάδες ή και περισσότερο. Οι γυναίκες που παρουσιάζουν δυσλειτουργία του θυρεοειδούς μετά τον τοκετό, έχουν αυξημένη πιθανότητα να παρουσιάσουν θυρεοειδική δυσλειτουργία κατά τις επόμενες κυήσεις.

5. Νεογνικός υποθυρεοειδισμός

Η συχνότητα του νεογνικού υποθυρεοειδισμού στη χώρα μας υπολογίζεται σε 1: 3247 γεννήσεις και τα πιο συχνά αίτια είναι η αγενεσία του θυρεοειδούς, ο έκτοπος θυρεοειδής και η δυσορμονογένεση¹⁸. Η βαρύτητα του υποθυρεοειδισμού εξαρτάται από τη διατήρηση ή όχι μικρού βαθμού θυρεοειδικής λειτουργίας κατά τη γέννηση. Η επίπτωση του υποθυρεοειδισμού επί της πνευματικής αναπτύξεως του νεογνού εξαρτάται από το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε από τη γέννηση μέχρι την έναρξη της θεραπείας. Είναι γνωστό ότι στη χώρα μας όλα τα νεογνά εξετάζονται την 3-5η ημέρα από τη γέννησή τους με προσδιορισμό της TSH ορού σε σταγόνα αίματος που λαμβάνεται από τη φτέρνα. Εάν η TSH βρεθεί άνω των 25 mU/L, ειδοποιούνται οι γονείς να υποβάλλουν το νεογέννητο σε πλήρη έλεγχο ώστε η θεραπεία να αρχίσει αμέσως. Σκοπός της θεραπείας είναι η διατήρηση των επιπέδων της θυροξίνης στα ανώτερα όρια του φυσιολογικού¹. Η αρχική δόση L-T₄ είναι 10-15 μg/Kg βάρους ημερησίως. Το νεογνό εξετάζεται κάθε 4-6 εβδομάδες τους πρώτους 6 μήνες και κάθε δίμηνο για τους επόμενους 6-18 μήνες. Υπάρχουν βέβαια και περιπτώσεις παροδικού νεογνικού υποθυρεοειδισμού, όπως αναφέρθηκαν παραπάνω. Για να διαγνωσθούν οι περιπτώσεις μόνιμου και παροδικού υποθυρεοειδισμού, η θεραπεία με L-T₄ σταματά

για 4 εβδομάδες μετά τη συμπλήρωση του τρίτου έτους της ηλικίας και γίνεται επανέλεγχος της T_4 και της TSH του ορού. Αν οι τιμές είναι φυσιολογικές η θεραπεία διακόπτεται, αν όμως η TSH είναι αυξημένη, η θεραπεία συνεχίζεται ισόβια⁴.

6. Μυξοιδηματικό κώμα

Μυξοιδηματικό κώμα παρατηρείται σε άτομα με υποθυρεοειδισμό που δεν έπαιρναν θεραπεία, είτε ως τελικό στάδιο της νόσου, είτε συνήθεστερα λόγω επιπλοκής από έναν επιβαρυντικό παράγοντα π.χ. λοιμώξεις, εγχειρήσεις κ.ά.

Η διάγνωση στηρίζεται κατά κανόνα στη χαρακτηριστική κλινική εικόνα, η δε θεραπεία εφαρμόζεται αμέσως και ενώ αναμένονται τα αποτελέσματα των εργαστηριακών μετρήσεων της T_3 , T_4 και TSH του ορού.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του μυξοιδηματικού κώματος επιβάλλει νοσηλεία του ασθενούς σε μονάδα εντατικής θεραπείας με γενικότερη παρακολούθηση όλων των ζωικών λειτουργιών και ανάλογη υποστηρικτική θεραπεία¹⁹. Η θυροξίνη πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως σε δόσεις 300 μg, εφάπαξ κατά την πρώτη ημέρα, 200 μg κατά τη δεύτερη και στη συνέχεια 100 μg ενδοφλεβίως ημερήσια μέχρι πλήρους ανανήψεως, η οποία σπάνια επέρχεται προ της παρελεύσεως 10 περίπου ημερών²⁰. Συγχρόνως χορηγούνται γλυκοκορτικοειδή σε δόσεις 400 mg υδροκορτιζόνης ημερήσια, αν και ο ρόλος τους δεν έχει επακριβώς διευκρινισθεί. Η πρόγνωση του μυξοιδηματικού κώματος είναι κακή και συνήθως οι ασθενείς καταλήγουν από καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια.

B. Θεραπεία καταστολής

1. Βρογχοκήλη (απλή-πολυοζώδης)

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της απλής διάχυτης βρογχοκήλης συνίσταται στη χορήγηση $L-T_4$ σε δόση επαρκή, ώστε να κατασταλεί η TSH ορού. Η $L-T_4$ χορηγείται σε δόση 0,1-0,2 mg (περίπου 2,2 μg/Kg βάρος σώματος) με αποτέλεσμα να επέρχεται βραδεία υποχώρηση της βρογχοκήλης. Η σκοπιμότητα της θεραπευτικής χορήγησης $L-T_4$ συνίσταται στην πρόληψη της αύξησης του μεγέθους της βρογχοκήλης, που θα έχει ως αποτέλεσμα πέραν του αισθητικού αποτελέσματος την πρόληψη των πιεστικών φαινομένων και του σχηματισμού δημιουργίας αυτονόμων αδενωμάτων όζων, που θα κατέληγαν σε θυρεοτοξίκωση. Εάν η βρογχοκήλη υφίσταται από μακρού,

είναι ενδεχόμενο ο αδέννας να εμφανίζει περιοχές νέκρωσης, αιμορραγίας και ουλώδους, ινώδους ιστού καθώς και αυτόνομα λειτουργικώς οζίδια, με αποτέλεσμα να μην υποχωρεί με τη θεραπεία. Εν τούτοις η χορήγηση της $L-T_4$ αναμένεται ότι θα επιβραδύνει το ρυθμό αύξησής της. Σε ηλικιωμένα άτομα με πολυοζώδη βρογχοκήλη η χορήγηση της $L-T_4$ πρέπει να αποφεύγεται για το φόβο μήπως προστεθεί στην ενδογενώς παραγόμενη T_4 από αυτόνομους όζους. Η θυροξίνη είναι αποτελεσματική σε άτομα νεότερα των 40 ετών, ενώ σε άτομα μεγαλύτερα των 60 δεν ενδείκνυται λόγω των πιθανών παρενεργειών^{1,3}.

Γενικά πάντως σε όλους τους ασθενείς με πολυοζώδη βρογχοκήλη, πριν από την έναρξη θεραπείας με θυροξίνη, θα πρέπει να ελέγχεται η βασική τιμή της TSH του ορού με μία από τις ευαίσθητες μεθόδους, που αναφέραμε παραπάνω, για να αποφευχθεί ο κίνδυνος της ιατρογενούς θυρεοτοξίκωσης¹¹. Στις περιπτώσεις κατά τις οποίες το μέγεθος της βρογχοκήλης ελαττώνεται μετά από χορήγηση θυροξίνης, η διακοπή της θεραπείας έχει ως αποτέλεσμα την υποτροπή, γιατί και η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται επ' αόριστον. Η θεραπεία με θυροξίνη ενδείκνυται πλήρως στις περιπτώσεις κατά τις οποίες η βρογχοκήλη οφείλεται σε θυρεοειδίτιδα Hashimoto. Η χορήγηση είναι ισόβια και έχει ως σκοπό από τη μία τη σμίκρυνση της βρογχοκήλης και από την άλλη την αντιμετώπιση του εγκατεστημένου ή επερχόμενου υποθυρεοειδισμού.

2. Μονήρης όζος του θυρεοειδούς

Η αντιμετώπιση του μονήρους όζου του θυρεοειδούς επιβάλλει τον ενδελεχή κλινικοεργαστηριακό έλεγχο με σπινθηρογράφημα, υπερηχογράφημα, προσδιορισμό T_3 , T_4 , TSH στον ορό και τέλος κυτταρολογική εξέταση του αναρροφήματος που αφαιρέθηκε με λεπτή βελόνα²¹. Εάν ο όζος είναι θερμός στο σπινθηρογράφημα, η αντιμετώπισή του διαχωρίζεται από τον ψυχρό, ο οποίος έχει αυξημένες πιθανότητες καρκίνου του θυρεοειδούς. Επειδή το υπερηχογράφημα βοηθά ελάχιστα στη διάγνωση της κακοήθους νεοπλασίας, το βάρος πέφτει κατά κανόνα στην κυτταρολογική εξέταση του αναρροφήματος με λεπτή βελόνα. Είναι γνωστόν ότι η αναρροφητική βιοψία μπορεί να διαγνώσει το θηλώδη, το μυελοειδή και τον αναπλαστικό καρκίνο, δεν μπορεί όμως να ξεχωρίσει το καλόηθες θυλακώδες αδένωμα από το θυλακώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς. Η περίπτωση αυτή αφορά και την πλειοψη-

φία των ψυχρών όζων του θυρεοειδούς, που κατά κανόνα είναι αδενωματοώδεις όζοι. Εάν η κυτταρολογική διάγνωση δεν είναι σαφής, συνιστάται χειρουργική επέμβαση για όλους τους ασθενείς. Η περαιτέρω αντιμετώπιση αυτών των περιπτώσεων συνιστάται είτε σε εγχείρηση, είτε σε συντηρητική θεραπεία χορήγησης θυροξίνης και παρακολούθηση του μεγέθους του όζου. Η βασική αντίληψη είναι ότι οι καλοήθεις όζοι του θυρεοειδούς έχουν κυτταρικούς υποδοχείς TSH, η χορήγηση δε θυροξίνης και η καταστολή της TSH επιφέρει σμίκρυνση των καλοήθων αυτών όζων, σε αντίθεση με τα καρκινώματα που στερούνται υποδοχέων και ως εκ τούτου δεν υποχωρούν. Στη βιβλιογραφία δεν υπάρχει ομοφωνία όσον αφορά την επιτυχή σμίκρυνση των όζων του θυρεοειδούς μετά από χορήγηση θυροξίνης. Το ποσοστό επιτυχίας κυμαίνεται από 0 έως 68% σε διάφορες μελέτες²¹. Οι αντικρουόμενες αυτές απόψεις αντανακλούν: α) τη διαφορετική ιστοπαθολογία των όζων του θυρεοειδούς, β) το γεγονός ότι η TSH είναι ένας μόνο από τους πολλούς παράγοντες που συμβάλλουν στη δημιουργία των όζων και γ) τα διαφορετικά κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος.

Το μειονέκτημα των περισσότερων εργασιών ήταν ότι δεν είχαν ομάδα ελέγχου. Σε πρόσφατη μελέτη 500 ασθενών οι οποίοι δεν έλαβαν θεραπευτική αγωγή και παρακολούθηθηκαν με ψηλάφηση και υπερηχογραφία, διαπιστώθηκε ελάττωση του μεγέθους σε 53% αυτών, εκ των οποίων 19% των όζων κατέστησαν αψηλάφητοι και 11,4% μη ορατοί στο υπερηχογράφημα. Μόνο 13% των μη θεραπευόμενων όζων αυξήθηκαν σε μέγεθος και 26,3% περιείχαν καρκίνο θυρεοειδούς. Σε πέντε τυχαίοποιημένες μελέτες με 159 ασθενείς, που έλαβαν θυροξίνη και 117 ασθενείς χωρίς αγωγή, με παρακολούθηση 6 έως 13 μηνών, βρέθηκε ότι 26,6% των θεραπευόμενων ασθενών παρουσίασε υποχώρηση του μεγέθους των όζων σε αντίθεση με 15,7% των ασθενών, που δεν έλαβαν αγωγή²².

Αν κατά τη διάρκεια της θεραπείας παρατηρηθεί αύξηση του μεγέθους του όζου, που δεν οφείλεται σε κυστική εκφύλιση, τότε αποφασίζεται εγχείρηση. Αν το μέγεθος του όζου ελαττωθεί, κλινικά και υπερηχογραφικά, τότε η θεραπεία συνεχίζεται επ' αόριστον. Σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση η δόση της θυροξίνης συνήθως δεν υπερβαίνει τα 100 µg ημερησίως για να μην επιδεινωθεί η υφιστάμενη οστεοπόρωση.

3. Καρκίνος του θυρεοειδούς

Η L-T₄ χορηγείται ως θεραπεία καταστολής στο διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδούς (θηλώδη και θυλακιώδη) και ως θεραπεία υποκατάστασης σε όλες τις μορφές μετά ολική θυρεοειδεκτομή. Η βασική αντιμετώπιση του διαφοροποιημένου καρκίνου περιλαμβάνει την ολική θυρεοειδεκτομή και τη χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου (I¹³¹), ενώ στο μυελοειδές και αναπλαστικό καρκίνωμα μετά την προσπάθεια ολικής θυρεοειδεκτομής χορηγείται εξωτερική ακτινοβολία. Κατά κανόνα χορηγείται L-T₄, ενώ προτιμάται η T₃, όταν απαιτούνται συχνές διακοπές στη θεραπεία π.χ. για ολοσωματικό σπινθηρογράφημα. Το ακριβές επίπεδο στο οποίο πρέπει να κατασταλεί η TSH ορού για να επιτευχθεί η καλύτερη πρόγνωση δεν είναι ακριβώς γνωστό. Τα προτεινόμενα επίπεδα TSH ορού για τις συγκεκριμένες παθολογικές καταστάσεις φαίνονται στον πίνακα 2. Η ανίχνευση τυχόν υποτροπών και μεταστάσεων στηρίζεται στον προσδιορισμό της θυρεοσφαιρίνης ορού, η οποία προσδιορίζεται ανά τακτά διαστήματα και πρέπει να διατηρείται σε πολύ χαμηλά επίπεδα και στο ολοσωματικό σπινθηρογράφημα με ραδιενεργό ιώδιο-131. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η καταστολή της TSH σε επίπεδα χαμηλότερα των φυσιολογικών, αλλά ανιχνεύσιμα, καταστέλλουν την θυρεοσφαιρίνη του ορού σε τιμές ίδιες με αυτές που επιτυγχάνονται μετά από καταστολή της TSH σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα¹¹.

4. Πρόληψη υποτροπής οζώδους βρογχοκήλης μετά λοβεκτομή ή υφολική θυρεοειδεκτομή

Υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις για την ανάγκη χορήγησης θυροξίνης μετά λοβεκτομή ή υφολική θυρεοειδεκτομή για μη τοξική οζώδη βρογχοκήλη^{3,11}. Μερικοί ερευνητές συνιστούν τη

Πίνακας 2. Προτεινόμενα επίπεδα TSH ορού για ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία καταστολής με θυροξίνη

Πάθηση θυρεοειδούς	Επίπεδα TSH (mU/L)
Καρκίνος, μεγάλος κίνδυνος	<0,05
Καρκίνος, μικρός κίνδυνος	0,05-0,1
Μονήρεις ψυχροί όζοι με αρνητική κυτταρολογική	0,1-0,5
Πολυοζώδης βρογχοκήλη	0,5-1,0
Υποθυρεοειδισμός (υποκατάσταση)	1,0-3,0

χορήγηση L-T₄ σε όλες τις περιπτώσεις, ενώ άλλοι τη χορηγούν μόνο σε άτομα με ιστορικό ακτινοβολίας στην κρανιοτραχηλική χώρα, επειδή έχει αποδειχθεί ότι στα άτομα αυτά η χορήγηση L-T₄ ελαττώνει τις υποτροπές. Γενικά στη βιβλιογραφία υπάρχει η τάση χορήγησης L-T₄ μετεγχειρητικά για την καταστολή της TSH και πρόληψη των υποτροπών. Η άποψή μας είναι ότι η θυροξίνη θα χορηγηθεί εφόσον η ιστολογική εικόνα του αφαιρεθέντος όζου έδειχνε ότι επρόκειτο για οξώδη βρογχοκήλη και ο όζος ήταν ο προέχων, ενώ, εάν επρόκειτο για μονήρες θυλακιώδες αδένωμα εν μέσω υγιούς θυροειδικού παρεγχύματος, η χορήγηση θυροξίνης δεν κρίνεται απαραίτητη.

Γ. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η μακρά χρήση της θυροξίνης δεν προκαλεί σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η μόνη φροντίδα είναι η διατήρηση φυσιολογικών επιπέδων T₄ στον ορό προς αποφυγή της υπερδοσολογίας που συνεπάγεται τους κινδύνους της καρδιοτοξικότητας. Τα τελευταία χρόνια η μακρά χρήση της θυροξίνης κυρίως σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες θεωρήθηκε ότι συμβάλλει στην επιβάρυνση της οστεοπόρωσης²³. Η επίδραση αυτή αποδόθηκε σε υπερβολική δοσολογία, η οποία προκαλείται από μικρή υπέρβαση της ιδανικής δόσης. Οι κλινικο-εργαστηριακές αυτές παρατηρήσεις επί του θέματος είναι αντιφατικές και το γεγονός αυτό προκαλείται από την ποικιλία των παρατηρήσεων που αφορούν τη δόση της T₄, τη διάρκεια της θεραπείας, την ηλικία των ασθενών, τη μέθοδο μέτρησης της οστικής πυκνότητας και το σκοπό χορήγησης (υποκατάσταση ή καταστολή της TSH). Η ισχύουσα άποψη είναι ότι η χορήγηση L-T₄ σε δόση τέτοια, ώστε η TSH του ορού να παραμένει μέσα στα φυσιολογικά όρια, δεν επιδεινώνει το φυσιολογικό ρυθμό οστεοπόρωσης σε προ- και μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Στις καταστάσεις εκείνες που απαιτείται καταστολή της TSH σε επίπεδα κάτω του φυσιολογικού π.χ. καρκίνωμα του θυροειδούς, η τάση είναι η καταστολή αυτή να γίνεται με τη μικρότερη δυνατή δόση θυροξίνης.

Δ. Αμφιλεγόμενες και μη ενδεδειγμένες χρήσεις της θυροξίνης

Στην καθημερινή ιατρική πράξη τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί και στην Ελλάδα και στο εξωτερικό, κατάχρηση στη χορήγηση θυ-

ροξίνης, ειδικά σε ασθενείς με υποτιθέμενη βρογχοκήλη ή παχυσαρκία. Έτσι παρουσιάζεται όλο και πιο συχνά το φαινόμενο σε έναν ασθενή με μη ειδικά συμπτώματα, όπως σφίξιμο ή κόμπο στο λαιμό, να χορηγείται θυροξίνη και μάλιστα σε αρκετά υψηλές δόσεις που συνεπάγονται κινδύνους καρδιοτοξικότητας. Το ίδιο συμβαίνει και με τα παχύσαρκα άτομα, στα οποία χορηγείται θυροξίνη με σκοπό την απώλεια βάρους. Έχει όμως επανειλημένως δείχθει ότι α) η παχυσαρκία δε συνοδεύεται από ανωμαλίες της θυροειδικής λειτουργίας και β) η χορήγηση θυροξίνης σε παχύσαρκα άτομα δεν προκαλεί απώλεια βάρους μεγαλύτερη απ' αυτήν που επιτυγχάνουν με ολιγοθερμιδική διαίτα²⁴. Επιπλέον η μη ενδεδειγμένη και ανεξέλεγκτη λήψη θυροξίνης μπορεί να προκαλέσει φαρμακευτική θυρεοτοξίκωση και είναι ιδιαίτερα επικίνδυνη σε άτομα με στεφανιαία νόσο. Θεραπευτική χορήγηση θυροειδικών ορμονών έχει επιχειρηθεί και σε άλλες παθολογικές καταστάσεις. Η προσθήκη 25-50 μg L-T₃ για 7 έως 14 ημέρες σε ασθενείς υπό θεραπεία με αντικαταθλιπτικά φάρμακα, έχει περιγραφεί ότι μπορεί να μετατρέψει την απάντηση των ασθενών στην αντικαταθλιπτική αγωγή. Εάν υπάρξει απάντηση, η θεραπεία με T₃ συνεχίζεται για 2 μήνες και στη συνέχεια ελαττώνεται κατά 12,5 μg ανά 3 έως 7 ημέρες²⁵. Στο παρελθόν είχε χρησιμοποιηθεί η D-T₄ για θεραπεία της υπερχοληστεριναιμίας αλλά τέτοια θεραπεία δεν συνιστάται πλέον λόγω του κινδύνου καρδιοτοξικότητας²⁶. Επίσης L-T₄ είχε χορηγηθεί στο παρελθόν για θεραπεία των συμπτωμάτων του προεμμηνορρυσιακού συνδρόμου, αλλά χωρίς αποτέλεσμα²⁷. Οι θυροειδικές ορμόνες δρουν συνεργικά με τα γλυκοκορτικοειδή και προάγουν τη βιοχημική και μορφολογική διαφοροποίηση των πνευμόνων του εμβρύου, έτσι ώστε η συνδυασμένη χορήγηση τους ενδεχομένως να προλαμβάνει σε μεγαλύτερο βαθμό την ανάπτυξη του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας απ' ό,τι τα γλυκοκορτικοειδή μόνα τους²³.

ABSTRACT

Harsoulis F, Gouni J. Pharmacology and therapeutic applications of thyroxine. *Hipokratia* 1997, 1: 73-82.

Thyroxine (L-T₄) is administered as substitution therapy in primary and secondary hypothyroidism as well as suppressive therapy in thyroid disease states like cold nodules, goiter and thyroid

neoplasm. Substitution therapy requires titration of the dose based mainly on the serum TSH levels; that have to be within the normal range. It is very important to establish from the beginning if the hypothyroidism is permanent or transient and if a subclinical hypothyroidism will or will not become clinical and/or permanent. Thyroxine administration is absolutely necessary in neonatal hypothyroidism, where the most critical point is starting therapy as soon as possible. The suppression of goiter is successful more often in the diffuse than in multinodular form. The complete disappearance of a thyroid nodule after thyroxine treatment is quite rare, so the treating doctor must examine the data of each individual patient before surgery is recommended, as a definitive way to obtain a tissue diagnosis. If L-T₄ should be administered in order to prevent recurrences of nodular goiters after lobectomy or subtotal thyroidectomy is questionable. In thyroid cancer, postoperatively, suppression of TSH by the administration of L-T₄ is mandatory. The side-effects of L-T₄, when the drug is misused can be serious because of the potential cardiotoxicity and the acceleration of osteoporosis, especially in postmenopausal women. Administration of L-T₄ has no place in the treatment of obese euthyroid individuals.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Utiger RU. The Thyroid Physiology, thyrotoxicosis, hypothyroidism and the painful thyroid. In: Fellig P (ed) Endocrinology and Metabolism 3d ed McGraw-Hill Inc New York, 1995: 435-519.
2. Greenspan FS, Dong BJ. Thyroid and antithyroid drugs. In: Katzung BG (ed). Basic and Clinical Pharmacology, Prentice Hall International Inc, A Lange Medical Book, 1989: 466-73.
3. Koutras DA. Thyroxine therapy: benefits and risks. In: Mornex R, Jaffiol C, Leclere J (eds). Progress in endocrinology. New York, The Pantheon Publishing Group, 1992: 293-98.
4. Lindsay RS, Toft AD. Hypothyroidism Lancet. 1997, 349: 413-7.
5. Biondi B, Fazio S, Carella C, et al. Cardiac effects of long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine. J Clin Endocrinol Metab 1993, 77: 334-8.
6. Banovac K, Papic M, Bilsker M, et al. Evidence of hyperthyroidism in apparently euthyroid patients treated with levothyroxine. Arch Intern Med 1989, 149: 309-12.
7. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, et al. Low serum thyrotropin concentration as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. N Engl J Med 1994, 331: 1249-52.
8. Faber J, Galloe AM. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment. A metaanalysis. Eur J Endocrinol 1994, 130: 350-6.

9. Solomon BI, Wartofsky L, Burman KD. Prevalence of fractures in postmenopausal women with thyroid disease. Thyroid 1993, 3: 17-23.
10. Cooper DS, Ralpern R, Wood LC, Levin AA, Ridgway EC. L-thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1984, 101: 18-24.
11. Roti E, Minelli R, Cardini E, Braverman LE. The use and misuse of thyroid hormone. Endocrine Rev 1993, 14: 401-23.
12. Tunbridge MWG, Evered DC, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. Clin Endocrinol (Oxf) 1977, 7: 431-93.
13. Rosenthal MJ, Hunt WC, Garry PJ, Goodwin JS. Thyroid function in the elderly. Microsomal antibodies as a discriminant for therapy. JAMA 1987, 253: 209-13.
14. Toft AD. Thyroxine replacement therapy. Clin Endocrinol 1991, 34: 103-5.
15. Amino N, Mori H, Iwatani Y, Tanizawa O, Kawashima M, Tsuge I, Ibaragi K, Kumahara Y, Miyai K. High prevalence of transient postpartum thyrotoxicosis and hypothyroidism. N Engl J Med 1982, 306: 349-52.
16. Toft AD. Thyroxine therapy. N Engl J Med 1994, 331(3): 174-80.
17. Kaplan MM. Monitoring thyroxine treatment during pregnancy. Thyroid 1992, 2: 147-52.
18. Mengreli C, Kassiou K, Tsagaraki S, Pantelakis S. Neonatal screening for hypothyroidism in Greece. Eur J Pediatr 1981, 137: 185-7.
19. Burger AG, Philippe J. Thyroid emergencies. Baillieres Clin Endocrinol Metab 1992, 6: 77-93.
20. Nicoloff JT, LoPresti JS. Myxedema coma. A form of decompensated hypothyroidism. Endocrinol Metab Clin N Amer 1993, 22: 279-90.
21. Mazzaferri EL. Management of the solitary thyroid nodule. N Engl J Med 1993, 328: 553-9.
22. Burch HB. Evaluation and management of the solid thyroid nodule. Endocrinol Metab Clin N Amer 1995, 24: 663-710.
23. Compston JE. Thyroid hormone therapy and the skeleton. Clin Endocrinol 1993, 39: 519-20.
24. Yang MU, VanItallie TB. Variability in body protein loss during protracted, severe caloric restriction role of triiodothyronine and other possible determinants. Am J Clin Nutr 1984, 40: 611-22.
25. Kaplan HJ, Sadock EJ, Grebb JA. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry. 7th ed. Williams and Wilkins, Baltimore, 1994: 516-55.
26. Fears R. Mode of action of lipid-lowering drugs. Baillieres Clin Endocrinol Metab, 1987, 1: 727-54.
27. Nikolai TF, Mulligan GM, Gribble RK, Harkins PG, Meier PR, Roberts RC. Thyroid function and treatment in premenstrual syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1990, 70: 1108-13.

28. *Gonzales LW, Ballard PL, Ertsey P, Williams MC.* Glucorticoids and thyroid hormones stimulate biochemical and morphological differentiation of human fetal lung in organ culture. *J Clin Endocrinol Metab* 1986, 62: 578-91.

Αλληλογραφία:

Φ. Χαρσούλης, Καρόλου Ντηλ 3
546 23 - Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

F. Charsoulis, 3, Karolou Diehl Str.
546 23 - Thessaloniki-Greece