

PREPORUKE ZA LEČENJE HIPOTIROIDIZMA*

*Dr Biljana Radisavljević
Spec. Interne medicine*

** ATA Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism (2014)*

I. Terapija levotiroksinom

1. Terapija levotiroksinom i ciljevi tokom terapije

1a. Zašto se monoterapija levotiroksinom smatra lekom izbora (standard of care) za hipotireozu?

- Levotiroksin (LT4) je lek izbora za lečenje hipotireoze zbog efikasnosti u rešavanju simptoma hipotireoze, dugogodišnjeg iskustva benefita terapije, favorizujućeg profila neželjenih efekata, lake administracije, dobre intestinalne resorpcije, dugog serumskog poluživota, i niske cene.
- Strong recommendation. Moderate quality evidence. (Strong Rec. Mod Q)

1b. Koji su klinički i biohemijski ciljevi supstitucije levotiroksinom u primarnom hipotiroidizmu?

- Terapija levotiroksinom (LT4) ima tri glavna cilja:
 1. Smanjenje simptoma i znakova hipotireoze pacijenta uključujući biološke i fiziološke markere hipotiroidizma,
 2. Normalizacija serumskog TSH sa povećanjem koncentracije tiroidnih hormona i
 3. Supstitucija uz izbegavanje predoziranja (overtreatment) tj. jatrogenog hipertiroidizma naročito kod starijih pacijenata.
- Strong recommendation. Moderate quality evidence. (Strong Rec. Mod Q)

1c. Da li su klinički parametri kao osetljivost na hladnoću i suva koža korisni sami po sebi u proceni adekvatnosti supstitucione terapije levotiroksinom kod primarnog hipotiroidizma?

- Iako može biti korisno praćenje promene kliničkih simptoma i znakova kod pacijenata koji se leče od hipotiroidizma, simptomi sami po sebi nemaju senzitivnost i specifičnost i zato nisu preporučeni u proceni efikasnosti supstitucione terapije u odsustvu biohemijske procene. Simptomi i znaci treba da se prate i procenjuju uz praćenje vrednosti serumskog TSH, relevantnih komorbiditeta, i ostalih potencijalnih uzroka.
- Strong recommendation. Low quality evidence. (Strong Rec. Low Q)

1d. Da li su tkivni markeri aktivnosti tiroidnih hormona od pomoći u proceni adekvatnosti supstitucione terapije levotiroksinom u primarnom hipotiroidizmu?

- Tkivni biomarkeri aktivnosti tiroidnih hormona nisu preporučeni za rutisku kliničku primenu, već samo u domenu istraživanja, zato što ovi parametri nisu senzitivni, specifični, na raspolaganju, niti standardizovani.
- Weak recommendation. Low quality evidence. (Weak Rec. Low Q)

I. Terapija levotiroksinom

2. Izbor preparata levotiroksina

2a. Da li postoji klinička opravdanost propisivanja brendiranog levotiroksina u odnosu na generički levotiroksin?

- Propisivanje uvek istog brendiranog levotiroksina, ili alternativno istog generičkog preparata, se savetuje. Zamena jednog preparata drugim može uzrokovati varijacije administrirane ili resorbovane doze i generalno treba da se izbegne zbog toga ili da se češće monitorira efekat novog leka češćim merenjem serumskog TSH (jednom mesečno).
- Weak recommendation. Low quality evidence. (Weak Rec. Low Q)

2b. Da li ima situacija u kojima levotiroksin rastvoren u glicerinu dat kao želatinozna kapsula ima prednost u odnosu na standardni oblik tablete levotiroksina?

- Iako postoje male studije koje sugerišu bolju resorpciju levotiroksina rastvorenog u glicerinu datog kao želatinozna kapsula u nekim okolnostima kao što je istovremeno uzimanje IPP ili konzumiranje jutarnje kafe, nema dovoljno dokaza za preporuku. Uzimanje gel kapsule levotiroksina rastvorenog u glicerinu može se razmotriti kod retkih slučajeva pretpostavljene alergije na sastojke leka.
- Weak recommendation. Low quality evidence. (Weak Rec. Low Q)

I. Terapija levotiroksinom

3. Apsorpcija i metabolizam levotiroksina

3a. Kako treba dati levotiroksin u odnosu na vreme i uzimanje obroka da bi se postigao ujednačeni, maksimalni efekat leka?

- Ko-administracija levotiroksina sa hranom i/ili nekim lekovima (IPP; Ca karbonat,..) dokazano smanjuje apsorpciju levotiroksina do 30% i zato ga treba uzimati ili 60 min. pre obroka (i jutarnje kafe) ili uveče pre spavanja najmanje 3h posle zadnjeg obroka po mogućstvu uvek u isto vreme za optimalnu, konstantnu apsorpciju.
- Weak recommendation. Moderate quality evidence. (Weak Rec. Mod Q)

3b. Da li ima medikamenata i/ili suplemenata koje ne bi trebalo uzimati istovremeno sa levotiroksinom da bi se izbegla smanjena apsorpcija leka?

- Levotiroksin treba da se uzima odvojeno od lekova i/ili suplemenata za koje je dokazano da smanjuju njegovu apsorpciju (kao kalcijum karbonat i ferosulfat). Tradicionalno razmak je 4h između uzimanja drugog leka i/ili suplementa, mada, nije dokazano u studijama. Drugi lekovi (kao aluminijum hidroksid, sucralfat, IPP) mogu imati slične efekte ali to još nije dokazano u studijama.
- Weak recommendation. Low quality evidence. (Weak Rec. Low Q)

3c. Da li postoje stanja i/ili oboljenja gastrointestinalnog trakta koja treba razmotriti kada je doza levotiroksina veća nego što je očekivano?

- Kod pacijenata gde je doza levotiroksina mnogo veća nego što je očekivano potrebno je ispitivanje gastrointestinalnog trakta, posebno za gastritis i ulkus koji izaziva *Helicobacter pylori*, atrofični gastritis, celijakiju. Dalje, ako se te dijagnoze potvrde i uspešno leče, potrebna je reevaluacija funkcije tiroidne žlezde i doze levotiroksina.
- Strong recommendation. Moderate quality evidence. (Strong Rec. Mod Q)

3d. Da li su različiti preparati levotiroksina povezani sa različitom apsorpcijom, pa s tim u vezi promena brenda ili generičkog oblika uzimanja leka je povezana sa značajnim razlikama u visini serumskog TSH?

- Različiti oblici preparata levotiroksina mogu biti povezani sa signifikantnim promenama serumskog TSH, i zato je kod promene brenda ili generičkog oblika levotiroksina potrebna re-evaluacija terapijske doze uz češće praćenje serumskog TSH (mesečno) do uspostavljanja stabilnih vrednosti TSH za datu dozu a zatim uobičajeno praćenje (na 6 meseci ili jednom godišnje).
- Weak recommendation. Low quality evidence. (Weak Rec. Low Q)

3e. Koji lekovi utiču na metabolizam, vezivanje i transport levotiroksina?

- Kada se počinje i završava terapija estrogenima i androgenima treba re-evaluirati terapijsku dozu levotiroksina češćim praćenjem serumskog TSH (mesečno). Procena serumskog TSH i doze levotiroksina je potrebna i kod početka terapije inhibitorima tirozin kinaze koji mogu uticati na metabolizam tiroksina ili dejodinaciju tiroksina i trijodtironina. Monitoring serumskog TSH se savetuje i kod počinjanja terapije lekovima kao što su fenobarbiton, fenitoin, karbamazepin, rifampicin i sertralin.
- Strong recommendation. Low quality evidence. (Strong Rec. Low Q)

I. Terapija levotiroksinom

4. Terapijska doza levotiroksina (LT4)

4a. Koji faktori determinišu potrebnu terapijsku dozu levotiroksina kod pacijenata sa hipotireozom da bi se postigla adekvatna vrednost serumskog TSH?

- Kada se odlučuje o početnoj terapijskoj dozi levotiroksina treba uzeti u obzir telesnu težinu pacijenta, BMI, trudnoću, etiologiju hipotiroidizma, stepen povećane vrednosti TSH, godine starosti, opšti klinički status uključujući komorbiditete posebno kardiovaskularne. Cilj lečenja je postizanje vrednosti TSH adekvatnog kliničkom stanju pacijenta.
- Strong recommendation. Moderate quality evidence. (Strong Rec. Mod Q)

4b. Koji je najbolji pristup za početak i postizanje adekvatne terapijske doze levotiroksina?

- Terapija levotiroksinom može da se da kao inicijalna potpuna supstitucija ili postepeno titriranjem manjih doza do postizanja terapijskog cilja (vrednost serumskog TSH). Prilagođavanje doze i postepeno titriranje je potrebno kod velike promene telesne težine, starijih pacijanata, trudnica, ko-morbiditete (KVS) uz procenu TSH 4 – 6 nedelja posle svake promene doze levotiroksina.
- Strong recommendation. Moderate quality evidence. (Strong Rec. Mod Q)

4c. Koji su potencijalno opasni efekti prevelike terapijske doze levotiroksina?

- Opasni efekti jatrogene tirotoksikoze uključuju pojavu atrijalne fibrilacije i/ili osteoporoze. Zbog toga preporučuje se izbegavanje uzimanja prekomerne doze levotiroksina i abnormalnih vrednosti serumskog TSH posebno vrenosi ispod 0.1 mIU/L, naročito kod starijih pacijenata i postmenopauzalnih žena.
- Strong recommendation. Moderate quality evidence. (Strong Rec. Mod Q)

4d. Koji su potencijalno opasni efekti nedovoljne terapijske doze levotiroksina?

- Nepovoljni efekti zbog deficita tiroidnih hormona uključuju pogoršanje lipidnog statusa uz progresiju KVS bolesti. Preporučuje se titriranje terapijske doze levotiroksina do normalizacije serumskog TSH u cilju sprečavanja ovih efekata.
- Strong recommendation. Moderate quality evidence. (Strong Rec. Mod Q)

I. Terapija levotiroksinom

5. Levotiroksin i ostala ne-hipotiroidna
madićinska stanja

5a. Koji je adekvatni pristup lečenju kod pretpostavljene alergije na konstituyente tablete levotiroksina ili intolerancije na LT4?

- Kod pojave alergije ili intolerancije na tablete levotiroksina može se pokušati sa promenom doze leka i/ili uzimanjem leka drugog proizvođača ili uzimanjem želatinozne kapsule levotiroksina rastvorenog u glicerinu. Kod retkih slučajeva ako prethodno ne uspe potrebna je konsultacija alergologa.
- Weak recommendation. Low quality evidence. (Weak Rec. Low Q)

5b. Kako ko-egzistirajuća mediciska stanja (na pr. ateroskleroza koronarnih arterija) utiču na dozu supstitucione terapije levotiroksinom?

- Potrebno je praćenje drugih medicinskih stanja pacijenata kao što je ishemijska bolest srca u cilju postavljanja realističnih ciljeva lečenja da bi se izbegle egzacerbacije ko-morbiditeta.
- Weak recommendation. Low quality evidence. (Weak Rec. Low Q)

5c. Kako terapija levotiroksinom utiče na ko-egzistirajuća psihosocijalna, bihevioralna i druga stanja mentalnog zdravlja (kao sindromi zavisnosti, psihosomatski poremećaji, depresija)?

- Terapijski ciljevi su isti kod pacijenata sa psihosocijalnim, bihevioralnim, drugim poremećajima mentalnog zdravlja kod opšte populacije. Ipak, potrebna je konzultacija neuropsihijatra ako ozbiljnost simptoma ne može da se objasni ozbiljnošću laboratorijski potvrđene tiroidne disfunkcije ili drugog medicinskog stanja ili kod stanja mentalnog zdravlja koje utiče na efikasnost uzimanja supstitucione terapije levotiroksinom.
- Strong recommendation. Low quality evidence. (Strong Rec. Low Q)

I. Terapija levotiroksinom

6. Terapija levotiroksinom u specifičnim subpopulacijama

6a. Kako bi trebalo uvoditi supstitucionu terapiju levotiroksinom kod starijih pacijenata sa hipotiroidizmom?

- Generalno treba početi malim dozama 12.5 – 25 mcg/24h i titrirati tj. postepeno povećavati jednom nedeljno (ili na 4 -6 nedelja ako postoje ozbiljni komorbiditeti) po 12.5 – 25 mcg/24h do pune terapijske doze uz kontrolu TSH koji treba da bude viši nego kod mlađih pacijenata (4 – 6 mIU/L) naročito kod starijih od 65 godina zato što su to normalne vrednosti TSH u starosti kod opšte populacije.
- Strong recommendation. Low quality evidence. (Strong Rec. Low Q)

6b. Kako treba davati supstitucionu terapiju levotiroksinom kod trudnica sa hipotiroidizmom?

- Trudnice sa potvrđenim hipotiroidizmom treba da primaju supstitucionu terapiju levotiroksinom sa titriranjem terapijske doze da se postigne vrednost serumskog TSH u odnosu na trimestar trudnoće (0.1 – 2.5 mIU/L za prvi trimestar, 0.2 – 3.0 mIU/L za drugi trimestar i 0.3 – 3.0 mIU/L za treći trimestar). TSH se tokom trudnoće prati jednom mesečno da bi se titrirala doza levotiroksina. Žene koje već uzimaju levotiroksin treba da idealno imaju vrednost serumskog TSH manju od 2.5 mIU/L pre začeća i dobiju dve dodatne doze dva puta nedeljno sa razmakom od nekoliko dana odmah po potvrđivanju trudnoće (ukupno povećanje doze za 30 – 50%). Hipotiroidizam kod trudnice udružen je sa rizikom za majku kao: smanjen fertilitet, spontani abortus, mrtvorodenost, hipertenzija, postpartalno krvarenje, i za fetus/infant kao: prevremeni porođaj, mala porođajna težina, ireverzibilni kognitivni defekti.
- Strong recommendation. Moderate quality evidence. (Strong Rec. Mod Q)

6c. Kako treba davati supstytucionu terapiju levotiroksinom kod odojčeta i dece sa hipotiroidizmom?

- Odojče – supstytuciona doza LT4 10 – 15 mcg/kg/24h odmah po utvrđivanju dijagnoze (skrining). Doza može biti veća kod infanta sa ozbiljnim kongenitalnim hipotiroidizmom. Cilj terapije je da TSH bude srednja ka gornjoj granici pedijatrijske skale referentne vrednosti TSH. Terapijski cilj je normalizacija serumskog tiroksina 2 – 4 nedelje od početka terapije (srednja prema gornjoj polovini referentne vrednosti tiroksina u serumu za uzrast i srednja ka donjoj polovini za serumski TSH). Kada se ustanovi odgovarajuća doza serumski TSH i tiroksin se proveravaju jednom mesečno tokom prve godine života.
- Deca – sva deca sa potvrđenim hipotiroidizmom treba da uzimaju supstytucionu terapiju levotiroksinom da se normalizuju biohemijski parametri i povuku klinički znaci i simptomi hipotiroidizma. Doza 1 – 3 godine ThD 4 – 6 mcg/kg/24h; 3 – 10 godina ThD 3 – 5 mcg/kg/24h; 10 – 16 godina ThD 2 – 4 mcg/kg/24h.
- Strong recommendation. High quality evidence. (Strong Rec. High Q)

6d. Kako treba davati supstytucionu terapiju levotiroksinom kod dece sa subkliničkim hipotiroidizmom?

- Kod dece sa subkliničkim hipotiroidizmom mnogi kliničari se slažu da je bolje uvesti supstytucionu terapiju levotiroksinom, zahvaljujući malom riziku LT4 terapije a benefitu u izbegavanju potencijalnog rizika hipotireoze na rast i razvoj. Ako je TSH 5 – 10 mIU/L supstytuciona terapija uglavnom nije preporučena. Ako je TSH > 10 mIU/L i postoje simptomi i znaci primarnog oboljenja tiroidne žlezde i/ili rizik faktori koji ukazuju na progresiju bolesti supstytuciona terapija treba da se počne.
- Weak recommendation. Low quality evidence. (Weak Rec. Low Q)

6e. Kako treba davati supstituciju levotiroksinom kod pacijenata koji imaju visoke vrednosti TSH zbog ne-pridržavanja?

- Kod pacijenata koji imaju visoke vrednosti TSH zbog nepridžavanja preporučenog dnevnog terapijskog plana preporučuje se jednom nedeljno oralna administracija celonedeljne terapijske doze levotiroksina ako na drugi način ne može da se održi terapijski plan.
- Weak recommendation. Low quality evidence. (Weak Rec. Low Q)

I. Terapija levotiroksinom

7. Koncentracija tiroksina i trijodtironina u serumu

7a. Da li su varijacije serumskog trijodtironina u referentnim granicama od fiziološke ili kliničke važnosti? Da li je umereno niska vrednost serumskog trijodtironina od fiziološke ili kliničke važnosti?

- Da li su varijacije serumskog trijodtironina (T3) u referentnim granicama ili na donjoj granici od fiziološke ili kliničke važnosti, nije poznato. T3 je aktivna forma hormona sa mnogobrojnim uticajima na homeostazu i metabolizam, ali za sada terapijski cilj je normalizacija TSH. Ispitivanja važnosti varijacija serumskog T3 su u toku.
- SS

7b. Da li terapija levotiroksinom (LT4) koja vraća vrednost serumskog TSH na normalne vrednosti kod pacijenata sa hipotireoidizmom utiče i na normalizaciju vrednosti trijodtironina (T3)?

- Pacijenti sa hipotireoidizmom na terapiji levotiroksinom postignu normalne vrednosti TSH, ali vrednosti T3 ostaju često niže od referentnih vrednosti čak i ispod njih. Klinički značaj ovog nije poznat.
- SS

7c. Da li postoje dokazi o različitom statusu tiroidnih hormona u različitim tkivima i neusaglašenosti sa serumskim TSH?

- Postoje specifična stanja gde postoji neusklađenost između tiroidnog statusa hipofize koji se prikazuje kao vrednost serumskog TSH i tiroidnog statusa u različitim tkivima na koje ukazuju različiti biomarkeri. Klinički značaj ovog nalaza nije poznat.
- SS

7d. Da li supstituciona terapija levotiroksinom kod hipotiroidizma, posebno u subgroupama hipotiroidizma udruženog sa gojaznošću, depresijom, dislipidemijom i atireozom, treba da ima za cilj visoko-normalnih vrednosti serumskog T3 ili nisko-normalnog serumskog TSH?

- Nema dovoljno dokaza da li terapija levotiroksinom kod hipotiroidizma udruženog sa gojaznošću, depresijom, dislipidemijom i atireozom treba da ima za cilj visoko-normalne vrednosti serumskog T3 i/ili nisko-normalne vrednosti serumskog TSH.
- Strong recommendation. Moderate quality evidence. (Strong Rec. Mod Q)

I. Terapija levotiroksinom

8. Terapija levotiroksinom kod sekundarnog
(centralnog) hipotiroidizma

8a. Koji biohemijski ciljevi se preporučuju kod pacijenata sa sekundarnim (centralnim) hipotiroidizmom na supstitucionoj terapiji levotiroksinom?

- Kod pacijenata sa sekundarnim (centralnim) hipotiroidizmom primarni biohemijski cilj lečenja je da slobodne vrednosti tiroksina u serumu budu u gornjoj polovini referentnih vrednosti sem kod starijih i/ili pacijenata sa komorbiditetima koji su u riziku za komplikacije zbog ekscesa tiroidnih hormona.
- Strong recommendation. Moderate quality evidence. (Strong Rec. Mod Q)

8b. Da li su klinički parametri od koristi u proceni adekvatnosti supstitucione terapije levotiroksinom kod pacijenata sa sekundarnim (centralnim) hipotiroidizmom?

- Iako mogu biti od koristi, sami klinički parametri kod pacijenata sa sekundarnim hipotiroidizmom na supstitucionoj terapiji levotiroksinom nemaju senzitivnost i specifičnost. Mogu biti korisni kao sekundarni posle biohemijskih parametara (serumske vrednosti TT3, TT4, FT3, FT4) ili ako biohemijski parametri nisu uvek dostupni.
- Weak recommendation. Moderate quality evidence. (Weak Rec. Mod Q)

8c. Da li su tkivni markeri hormonske aktivnosti od koristi u proceni adekvatnosti supstitucione terapije levotiroksinom kod sekundarnog (centralnog) hipotiroidizma?

- Kod pacijenata sa sekundarnim hipotiroidizmom na supstitucionoj terapiji levotiroksinom, gde su jedini raspoloživi parametri nivo tiroidnih hormona, tkivni markeri aktivnosti tiroidnih hormona mogu biti od koristi kao dodatni u proceni korisnosti terapije.
- Weak recommendation. Low quality evidence. (Weak Rec. Low Q)

I. Terapija levotiroksinom

9. Satisfakcija pacijenata na supstitucionoj terapiji levotiroksinom

9a. Koji alat može biti od koristi u kliničkom ili naučno-istraživačkom domenu da se proceni uticaj supstitucione terapije levotiroksinom na pacijentovo fizičko i/ili fiziološko blagostanje, satisfakciju lečenjem, i podešavanje terapije?

- U proceni i merenju hipotiroidnih simptoma nedostaju senzitivni i specifični podaci, u svakodnevnom kliničkom radu, koji bi se mogli preporučiti za rutinsko korišćenje. Potrebne su dalje studije da se determinišu i kako da se kombinuju opšti fiziološki instrumenti skrininga, hipotiroidizam-specifična procena i laboratorijska procena, da bi se izmerio uticaj supstitucione terapije levotiroksinom na fiziološko blagostanje, zadovoljstvo terapijom, i podešavanja u kliničkoj praksi. Kombinacija opštih instrumenata sa hipotiroidizam-specifičnim alatima, može biti najefikasniji način procene fiziološkog blagostanja kod populacije lečene levotiroksinom u svrhu istraživanja.
- Strong recommendation. Moderate quality evidence. (Strong Rec. Mod Q)

9b. Koji pristup treba primeniti kod pacijenata lečenih od hipotiroidizma koji imaju normalne vrednosti TSH ali i dalje imaju simptome bolesti?

- Manji broj pacijenata sa hipotiroidizmom, ali normalnim vrednostima TSH, mogu osećati suboptimlni zdravstveni status nejasne etiologije. U takvim slučajevima potrebno je ispitivanje alternativnih razloga za prepoznate simptome. U budućim istraživanjima potrebno je ispitati da li ove sub-grupe pacijenata mogu imati koristi od kombinovane terapije.
- Weak recommendation. Low quality evidence. (Weak Rec. Low Q)

I. Terapija levotiroksinom

10. Terapija levotiroksinom kod eutiroidnih pacijenata

10a. Da li levotiroksin ima ulogu u lečenju pacijenata, koji su biohemijski eutiroidni, ali sa simptomima koji se preklapaju sa simptomima hipotiroidizma?

- Preporuka je protiv terapije levotiroksinom kod pacijenata sa nespecifičnim simptomima i normalnim biohemijskim nalazom tiroidne funkcije, zato što nema uloge levotiroksina u tim situacijama, može doći do pojave jatrogenog hipotiroidizma i zanemarivanja simptoma koji mogu ukazivati i na neko drugo stanje.
- Strong recommendation. High quality evidence. (Strong Rec. High Q)

10b. Da li levotiroksin ima ulogu u lečenju eutiroidnih pacijenata sa depresijom?

- Preporuka je protiv rutinske terapije levotiroksinom kod eutiroidnih pacijenata sa depresijom, zbog nedostatka podataka o efikasnosti ovakvog lečenja.
- Weak recommendation. Low quality evidence. (Weak Rec. Low Q)

10c. Da li levotiroksin ima ulogu u lečenju eutiroidnih pacijenata sa gojaznošću?

- Preporuka je protiv terapije levotiroksinom gojaznih eutiroidnih pacijenata, zbog nepostojanja efikasnosti ovakvog tretmana.
- Strong recommendation. Moderate quality evidence. (Strong Rec. Mod Q)

10d. Da li levotiroksin ima ulogu u lečenju eutiroidnih pacijenata sa urtikarijom?

- Preporuka je protiv terapije levotiroksinom eutiroidnih pacijenata sa urtikarijom, zbog nedostatka dokaza o efikasnosti ovakvog lečenja.
- Strong recommendation. Moderate quality evidence. (Strong Rec. Mod Q)

10e. Koji je pristup preporučen kod lečenja lažne (factitious) tirotoksikoze?

- Lažne tirotoksikoza treba da se leči prekidanjem egzogenig unošenja tiroidnih hormona, edukacijom pacijenta o štetnim efektima ove terapije i/ili konsultacijom neuropsihijatra po potrebi.
- Strong recommendation. Moderate quality evidence. (Strong Rec. Mod Q)

I. Terapija levotiroksinom

11. Kliničko-etički stavovi kod terapije levotiroksinom

11. Koje su etičke obaveze lekara kod terapije pacijenata levotiroksinom?

- Kliničko-etički principi kod terapije levotiroksinom pacijenata sa hipotirodizmom su dva osnovna etička principa u medicini: Princip Korisnosti i Ne-štetnosti tj. Risk/benefit (rizik/korist) analiza u kliničkoj praksi. Ovi principi štite lekara od skretanja ka ispunjavanju nerazumnih zahteva pacijenata. Dodatne etičke obligacije podrazumevaju profesionalne veštine kompetentnosti i intelektualnog poštenja.
- Not graded

II. Terapija drugim preparatima sem levotiroksinom

12. Tiroidni ekstrakti

12. Kod adultnih pacijenata sa primarnim hipotiroidizmom i potrebom za supstitucionom terapijom, da li su tiroidni ekstrakti superiorni u odnosu na lečenje samo levotiroksinom?

- Preporuka je da se levotiroksin koristi za rutinsko lečenje ovih pacijenata. Iako postoje preliminarni dokazi o korisnosti lečenja tiroidnim ekstraktima kod nekih pacijenata, nema dovoljno dokaza kvalitetnih kontrolisanih dugotrajnih studija. Naprotiv, postoje potencijalni rizici vezani za korišćenje tiroidnih ekstrakata, kao što su suprafiziološki nivoi trijodtironina uz nedostatak dugotrajnih podataka o sigurnosti ovakvog lečenja.
- Strong recommendation. Moderate quality evidence. (Strong Rec. Mod Q)

II. Terapija drugim preparatima sem levotiroksinom

13. Kombinovana sintetska terapija i racionalnost
njenog korišćenja

13a. Da li genetske varijacije gena tiroidnih hormona (dejodinaze ili transportera tiroidnih hormona) utiču na serumske ili tkivne nivoe tiroidnih hormona kod zdravih eutiroidnih individua ili hipotiroidnih pacijenata na supstitucionoj terapiji levotiroksinom?

- Specifični polimorfizam dejodinaze je konstantno u vezi sa malim promenama u nivoima tiroidnih hormona u serumu. Ne postoji dovoljno podataka o klinički relevantnim efektima polimorfizma dejodinaza ili transportera tiroidnih hormona u tkivima.
- SS

13b. Kod adultnih pacijenata sa hipotireozom na supstitucionoj terapiji levotiroksinom, da li je kombinovana terapija levotiroksinom sa liotironinom superiornija u odnosu na terapiju samo levotiroksinom ?

- Nema dovoljno jakih dokaza o superiornosti kombinovane terapije levotiroksinom i liotironinom u odnosu na monoterapiju levotiroksinom. Zato, preporuka je protiv rutinske upotrebe kombinovane terapije zbog nedostatka dokaza o korisnosti u randomizovanim kontrolisanim studijama i nedostatka podataka o dugotrajnom ishodu.
- Weak recommendation. Moderate quality evidence. (Weak Rec. Mod Q)

13c. Kod adultnih pacijenata na supstitucionoj terapiji zbog primarnog hipotiroidizma, koji ne osećaju poboljšanje simptoma, da li je kombinovana terapija levotiroksinom sa liotironinom superiornija u odnosu na terapiju samo levotiroksinom ?

- Kod adultnih pacijenata na supstitucionoj terapiji zbog primarnog hipotiroidizma, koji ne osećaju poboljšanje simptoma (u odsustvu alergije na konstituente tablete LT4 ili abnormalnog serumskog TSH), nema dovoljno dokaza za rutinsko korišćenje kombinovane terapije levotiroksinoma sa liotironinom, sem u studijama (risk/benefit ratio). Potrebna su dodatna ispitivanja, posebno kod onih sa niskom koncentracijom serumskog T3 uz normalan TSH koji bi mogli imati koristi od kombinovane terapije.
- Insufficient

13d. Da li treba koristiti genetsko ispitivanje polimorfizma gena dejodinaze tipa 2 kao vodič za kombinovanu terapiju T4 i T3 kod hipotiroidizma u cilju optimiziranja biohemijskog i kliničkog ishoda?

- Trenutno, genetska ispitivanja se ne preporučuju kao vodič za odluku o terapiji iz više razloga:
 1. Iako ima podataka koji sugerišu da specifični polimorfizam gena za tip 2 dejodinaze može da ukaže na korist od kombinovane terapije, potrebne su kontrolisane potvrdne studije,
 2. Trenutno genetska testiranja su na raspolaganju samo u domenu istraživanja,
 3. Mali efekti ovih gena na koncentraciju tiroidnih hormona ukazuju da i druge neidentifikovane genetske varijacije mogu imati i važniju ulogu u određivanju koncentracije tiroidnih hormona .
- Strong recommendation. Moderate quality evidence. (Strong Rec. Mod Q)

II. Terapija drugim preparatima sem levotiroksinom

14. Monoterapija liotironinom (T3) kod
hipotiroidizma

14. Da li ima podataka u korist terapije samo trijodtironinom kod hipotiroidizma (kao standardni liotironin ili sa dugotrajnim oslobađanjem trijodtironina) ?

- Iako podaci o kratkoročnom ishodu kod pacijanata sa hipotiroidizmom, na terapiji sintetskim liotironinom tri puta dnevno, ukazuju da može biti korisno za pacijenta u poboljšanju parametara kao što su telesna težina i lipidni status, potrebne su dugotrajne kontrolisane studije sa trijodtironinom sa sporijim oslobađanjem pre uvođenja ove terapije u rutinsku kliničku upotrebu.
- Strong recommendation. Moderate quality evidence. (Strong Rec. Mod Q)

II. Terapija drugim preparatima sem levotiroksinom

15. Monoterapija liotironinom (T3) kod
eutiroidnih pacijenata

15a. Da li liotironin ima ulogu u lečenju biohemijski eutiroidnih pacijenata sa depresijom?

- Iako postoje ne-kontrolisani i ne-randomizovani podaci koji ukazuju na uspešno korišćenje liotironina kod eutiroidnih pacijenata sa depresijom, potrebne su veće, kontrolisane, randomizovane studije sa placebom da bi se definisala potencijalna uloga liotironina u lečenju pacijenata sa ovim stanjem uzimajući u obzir korist i štetu merljivim kliničkim ishodima.
- Weak recommendation. Low quality evidence. (Weak Rec. Low Q)

15b. Da li liotironin ima ulogu u lečenju biohemijski eutiroidnih pacijenata sa gojaznošću?

- Preporuka je protiv terapije sintetskim liotironinom kod eutiroidnih pacijenata sa gojaznošću, zbog nedostatka kontrolisanih podataka koji bi dokazali efikasnost tretmana za ovu indikaciju.
- Strong recommendation. Low quality evidence. (Strong Rec. Low Q)

II. Terapija drugim preparatima sem levotiroksinom

16. Terapija kombinovanim tiroidnim hormonima

16. Kakve su preporuke za terapiju hipotiroidizma jedinjenjima tiroidnih hormonima (ili levotiroksina ili liotironina) na osnovu postojećih dokaza?

- Preporuka je protiv rutinskog korišćenja jedinjenja tiroidnih hormona, zbog brige o sigurnosti i potentnosti, i zbog nedostatka dokaza koji bi pokazali superiornost u odnosu na standardne preparate. Ipak, u slučaju pretpostavljene alergije na sastojke standardnih preparata, koji se ne mogu izbeći promenom doze i/ili brenda, uključujući i gel kapsule, bilo bi razumno razmotriti korišćenje, iako kontrolisane studije o ovakvom pristupu lečenju nisu publikovane.
- Strong recommendation. Low quality evidence. (Strong Rec. Low Q)

II. Terapija drugim preparatima sem levotiroksinom

17. Nutraceuticals (nutritijenti, biljni preparati,
dijetalni suplementi)

17. Da li nutritijenti, dijetalni suplementi i biljni preparati koji se nalaze u slobodnoj prodaji imaju ulogu u lečenju hipotiroidnih ili eutiroidnih individua?

- Preporuka je protiv upotrebe nutritijenata, dijetalnih suplemenata i biljnih preparata koji se nalaze u slobodnoj prodaji u lečenju hipotiroidnih ili eutiroidnih individua. Poseban oprez se preporučuje kod uzimanja farmakoloških doza joda zbog rizika od tirotoksikoze i hipotiroidizma kod onih sa itaktnom tiroidnom žlezdom osetljivim da postanu neregulisani zbog postojeće neprepoznate tiroidne patologije.
- Strong recommendation. Low quality evidence. (Strong Rec. Low Q)

II. Terapija drugim preparatima sem levotiroksinom

18. Etička razmatranja kod istraživanja
hipotiroidizma

18. Koja su etička pitanja uključena kod istraživanja i evaluacije i dizajniranja kliničkih studija u vezi sa lečenjem hipotiroidizma?

- Treba priznati da nema dovoljno podataka da razjasni kliničko neslaganje između eksperata za tiroideu (zvano "clinical equipoise") po pitanju lečenja hipotiroidizma. Jedino dobro dizajnirane, randomizovane, kontrolisane kliničke studije imaju statističku moć da razjasne efikasnost monoterapije, kombinovane terapije i druge forme terapije.
- Not graded

II. Terapija drugim preparatima sem levotiroksinom

19. Wilsonsov sindrom

19. Da li postoje dokazi postojanja WTS (Wilson's temperature syndrome) i za racionalno korišćenje eskalirajućih doza trijodtironina?

- Ne postoje kredibilni naučni dokazi da podrže postojanje WTS (Wilson's temperature syndrome/ Wilson's thyroid syndrome) i preporuka je protiv korišćenja eskalacione terapije trijodtironinom za ovu indikaciju, zato što nema potvrđenog benefita ove terapije i zbog zabrinutosti zbog rizika pojave tirotoksikoze.
- Strong recommendation. Low quality evidence. (Strong Rec. Low Q)

III. Hospitalizovani pacijenti

20. Levotiroksin kod hospitalizovanih pacijenata sa hipotiroidizmom

20a. Da li kod hospitalizovanih pacijenata koji nisu kritično bolesni sa poznatom prethodnim hipotiroidizmom treba ponovo proceniti supstitucionu terapiju levotiroksinom zasnovano na vrednostima serumskog TSH?

- Kod hospitalizovanih pacijenata sa potvrđenom dijagnozom hipotiroidizma, kod kojih se utvrde povišene vrednosti serumskog TSH, potrebno je uskladiti terapijsku dozu levotiroksina. Faktori o kojima treba pritom voditi računa su: stepen klinički i biohemijski potvrđenog hipotiroidizma, aktivni ko-morbiditeti, detalji u vezi sa načinom davanja levotiroksina (kao doza, vreme davanja leka, faktori koji utiču na apsorpciju leka).
- Strong recommendation. Low quality evidence. (Strong Rec. Low Q)

20b. Da li je kod hospitalizovanih pacijenata koji nisu kritično bolesni, kod kojih se počinje terapija levotiroksinom ili se povećava prethodna terapijska doza, terapijski cilj normalizacija serumskog TSH?

- Terapijski cilj supstitucione terapije levotiroksinom kod ne-kritično bolesnih hospitalizovanih pacijenata jeste dugoročna normalizacija serumskog TSH kada se postigne stabilno stanje serumskih nivoa tiroidnih hormona. Ne preporučuje se titriranje doze levotiroksina na osnovu serumskih slobodnog tiroksina (FT4, FT3) osim ako ne možemo da se oslonimo na vrednosti serumskog TSH kao kod pituitarne hirurgije.
- Strong recommendation. Low quality evidence. (Strong Rec. Low Q)

20c. Koji oblik i put unošenja levotiroksina se preporučuje kod hospitalizovanih ali ne-kritično obolelih pacijenata?

- Kod stabilnih hospitalizovanih pacijenata preporučuje se oralno davanje leka u terapijskoj dozi koja dovodi do eutireoze. Ako nije moguće oralno lek se daje enteralno u istoj dozi. Ako postoji ozbiljna malapsorpcija ili drugi razlozi zbog kojih nije moguće dati lek na ovaj način on se daje parenteralno IV u dozi koja je 75% oralne terapijske doze koja dovodi do eutireoze.
- Weak recommendation. Low quality evidence. (Weak Rec. Low Q)

20d. Da li kod hospitalizovanih ali ne-kritično obolelih pacijenata pre davanja levotiroksina treba isključiti mogućnost adrenalne insuficijencije?

- Kod stabilnih hospitalizovanih pacijenata koji treba da budu lečeni levotiroksinom treba isključiti mogućnost postojanja adrenalne insuficijencije. Ako postoji klinička i/ili biohemijska sumnja da postoji adrenalna insuficijencija treba je isključiti ili dati empirijsku terapiju.
- Strong recommendation. Low quality evidence. (Strong Rec. Low Q)

III. Hospitalizovani pacijenti

21. Miksedmska koma

21a. Koji način administracije leka je najpogodniji kod pacijenata sa miksedomskom komom koji se leće levotiroksinom?

- Inicijalno supstituciona terapija kod miksedomske kome treba da bude IV levotiroksin sa početnom bolus dozom 200 – 400 mcg, a manjom dozom za sitnije, starije pacijente, one sa istorijom koronarne bolesti i aritmije ili enteralna ako IV nije moguće. IV - dnevna oralna supstitucionalna doza od 1.6 mcg/kg/24h se smanjuje na 75% za sve vreme IV davanja. Oralna terapija treba da se nastavi kad se pacijent oporavi.
- Strong recommendation. Low quality evidence. (Strong Rec. Low Q)

21b. Da li treba dodati kortikosteroide kod pacijenata u miksedomskoj komi koji primaju IV tiroksin?

- Empirijski glukokortikoide treba dati kao deo inicijalne terapije kod miksedomske kome. IV glukokortikoidi (hidrokortizon, metilprednizolon, deksametazon) se daju u dozi za stresna stanja, pre davanja levotiroksina.
- Strong recommendation. Low quality evidence. (Strong Rec. Low Q)

21c. Da li kod pacijenata sa misedemskom komom koji se leče levotiroksinom (LT4) treba dati i preparate liotironina (T3)?

- Pod pretpostavkom da je smanjena konverzija T4 u T3 kod pacijenata sa misedemskom komom IV liotironin može se dati uz IV levotiroksin. Visoke doze treba da se izbegavaju zato što je visoki serumski trijodtironin udružen sa većim mortalitetom. Posle početne bolus doze 5 – 20 mcg treba nastaviti sa dozom od 2.5 – 10 mcg svakih 8h, sa manjim dozama kod sitnih, starijih pacijenata i onih sa istorijom koronarne bolesti i aritmija. Ova terapija se daje do potpunog oporavka pacijenta (stanje svesti i biohemijski parametri se vrata na normalu).
- Weak recommendation. Low quality evidence. (Weak Rec. Low Q)

21d. Koji su konačni terapijski ciljevi kod pacijenata sa miksedomskom komom?

- Lečenje IV levotiroksinom kod ozbiljno hipotiroidnih pacijenata sa miksedomskom komom vode poboljšanju kardiovaskularnih, renalnih, plućnih, i metaboločkih parametara za oko nedelju dana. Serumske koncentracije tiroksina i trijodtironina mogu da se poprave ili normalizuju za to vreme, dok se vrednosti serumskog TSH sporije oporavljaju. Zato, terapijski ciljevi lečenja miksedomske kome treba da budu poboljšanje mentalnog statusa, poboljšanje funkcije kardiovaskularnog sistema i pluća. Merenje tiroidnih hormona se radi svaki ili svaki drugi dan radi potvrde povoljnog poboljšanja biohemijskih parametara. Nije jasno definisan optimalni nivo tiroidnih hormona i TSH u ovim okolnostima, ali izostanak smanjenja TSH i povećanja tiroidnih hormona može ukazivati da treba povećati dozu levotiroksina i/ili dodati liotironin, dok visoke vrednosti trijodtironina ukazuju da treba smanjiti dozu levotiroksina.
- Weak recommendation. Low quality evidence. (Weak Rec. Low Q)

III. Hospitalizovani pacijenti

22. Niske koncentracije trijodtironina kod hospitalizovanih pacijenata

22a. Da li kod hospitalizovanih kritičnih pacijenata kod kojih se javi "sindrom ne-tiroidne bolesti" treba dati levotiroksin (LT4)?

- Nivo tiroidnih hormona u serumu opada tokom gladovanja i bolesti. Kod srednje teških bolesti to se odnosi na smanjenje T3 – trijodthyronine dok kako se ozbiljnost i dužina bolesti povećava dolazi do pada i serumskog T3 i T4 – tiroksina bez povećanja serumskog TSH. To se dešava kod gladovanja, sepse, hirurških intervencija, infarkta miokarda, bypass op, transplantacije kostne srži i svake druge teške tj. kritične bolesti. Ovo stanje se zove "euthyroid sick syndrome" (ESS) ili "non-thyroidal illness syndrome," (NTIS). U više studija nije dokazan klinički benefit davanja supstitucione terapije kod ovog stanja čak i suprotno može biti štetno.
- Strong recommendation. Moderate quality evidence. (Strong Rec. Mod Q)

22b. Da li kod hospitalizovanih kritičnih pacijenata kod kojih se javi "sindrom ne-tiroidne bolesti" treba dati liothyronine (T3)?

- Ne preporučuje se davanje liotironina kod hospitalizovanih pacijenata sa kritičnim oboljenjem koji razviju NITS. Iako davanje malih doza liotironina nije imalo štetan efekat nije bilo ni benefita od te terapije.
- Weak recommendation. Moderate quality evidence. (Weak Rec. Mod Q)

22c. Da li kod hospitalizovanih adultnih pacijenata sa miokardnom disfunkcijom, kao uznapredovala srčana insuficijencija, i niskim serumskim koncentracijom trijodtironina treba dati supstitucionu terapiju liotironinom?

- Ne preporučuje se rutinsko davanje supstitucione terapije kod hospitalizovanih adultnih pacijenata sa miokardnom disfunkcijom, kao uznapredovala srčana insuficijencija, i niskim serumskim koncentracijom trijodtironina, nadoknadom liotironinom zbog malog broja studija, potencijalnog rizika, dok se ne dokaže da je terapija korisna i sigurna.
- Weak recommendation. Moderate quality evidence. (Weak Rec. Mod Q)

IV. Korišćenje analoga tiroidnih hormona

23. Analizi tiroidnih hormona kod eutiroidnih pacijenata

23. Da li se terapija analogima tiroidnih hormona koristi kod eutiroidnih pacijenata sa ne-hipotiroidnih medicinskih stanja (kao dislipidemija) bazirano na dosadašnjim dokazima?

- Iako pre-klinički podaci sugerišu da koncept tiromimetičke upotrebe u lečenju ne-hipotiroidnih medicinskih stanja može biti obećavajući, ne preporučuje se korišćenje ovih lekova van polja istraživanja, zbog nedostatka dokaza jasnog benefita ili neželjenih efekata preparata koji su trenutno na raspolaganju.
- Strong recommendation. Low quality evidence. (Strong Rec. Low Q)

IV. Korišćenje analoga tiroidnih hormona

24. Analizi tiroidnih hormona kod rezistencije na tiroidne hormone

24a. Koji su klinički i biohemijski ciljevi kod pacijenata koji imaju genetske sidrome rezistencije na tiroidne hormone?

- Terapijski ciljevi u lečenju ovih pacijenata su poboljšanje simptoma uzrokovanih ekscesivnim TR-alfa signalizacijom, uz minimiziranje simptoma uzrokovanih deficijentnim TR-beta signalizacijom
- Weak recommendation. Low quality evidence. (Weak Rec. Low Q)

24b. Koja je uloga analoga tiroidnih hormona u lečenju pacijenata sa genetskim sindromima rezistencije na tiroidne hormone?

- Iako preliminarni podaci malih studija sugerišu da korišćenje TRIAC u lečenju ovih pacijenata mogu da budu od koristi, potrebna su dalja klinička ispitivanja pre nego što se korišćenje analoga tiroidnih hormona preporuše za ovu indikaciju.
- Weak recommendation. Low quality evidence. (Weak Rec. Low Q)

Table 2. Interpretation of the American College of Physicians' Guideline Grading System

Grade of Recommendation	Benefit Versus Risks and Burdens	Methodological Quality of Supporting Evidence	Interpretation	Implications
Strong recommendation; high-quality evidence	Benefits clearly outweigh risks and burden or vice versa	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies	Strong recommendation; can apply to most patients in most circumstances without reservation	For patients, most would want the recommended course of action and only a small proportion would not; a person should request discussion if the intervention was not offered.
Strong recommendation; moderate-quality evidence	Benefits clearly outweigh risks and burden or vice versa	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies		For clinicians, most patients should receive the recommended course of action.
Strong recommendation; low-quality evidence	Benefits clearly outweigh risks and burden or vice versa	Observational studies or case series		Strong recommendation, but may change when higher-quality evidence becomes available
Weak recommendation; high-quality evidence	Benefits closely balanced with risks and burden	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies	Weak recommendation; best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values	For patients, most would want the recommended course of action but some would not—a decision may depend on an individual's circumstances.
Weak recommendation; moderate-quality evidence	Benefits closely balanced with risks and burden	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies		For clinicians, different choices will be appropriate for different patients, and a management decision consistent with a patient's values, preferences, and circumstances should be reached.
Weak recommendation; low-quality evidence	Uncertainty in the estimates of benefits, risks, and burden; benefits, risks, and burden may be closely balanced	Observational studies or case series		Very weak recommendations; other alternatives may be equally reasonable
Insufficient	Balance of benefits and risks cannot be determined	Evidence is conflicting, poor quality, or lacking	Insufficient evidence to recommend for or against routinely providing the service	For patients, decisions based on evidence from scientific studies cannot be made; for clinicians, decisions based on evidence from scientific studies cannot be made; for policymakers, decisions based on evidence from scientific studies cannot be made.

RCT = randomized, controlled trial.

LITERATURA:

1. J. Jonklaas, A.C. Bianco, A.J. Bauer, K.D. Burman, A.R. Cappola, F.S. Celi, D.S. Cooper, B. Kim, R. Peeters, M.S. Rosenthal, and A. Sawka. ATA Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism (2014): 1–207
2. J. Larry Jameson, Anthony P. Weetman. Disorders of the thyroid gland/ Hypothyroidism. In: Harrison's Principles of Internal Medicine 16th Edition. 2005; 320: 2109–13
3. Paul Ladenson, Matthew Kim. Thyroid/Hypothyroidism. In: Cecil Medicine 23rd edition. 2008; 224: 1700–03
4. B. Beleslin, B. Trbojević isaradnici. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje poremećaja rada štitaste žlezde Србија (2012). Ministarstvo zdravlja. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse; 21 – 26; ISBN 978-86-6235-005-3 1.
5. [Judith Tintinalli](#), [J. Stapczynski](#), [O. John Ma](#), [David Cline](#), [Rita Cydulka](#), [Garth Meckler](#) Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, Seventh Edition, SECTION 17: Endocrine Emergencies (2015) ISBN: 9780071484800