

Co farmaceuta powinien wiedzieć o nadczynności tarczycy?

Autor: mgr farm. Adam Naczyński

KATOWICE 2015 r.

Tarczyca

Jest nieparzystym narządem wydzielania wewnętrznego, bogato unaczynionym i unerwionym. W tarczycy odbywa się synteza trzech hormonów: tyroksyny T₄, trójjodotyroniny T₃ - w pęcherzykach tarczycy i klacytoniny - w komórkach C.

Narząd waży ok. 20 – 25g i otacza podkowiasto tuż pod chrząstką tarczową tchawicę. Wyróżniamy dwa płaty boczne tarczycy: lewy i prawy. Niekiedy występuje również trzeci płat nazywany płatem piramidowym występujący z przodu przed chrząstką tarczową.

Mechanizm działania hormonów tarczycy

Hormony tarczycy, głównie T₃ wnikają do wnętrza komórki i łączą się z receptorem w jądrze komórkowym. Kompleks hormon – receptor ulega następnie przyłączeniu do cząsteczki DNA. W ten sposób dochodzi do zwiększenia lub zmniejszenia ekspresji genów kodujących enzymy regulujące procesy metaboliczne w komórkach. Efekt działania T₃ jest ok 3 – 5 razy silniejszy niż T₄.

Rola hormonów tarczycy w organizmie człowieka:

- są niezbędne do prawidłowego wzrastania, dojrzewania i różnicowania komórek, w tym szczególnie komórek OUN
- przyspieszają przemiany tlenowe i syntezę białek
- działają lipolityczne
- pobudzają mobilizację Ca z kości
- zwiększają podstawową przemianę materii
- podnoszą ciepłotę ciała
- biorą udział w regulacji gospodarki lipidowej i węglowodanowej

Regulacja czynności wydzielniczej tarczycy

Czynność wydzielnicza tarczycy jest regulowana przez hormon tyreotropowy (TSH), wydzielany przez przedni płat przysadki. TSH pobudza tarczycę do syntezy i wydzielania hormonów tarczycy T₃ i T₄. Wydzielanie TSH jest regulowane przez tyreoliberynę (TRH) uwalnianą z podwzgórza. Wysokie stężenie hormonów tarczycy T₃ i T₄ w ujemnym sprzężeniu zwrotnym zmniejsza wydzielanie TSH w przysadce i TRH w podwzgórzu. Jeżeli pobudzanie tarczycy przez TSH trwa wystarczająco długo, doprowadza to do jej wyraźnego powiększenia, które nazywamy **wolem**.

Zaburzenia funkcji tarczycy

- Niedoczynność tarczycy - hipotyreoza
- Nadczynność tarczycy - hipertyreoz
- Wole – powiększenie tarczycy

Nadczynność tarczycy (hipertyreoza)

Nadczynnością gruczołu tarczowego nazywamy zespół objawów klinicznych i biochemicznych uwarunkowanych nadmiarem wolnej T4 i T3 w ustroju.

Etiopatogeneza

- Immunoglobuliny – choroba Gravesa-Basedowa
- Nadczynne wole wieloguzkowe
- Autonomiczny nadczynny guzek tarczycy
- Rak
- Podostry lub przewlekły stan zapalny tarczycy
- Gruczolak przysadki
- Nowotwór pozaprzysadkowy
- Wzmożone wydzielanie gonadotropiny kosmówkowej
- Wole jajnikowe
- Przedawkowanie lewotyroksyny
- Mutacja receptora TSH

Objawy nadczynności gruczołu tarczowego

Objawy podmiotowe:

- Zwiększona pobudliwość nerwowa
- Kołatanie serca
- Osłabienie
- Zmniejszenie masy ciała
- Nietolerancja ciepła
- Nadmierne pocenie się
- Biegunki

W badaniu przedmiotowym można zauważyć:

- Nadmierna aktywność psychomotoryczna
- Drobnofaliste drżenia palców
- Ciepła, różowa, wilgotna skóra
- Tachykardia
- Stany podgorączkowe
- Wychudzenie
- Powiększenie gruczołu tarczowego
- Objawy oftalmopatii endokrynej (wytrzeszcz oczu)

U chorych w starszym wieku choroba może mieć przebieg skompoobjawowy lub monosymptomatyczny ograniczający się np. tylko do tachykardii, migotania przedsionków, zmniejszenia masy ciała i biegunek.

Uważa się, że w 60-80% przypadków za nadczynność gruczołu tarczowego odpowiedzialna jest choroba Gravesa-Basedowa. Jest ona chorobą o podłożu autoimmunologicznym, w której pojawiają się przeciwciała pobudzające receptory TSH. Doprowadza to do zwiększonego wydzielania hormonów tarczycy, oraz do powiększenia gruczołu tarczycy (wole). Z powodu ujemnego sprzężenia zwrotnego hormonów T3 i T4 na podwzgórze i przysadkę, stężenie TSH zostaje na niskim poziomie. Dodatkową cechą choroby Gravesa jest obrzęk tkanek oczodołów, powodujący ich wysunięcie (wytrzeszcz).

W przebiegu nadczynności tarczycy może wystąpić tzw. przełom tarczycowy hipermetaboliczny.

Objawia się on:

- Tachykardią
- Tachyarytmią
- Trzepotaniem przedsionków
- Wysoką gorączką ok 41°C
- Zlewnymi potami
- Lękiem, niepokojem psychomotorycznym, omamami
- Biegunką, wymiotami
- Sennością, śpiączką
- Niewydolnością krążeniową

Diagnostyka nadczynności tarczycy

W diagnostyce nadczynności tarczycy wykorzystuje się:

- oznaczenie poziomu **TSH**
- oznaczenie poziomu **T4, T3**
- oznaczenie poziomu przeciwciał przeciw tarczycowym takich jak:
 - **anty-TPO** (przeciwciała przeciwko peroksydazie)
 - **anty-TG** przeciwko tyreoglobulinie
 - przeciw receptorom hormonu tyreotropowego (TSH-TRAb)n
- USG tarczycy
- Biopsja tarczycy
- Wychwył jodu radioaktywnego (scyntygrafia)

Zaburzenie tarczycy	TSH	T3, T4	przeciwciała przeciw-tarczycowe
choroba Basedowa	-	+	+
guzek autonomiczny	-	+	
wtórna nadczynność tarczycy	+	+	

- + - poziom podwyższony
 - - poziom obniżony

Leczenie

Leczenie ma na celu zwalczanie przyczyn nadczynności tarczycy, nadmiernego wydzielania hormonów tarczycy T3 i T4, oraz łagodzenie objawów nadczynności.

W tym celu stosuje się leczenie:

- Farmakologiczne
- Operacyjne
- Jod radioaktywny

Farmakoterapia

- Tyreostatyki (pochodne **tiouracylu i tioimidazolu**)
- Antagoniści receptorów β (**propranolol, metoprolol, atenolol**)
- Leki zawierające jod (**jodek potasu, płyn Lugola**)
- Inne (**glikokortykosteroidy, węglan litu, nadchlorek potasu**)

Pochodne tiouracylu i tioimidazolu

W farmakoterapii nadczynność tarczycy wykorzystuje się pochodne tiouracylu (propylotiouracyl) i pochodne tioimidazolu (tiamazol). Cechą charakterystyczną budowy tych leków jest występowanie ugrupowania tiomocznika. Ich mechanizm działania polega na działaniu hamującym peroksydazę. W wyniku tego działania dochodzi do zatrzymania przekształcania się jodków w jod atomowy, wbudowywania jodu w reszty tyrozyny oraz łączenia jodotyrozyn w jodotyroniny. Dodatkowo propylotiouracyl zmniejsza również obwodową konwersję T4 do T3. Dzięki czemu uzyskuje się efekt zmniejszenia się zawartości hormonów w tarczycy i obniżenia ich stężenia we krwi. Efekt terapeutyczny uwidacznia się dopiero po ok. 1 – 2 tygodni. Jest to spowodowane tym, że tarczyca w początkowym okresie terapii dysponuje zapasem tyreoglobuliny.

W wyniku zwiększonego wydzielania TSH istnieje możliwość działania wolotwórczego tej grupy leków. Aby temu zapobiec stosuje się podawanie tyreostatyków w małych dawkach lub podczas podawania tyrostatyków w dużych dawkach, (w celu całkowitego zablokowania wytwarzania hormonów tarczycy) dodatkowo podaje się tyroksynę.

Pochodne tiouracylu i tioimidazolu dobrze i szybko wchłaniają się z przewodu pokarmowego, w procesie biotransformacji dochodzi do S-oskydacji i reakcji sprzęgania z kwasem glukuronowym. Wydalane są z moczem i żółcią.

W terapii tereostatykami stosuje się dawkę początkową dla propylotiouracylu wynosi ona 300-400 mg na dobę w dawkach podzielonych, tiamazolu 40-60 mg na dobę. Dawkę początkową stosuje się do osiągnięcia eutyreozy. Następnie dawkę początkową zastępuje się dawką podtrzymującą, która dla propylotiouracylu wynosi 100-150 mg na dobę (dawkę początkową zmniejsza się w odstępach tygodniowych o $\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{2}$ dawki początkowej), tiamazolu 5-20 mg na dobę.

Działania niepożądane

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są: nudności, zaburzenia powonienia, reakcje alergiczne tj. rumień i pokrzywka.

Do groźnych dla zdrowia i życia działań niepożądanych zalicza się działanie mielotoksyczne (uszkodzenie komórek szpiku), które może prowadzić do:

- Leukopenii
- Trombocytopenii
- Agranulocytozy

Z powodu szybkiego rozwoju agranulocytozy warto chorych poinformować i ostrzec o wystąpieniu możliwych objawów agranulocytozy tj:

- Zapalenie jamy ustnej
- Zapalenie gardła
- Zapalenie migdałków
- Gorączka

W razie ich wystąpienia konieczne należy skontaktować się z lekarzem i przerwać terapię w/w lekami. W przypadku wystąpienia objawów mogących świadczyć o agranulocytozie należy wykonać kontrolne badanie morfologii krwi.

Pochodne tiouracylu i tioimidazolu przenikają przez łożysko i do mleka matki, dlatego w czasie ciąży i karmienia piersią tyreostatyki należy podawać w możliwie najmniejszej dawce.

Przeciwwskazaniem do stosowania tych leków jest wole zamostkowe (ryzyko wywołania ucisku na tchawicę) oraz duży wytrzeszcz oczu.

Tyreostatyków nie stosuje się również w leczeniu w nadczynności gruczołu tarczowego spowodowanej zapaleniem tarczycy. W tym przypadku leczenie opiera się na podawaniu:

- β -adrenolityków,
- salicylanów,
- glikokortykosteroidów.

Często po ustąpieniu stanu zapalnego dochodzi do hipotyreozy (niedoczynności) np. w przebiegu choroby Hashimoto.

Interakcje

Jodki upośledzają działanie pochodnych tiouracylu i tioimidazolu. Propylotiouracyl może hamować przeciwzakrzepowe działanie pochodnych kumaryny. Po przywróceniu prawidłowej czynności tarczycy może zaistnieć potrzeba modyfikacji dawkowania innych leków stosowanych w leczeniu pozostałych dolegliwości takich jak: teofilina, teofilinian cholina, aminofilina, glikozydy nasercowe, leki przeciwzakrzepowe.

Podwyższone stężenie TSH zaobserwowane podczas terapii tyreostatykami świadczy o ich przedawkowaniu.

Leczenie tyreostatykami prowadzi się przez okres 1 do 2 lat. Po tym czasie podejmuje się decyzje o zastosowaniu bardziej radykalnego leczenia jakim jest operacyjne usunięcie gruczołu lub jego części, lub zastosowanie radioaktywnego jodu.

Farmakoterapia w przypadku nadczynności tarczycy o podłożu nieimmunologicznym nie daje zadowalających efektów. W tych sytuacjach oraz w nawrotowej chorobie Basedowa wskazane jest leczenie radykalne (takie jak operacja, jod radioaktywny)

Antagoniści receptorów β (propranolol, metoprolol, atenolol)

Stosuje się je jako leczenie wspomagające terapię tyreostatykami, zwłaszcza u osób ze znaczną tachykardią i innymi objawami pobudzenia układu współczulnego.

Przeciwwskazane są w astmie oskrzelowej, stanach skurczowych oskrzeli, niewydolności mięśnia sercowego, blokach przedsionkowo-komorowych, dławicy Prinzmeta, cukrzycy (propranolol).

Jod

Jod jest najczęściej stosowany w fazie przygotowywania chorych do zabiegu operacyjnego oraz w leczeniu przełomu tarczycowego. Zwykle podaje się 0,1 do 0,3 ml płynu Lugola.

Pozostałe leki takie jak glikokortykosteroidy, węglan litu i nadchloran potasu są wykorzystywane w ciężkich zapaleniach gruczołu tarczycowego o podłożu immunologicznym.

Terapia jodem radioaktywnym

Jod radioaktywny jest lekiem z wyboru w chorobie Gravesa-Basedowa u chorych z postępującą oftalmopatią naciekową (wytrzeszcz), z nawrotem nadczynności, po leczeniu farmakologicznym lub po leczeniu operacyjnym, z małym wolem guzkowym. Najczęściej podaje się jedną dawkę jodu ^{131}I w ilości 5-10 mCi

W terapii jodem radioaktywnym wykorzystuje się fakt, że duża jego dawka niszczy tkankę tarczycy, promieniowanie powoduje śmierć komórek tarczycy.

Przeciwwskazaniami to terapii jodem radioaktywnym jest:

- Młody wiek < 20 lat
- Cięża i laktacja
- Niedostatecznie leczona nadczynność

Pełny efekt terapeutyczny pojawia się dopiero po kilku tygodniach. Chorzy otrzymują tyreostatyki przed jak i po podaniu radioaktywnego jodu.

Leczenie operacyjne

Jest stosowane u chorych z wolem olbrzymim uciskającym sąsiadujące narządy, u chorych młodych wiekiem i u chorych nie wyrażających zgody na leczenie jodem radioaktywnym. Przed planowanym zabiegiem operacyjnym doprowadza się u chorego do uzyskania eutyreozy. Po zabiegu chirurgicznym może pojawić się chrypka, jest to następstwo porażenia nerwu zwrotnego, oraz niedoczność gruczołów przytarczycznych spowodowane przypadkowym ich usunięciem.

Bibliografia:

1. E. Mutschler, G. Geisslinger, H. K. Kroemer, P. Ruth, M. Schafer-Koting, Farmakologia i toksykologia, wydanie III, MedPharm Polska 2013
2. F. Kokot i ws., Choroby Wewnętrzne podręcznik akademicki, wydanie VIII, PZWL 2004
3. W. F. Ganong, Fizjologia, PZWL 2009
4. <http://www.edukacjafarmaceutyczna.pl/artykul/zaburzenia-funkcji-tarczycy-u-ciezarnych-i-znaczenie-ich-wczesnej-diagnostyki/10471.html>
5. <http://www.edukacjafarmaceutyczna.pl/artykul/autoimmunologiczne-zapalenie-tarczycy-u-ciezarnych-chorych-na-cukrzyce/10470.html>
6. www.pharmindex.pl