

HORMÓNY ŠTÍTNEJ ŽL'AZY

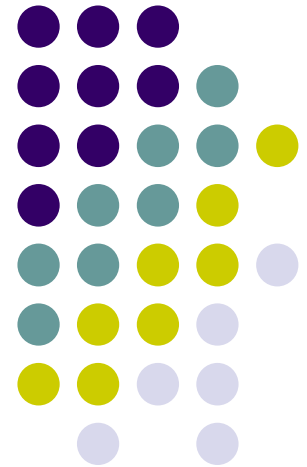
Ladislav Mirossay

Univerzita P. J. Šafárika

Lekárska fakulta

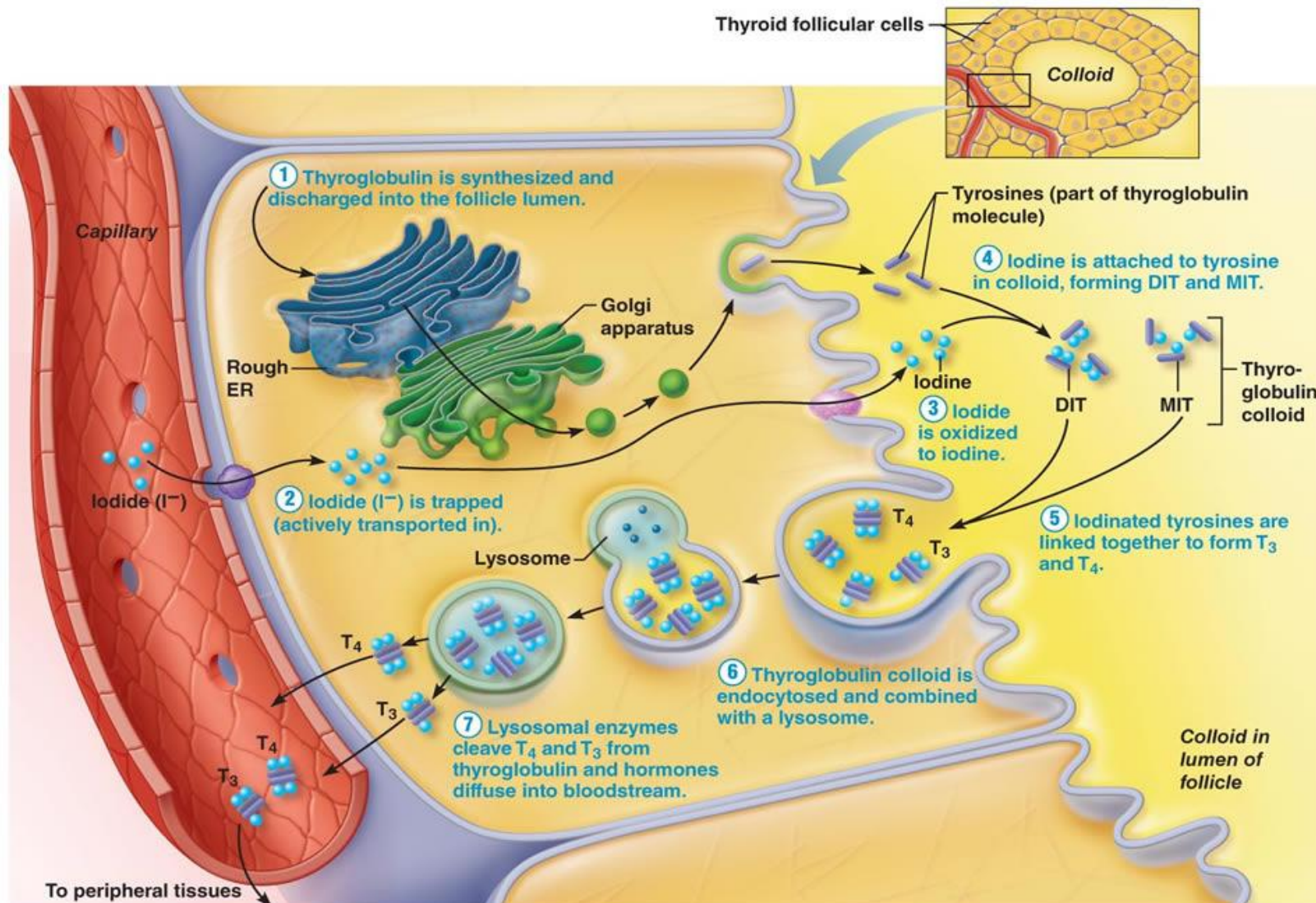
Ústav farmakológie

Košice



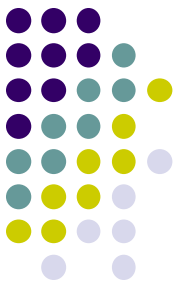
HORMÓNY ŠTÍTNEJ ŽL'AZY

Syntéza tyroxínu

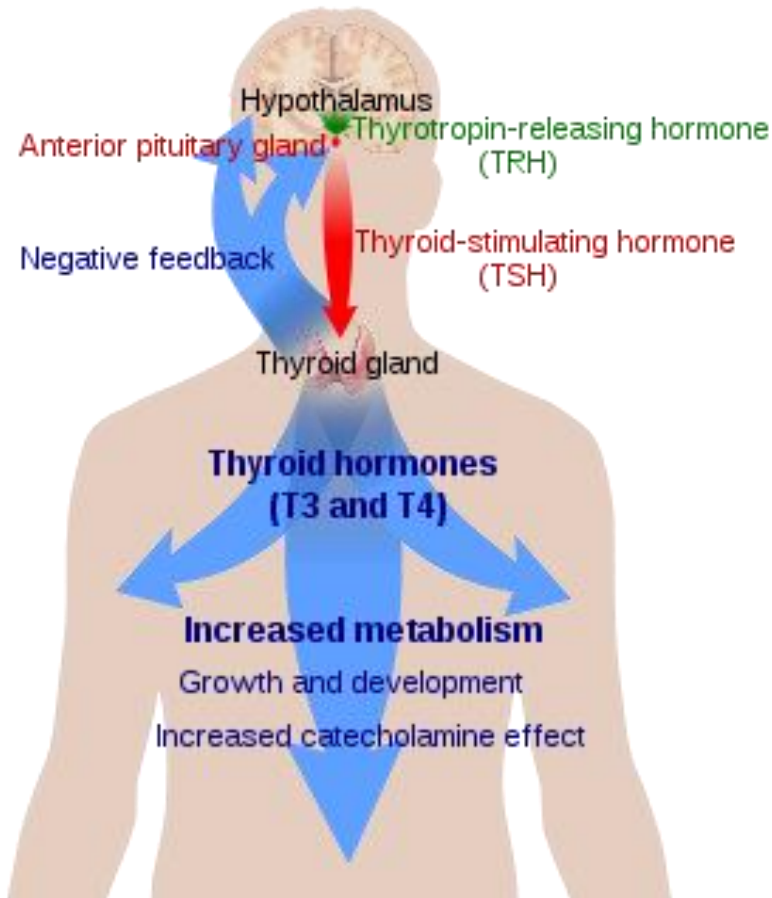


HORMÓNY ŠTÍTNEJ ŽL'AZY

Regulácia & fyziologické účinky



Thyroid system



TRIIODOTYRONÍN (T3)

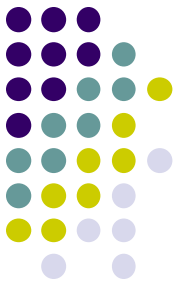
TYROXÍN (T4)

1:20 v krvi

- vplyv na rast & dozrievanie organizmu
- CNS
- regulácia metabolických aktivít

HORMÓNY ŠTÍTNEJ ŽĽAZY

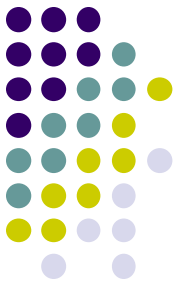
Indikácie a NÚ



- hypofunkcie štítnej žľazy rôzneho pôvodu
- každé predávkovanie navodzuje príznaky hypertyreózy
- veľmi zriedkavý je alergizujúci účinok
- substitučná terapia \Rightarrow teoreticky bez KI

HYPERTYREOIDIZMUS

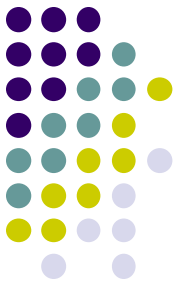
Tyreotoxikóza



- **nadmerná produkcia hormónov štítnej žľazy s následným zvýšením metabolizmu**
- ✚ produkcia tepla
- ✚ potenie
- ✚ nervozita
- ✚ triaška
- ✚ strata hmotnosti so
- ✚ súčasným zvýšením apetítu



CIELE TERAPIE HYPERTYREOIDIZMU



ZNÍŽIŤ SYNTÉZU ALEBO UVOLŇOVANIE HORMÓNU!

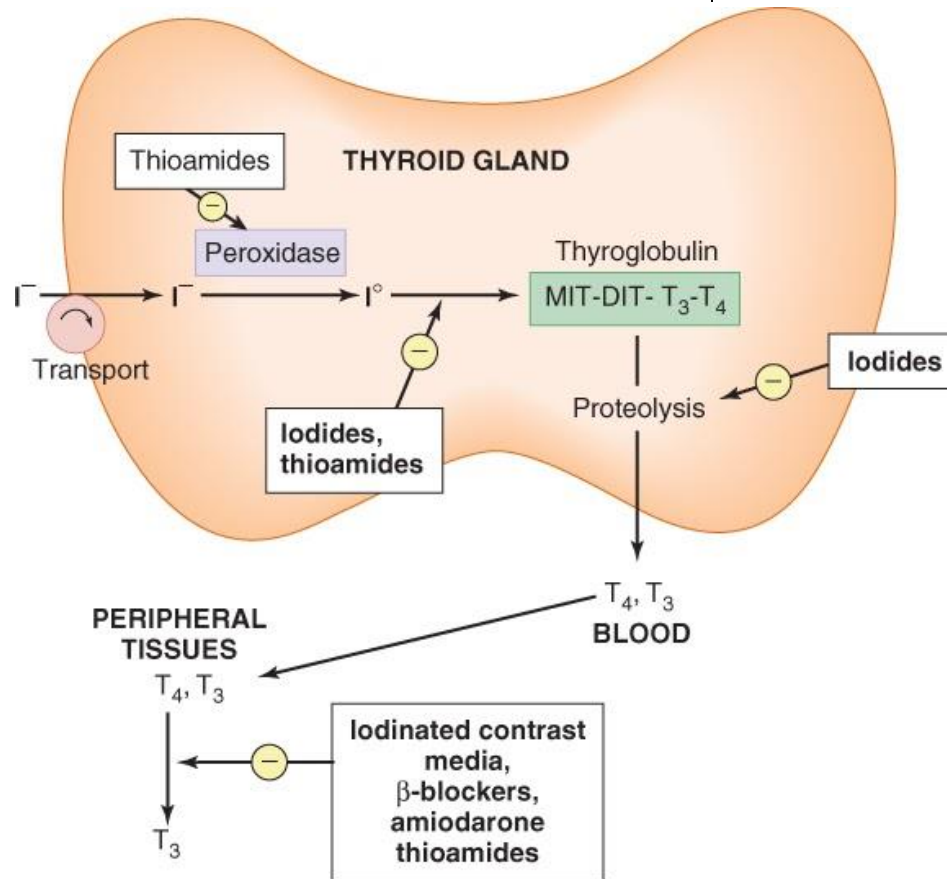
- **odstránenie časti alebo celej štítnej žľazy**
(chirurgia, rádioterapia)
- **inhibícia syntézy hormónu** (*metimazol, propyltiouracil, karbimazol*)
- **blokáda uvoľňovania hormónu** (*jodidy*)

ANTITYROIDÁLNE LÁTKY

Miesta účinku

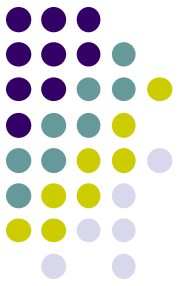


- ión jódu \Rightarrow elementárny jodid (tyroidálna peroxidáza)
- tyroglobulín \Rightarrow iodidovaný na:
 - monojódotyrozín (MIT) alebo
 - dijódotyrozín (DIT)
- 2 molekuly DIT \Rightarrow **T4**
- 1 molekula MIT & DIT \Rightarrow **T3**
- proteolýza tyroglobulínu uvoľňuje T4 & T3
- transportované thyroxín-väzbovým globulínom (pečeň)



ANTITYREOIDÁLNE LÁTKY

Účinok a farmakokinetika



metimazol, propyltiouracil, karbimazol,

- inhibícia syntézy hormónov po určitej dobe latencie
- rýchla resorbcia po p.o.
- biotransformácia v pečeni, vylučovanie obličkami
- silná koncentrácia v štítnej žľaze
- prechod placentou ⇒ blokáda sekrécie tyreoidálnych hormónov vo fetálnom období
- vylučované mliekom

ANTITYREOIDÁLNE LÁTKY

Klinické použitie



- **ovplyvňujú všetky formy hypersekrécie tyroidálnych hormónov**
- **krátkodobá liečba Gravesovho hypertyroidizmu** (príprava na chirurgiu alebo liečbu rádioaktívnym jódom)
- **dlhodobá liečba** (asi 30 % pacientov s Gravesovou chorobou sa dostane do remisie po dlhodobej liečbe antityroidálnymi látkami)
- **liečba hypertyroidizmu spojeného s toxickou multinodulárnou strumou alebo toxickým adenómom** ("horúci uzol")
- **liečba žien s hypertyroidizmom počas tehotenstva**

ANTITYREOIDÁLNE LÁTKY

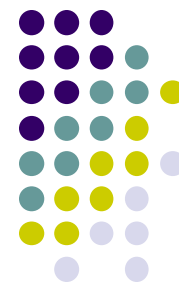
Spôsob použitia



- ***metimazol*** je väčšinou preferovaný pred *propyltiouracilom* – rýchlejšie upravuje hypertyroidizmus & má menej NÚ
(zníženie hladín T4 na normál trvá priemerne 6 týždňov & podáva sa bežne pred liečbou rádioaktívnym jódom)
- ***propyltiouracil*** neznižuje hladiny T4 tak rýchlo ako *metimazol* & má via NÚ (hlavne jeho potenciál pre poškodenie pečene obmedzuje použitie na stavy, kedy sú *metimazol* alebo *karbimazol* nevhodné)
- ***karbimazol*** (je premenený v tele na *metimazol*)

ANTITYREOIDÁLNE LÁTKY

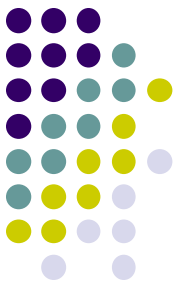
Počas tehotenstva a laktácie



- ***propyltiouracil*** je liekom voľby počas tehotenstva pre **nižšie riziko vývojových defektov** (v súčasnosti sa odporúča podávať *propyltiouracil* len počas prvého trimestra – najmä pre zriedkavé prípady poškodenia pečene)
- po prvom trimestri je možné prejsť na ***metimazol*** na celý zvyšok tehotenstva
- pre dojčiace ženy je ***metimazol*** pravdepodobne lepšou alternatívou než ***propyltiouracil*** (predchádzanie hepatálnym NÚ)

ANTITYREOIDÁLNE LÁTKY

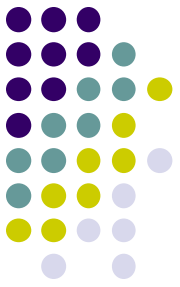
Menej závažné NÚ



- **menej závažné NÚ** — do 15 % pacientov
- *metimazol* & *propyltiouracil* môžu spôsobovať:
 - svrbenie
 - vyrážky
 - žihľavku
 - bolesti & opuch kĺbov
 - horúčku
 - zmeny chuti
 - nauzeu, vracanie
- **nausea & vracanie môžu závisieť od dávky** (rozdelenie väčšej dávky na menšie počas celého dňa môže znížiť tieto NÚ)

ANTITYREOIDÁLNE LÁTKY

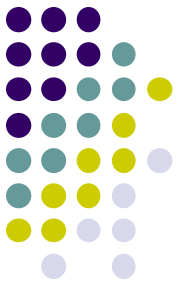
Závažné NÚ



- **závažné NÚ** sú veľmi zriedkavé:
- **agranulocytóza** (postihuje len 1 z 200 až 500 pacientov; po vysadení sa upravuje v priebehu týždňa)
- **poškodenie pečene** (častejšie u *propyltiouracilu*):
 - typicky sa objavuje počas 3 mesiacov po začatí liečby
 - môže byť závažné & potenciálne život ohrozujúce
 - *metimazol* je z tých dôvodov prvou voľbou pre liečbu hypertyroidizmu
- **aplastická anémia**
- **vaskulitída** (spojená tiež s *propyltiouracilom*)

JODIDY

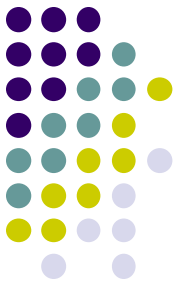
Mechanizmus účinku



- **Lugolov roztok** (molekulárny jód 5% a jodid draselný 10%)
- regulácia aktivity transportného systému,
↓ **uvoľnenia tyreoidálnych hormónov**
- **blokáda syntézy (Wolff-Chaikoffov efekt)**
- **nutná vysoká plazmatická hladina jódu**

JODIDY

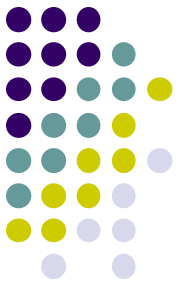
Farmakokinetika



- **jodidy sa priamo vstrebávajú**
- molekulárny jód sa musí redukovať na jodid
- **koncentrácia hlavne v štítnej a slinných žľazách**
- **prechádza placentárnou bariérou a je vylučovaný močom**

JODIDY

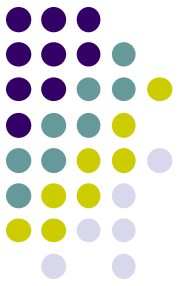
Klinické použitie



- **príprava pacienta na subtotálnu tyreoidektómiu**
- **urgentná liečba najt'ažších foriem akútnych hypertyreoidálnych prejavov**

JODIDY

Nežiaduce účinky



- jód vyvoláva NÚ relatívne zriedka
- hyperprodukcia slín
- kovová chuť v ústach
- akné
- rinitída, edém spojiviek, alergické reakcie
- fetálna struma
- **absolútnou KI je alergia, tiež tehotenstvo**



Muž s bilobulárnou strumou

(Kópia od *Jusepe de Ribera*, tlač a kresba *Jonathan Brown*. Princeton: Trustees of Princeton University, 1973: 182)