

# Funkcija štitnjače i tiroidni lijekovi

---

**Modrić, Maja; Perković, Ivana; Zorc, Branka**

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2009, 65, 347 - 360**

**Journal article, Published version**

**Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:440440>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-12**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



# Funkcija štitnjače i tiroidni lijekovi

MAJA MODRIĆ, IVANA PERKOVIĆ, BRANKA ZORC

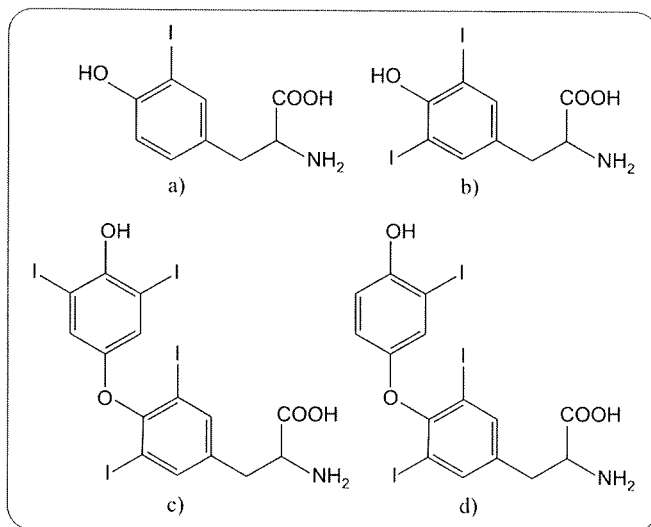
Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

## HORMONI ŠTITNJAČE

### Sinteza i biotransformacija tiroidnih hormona

Štitnjača je jedna od najvećih endokrinih žlijezda u ljudskom organizmu. Nalazi se na prednjoj strani vrata ispod grkljana. Svojim oblikom podsjeća na slovo H (1). Sastoji se od velikog broja folikula koji sadrže glikoprotein tireoglobulin na koji su vezani hormoni štitnjače: tiroksin (3,5,3',5'-tetrajod-L-tironin,  $T_4$ ) i trijodtironin (3,5,3'-trijod-L-tironin,  $T_3$ ). Tiroidni hormoni su jodirane aminokiseline dobivene iz L-tirozina (slika 1). Sintetiziraju se u štitnjači i pohranjuju kao aminokiselinski ostaci na tireoglobulinu (Tg). Štitnjača također stvara dvije važne jodirane aminokiseline: 3,5-dijod-L-tirozin (DIT) i 3-jod-L-tirozin (monojodtirozin, MIT) te male količine ostalih jodtironina koji ne posjeduju značajno biološko djelovanje (2).

Za sintezu tiroidnih hormona potreban je jod. Štitnjača je jedini organ u sisavaca koji ima sposobnost ugradnje joda u organske spojeve (2). Prelazak jodida iz krvne plazme u



Slika 1. Aminokiseline i hormoni s jodom:

a) monojodtirozin (MIT); b) diiodtirozin (DIT); c) tiroksin ( $T_4$ ); d) trijodtironin ( $T_3$ )

stanice štitnjače zahtjeva energiju, jer se zbiva protivno koncentracijskom gradijentu. Za prijenos jodida odgovorna je jodidna crpka,  $\text{Na}^+/\text{I}^-$  (3), koja u normalnim uvjetima može postići 30 puta veću koncentraciju jodida u stanicama u odnosu na plazmu, a pri maksimalnoj aktivnosti čak 250 puta veću koncentraciju. Tireotropin (TSH), hormon adenohipofize, najviše utječe na aktivnost crpke i povećava razliku u koncentraciji (4).

Ulazak joda u štinjaču mogu inhibirati neki anorganski ioni kao što su tiocijanati i perklorati. Unos joda uključuje unos kalija pa pumpa može biti blokirana i kardiotioničnim glikozidima koji inhibiraju akumulaciju kalija (2).

Nakon unosa slijedi oksidacija jodidnih iona u  $\text{I}$  ili  $\text{I}_3^-$ . Oksidaciju joda omogućuje enzim tiroperoksidaza (TPO) koja koristi vodikov peroksid kao oksidans (2). Tiroperoksidaza regulira i jodiranje tirozina te spajanje jodtirozina. TSH povećava gensku ekspresiju za taj enzim, a visoka koncentracija joda inhibira organifikaciju redukcijom oksidiranog joda ili izravno inhibira tiroperoksidazu. Vodikov peroksid je esencijalan i ograničavajući faktor pri oksidaciji jodida, aromatskom jodiranju i reakciji spajanja prekursora (5).

Tireoglobulin je glavni protein štitnjače koji čini 70–80% proteina žlijezde. Molekula tireoglobulina sadrži 115 tirozinskih ostataka. Tirozin se prvo jodira u položaju 3, a zatim u položaju 5, pri čemu nastaje monoiodtirozin, odnosno diiodtirozin. Udruživanjem jedne molekule monoiodtirozina s jednom molekulom diiodtirozina nastaje triiodtironin, a dvije molekule diiodtirozina daju tiroksin (3). Molekula tireoglobulina sadrži do 30 molekula tiroksina te nekoliko molekula triiodtironina. U folikulima se pohranjuju količine hormona dostatne za opskrbu tijela tijekom dva do tri mjeseca pa se fiziološki manjak hormona štitnjače očituje tek nekoliko mjeseci poslije prestanka njihove sinteze. Osim tireoglobulina u štitnjači se nalazi i tiroalbumin čija je sposobnost jodiranja mnogo manja (4).

Triiodtironin može nastati i dejodiranjem tiroksina. U perifernom tkivu otprilike 33% tiroksina se dejodira u položaju 5' pri čemu nastaje triiodtironin, a 40% se dejodira na unutarnjem prstenu te nastaje inaktivni  $r\text{T}_3$ . Dejodiranje tiroksina je redukcijski proces kataliziran skupinom enzima nazvanom jodotironin dejodinaze (2).

Na tiroksin otpada 93% ukupno otpuštenih hormona iz štitnjače (4). Hormoni cirkuliraju krvotokom vezani na transportne proteine. Tri su glavna transportna proteina za tiroidne hormone: TBG (*thyroid binding globulin*), TTR (*transtiretin*) i albumin. Vezani tiroksin nije fiziološki aktivan.  $\text{T}_3$  ima manji afinitet vezanja na proteine plazme pa ima brže djelovanje i kraće biološko vrijeme poluživota nego  $\text{T}_4$ . Vrijeme poluživota  $\text{T}_4$  u plazmi je 6–7 dana, a  $\text{T}_3$  24–36 sati u eutiroidnih odraslih ljudi. Tiroidni hormoni unose se u stanicu olakšanom difuzijom i aktivnim transportom. Kada uđu u stanice vežu se na bjelančevine u citoplazmi. Receptori za hormone štitnjače nalaze se u jezgri.  $\text{T}_3$  i  $\text{T}_4$  se ne raspodjeljuju jednako u svim stanicama tijela. Velik dio  $\text{T}_4$  se doprema u stanice jetre i bubrega, a u mozgu i mišićima pojavljuje se većinom  $\text{T}_3$  (2).

Dominantan hormon u krvnoj plazmi je  $\text{T}_4$  u koncentraciji od 60–150 nmol/L. Koncentracija  $\text{T}_3$  iznosi 1,2–2,8 nmol/L. Triiodtironin ima 3–4 puta jače djelovanje i jače se veže za nuklearne receptore te čini najveći dio unutarstaničnih jodtironina (5).  $\text{T}_3$  je aktivna forma na celularnoj razini dok  $\text{T}_4$  predstavlja uglavnom prijenosni oblik (2).

Biotransformacija tiroidnih hormona zbiva se najvećim dijelom u jetri, a uključuje dejodiranje i konjugaciju s glukuronskom ili sulfatnom kiselinom. Konjugirani jodtirocini izlučuju se putem žuči u crijevo gdje ih hidroliziraju crijevne bakterije. Dodatne reakcije biotransformacije su transaminacija, oksidativna deaminacija i dekarboksilacija.

Izlučivanje hormona regulirano je mehanizmom povratne sprege u koji su uključeni hipotalamus i hipofiza. Tireotropin povećava izlučivanje tiroidnih hormona.

### Fiziološke funkcije hormona štitnjače

Hormoni štitnjače uzrokuju opći porast metabolizma ugljikohidrata, masti i proteina, dovode do porasta potrošnje kisika i proizvodnje topline te porasta bazalnog metabolizma. Djeluju s latencijom i dugotrajno. Dugo razdoblje latencije uzrokovano je uglavnom jakim vezanjem za proteine plazme i stanične proteine te sporim otpuštanjem.  $T_3$  djeluje otprilike četiri puta brže od  $T_4$ , a vrijeme latencije iznosi mu 6–12 sati dok se maksimalna stanična aktivnost postiže za dva do tri dana. Maksimalna aktivnost intravenski aplicirane injekcije tiroksina očituje se tek za 10–12 dana (4).

Opći učinak hormona štitnjače je poticanje transkripcije gena u jezgri što ima za posljedicu stvaranje velikog broja enzima te građevnih i prijenosnih proteina (4).  $T_3$  se veže s visokim afinitetom za specifične receptore povezane na DNA u jezgri zbog čega receptor promijeni konformaciju, a korepresorski kompleks se otpusti. Uključivanje koaktivatorskog kompleksa aktivira transkripciju, stvaranje mRNA i sintezu proteina (3).

Izlučivanje velikih količina hormona štitnjače povećava bazalni metabolizam 60–100% iznad normalne vrijednosti. Povećava se iskorištavanje hranjivih tvari, razgradnja bjelanjčevina i aktivnost drugih endokrinih žlijezda. Hormoni štitnjače povećavaju broj i aktivnost mitohondrija te posljedično povećavaju stvaranje ATP-a. Kada se hormoni ne stvaraju, bazalni metabolizam se smanjuje gotovo na polovinu normalne vrijednosti (4).

Utjecaj tiroidnih hormona na rast očituje se uglavnom u djece. Djeca s hipertireozom prerano razviju kostur, kosti sazrijevaju brže, a epifize se zatvaraju prije te rast traje kraće. Zbog toga je konačna visina u odrasloj dobi manja. Djeca s hipotireozom imaju jako usporen rast. Tiroidni hormoni važni su za razvoj organa, a naročito mozga za vrijeme fetalnog života. Ne primijeni li se liječenje hormonima štitnjače tijekom nekoliko dana ili tjedana poslije rođenja, dijete bez štitnjače ostaje mentalno zaostalo cijeloga života (4).

Hormoni štitnjače ubrzavaju ulazak glukoze u stanicu, povećavaju glikolizu i glukoneogenezu te pospješuju apsorpciju ugljikohidrata iz gastrointestinalnog trakta. Također ubrzavaju metabolizam masti i mobilizaciju lipida iz masnog tkiva čime se povećava koncentracija slobodnih masnih kiselina u plazmi te se ubrzava njihova oksidacija u stanicama. Istovremeno se smanjuje koncentracija kolesterola, fosfolipida i triglicerida u plazmi (4). Nadalje, tiroidni hormoni pospješuju vazodilataciju u većini tkiva te povećavaju frekvenciju i snagu kontrakcije srca, povećavaju frekvenciju i dubinu disanja, pokretljivost probavnog sustava, izlučivanje probavnih sokova i apetit. Hormoni štitnjače povećavaju izlučivanje ostalih hormona, naročito inzulina, paratiroidnog hormona i glukokortikoida.

Manjak hormona štitnjače u muškaraca uzrokuje gubitak libida, a suvišak može dovesti do impotencije. Manjak u žena uzrokuje menoragiju i polimenoreju te smanjen libido. Hipertireoza u žena može dovesti do oligomenoreje, a ponekad i do amenoreje (4).

### Poremećaji funkcije štitnjače

Dva su osnovna poremećaja funkcije štitnjače: smanjeno, nedostatno lučenje hormona – hipotireoza te prekomjerno izlučivanje – hipertireoza. Ta patološka stanja izazivaju suprotne fiziološke učinke. U štitnjači mogu nastati benigni i maligni tumori. Moguća je i autoimuna reakcija na tkivo štitnjače što dovodi do upale, razaranja i propadanja tkiva (6).

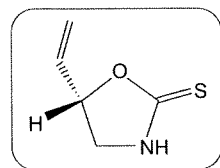
### Hipotireoza

Hipotireoza označava smanjenu funkciju štitnjače ili izostanak učinka hormona štitnjače u stanicama. Najčešći uzrok je bolest štitnjače (primarna hipotireoza), rijetko hipofize (sekundarna), a iznimno hipotalamusa (tercijarna). Periferna hipotireoza uzrokovana je neosjetljivošću perifernog tkiva na hormone štitnjače.

Fiziološki učinci hipotireoze su umor i krajnja pospanost, malaksalost, zimogroznost, usporena srčana frekvencija, smanjen minutni volumen srca, smanjen volumen krvi, povećanje tjelesne mase, opstipacija, umna tromost, smanjeni rast dlaka, hrapava, suha, hladna i perutava koža, hrapavi glas te edematozni izgled. Nedostatak hormona štitnjače dovodi do povećanja koncentracije kolesterola u krvi i ateroskleroze (4). U krajnjim slučajevima može doći do izljeva u perikard i pleuru, poremećaja dišne ventilacije, hipotermije, hipertenzije, grčeva i duboke kome kao posljedice mnogostruke organske disfunkcije (5).

Deficit joda je glavni uzrok primarne hipotireoze. Ostali uzroci su prirodni nedostatak tkiva štitnjače, uništenje tkiva štitnjače zračenjem pri liječenju hipertireoze ili upalom. Postoji hipotireoza s gušom i hipotireoza bez guše. Guša je povećana štitnjača, a posljedica je podražaja TSH zbog niskih koncentracija hormona štitnjače u plazmi. Guša može nastati i kao posljedica uzimanja lijekova s antitiroidnim djelovanjem (7).

Jednostavna guša predstavlja svako povećanje štitnjače koje nije posljedica upalnog ili neoplastičnog procesa. Ako je žlijezda povećana u više od 10% stanovništva govori se o endemskoj gušavosti (6), a česta je u područjima siromašnim jodom. U mnogim zemljama, kao i Hrvatskoj, vrši se profilaksa endemske gušavosti jodiranjem kuhinjske soli (5). Jednostavna guša može se pojaviti i prolazno u stanjima u kojima je povećana potreba za tiroidnim hormonima kao što su trudnoća i pubertet. Kretenizam nastaje zbog teške hipotireoze u tijeku fetalnog života i u ranom djetinjstvu (6). Gušavost mogu uzrokovati i različite strumogene tvari koje koče sintezu hormona i time potiču izlučivanje TSH. Strumogeni učinak ima npr. goitrin (5-R-viniloksazolidin-2-tion, slika 2), koji je prisutan u *Brassica* vrstama (repa, kupus, rotkvica), kao i u mlijeku krava koje su se hranile *Brassica* korovima (8). Istraživanja su pokazala da je goitrin odgovoran za pojavu endemske gušavosti u Finskoj.



Slika 2. Goitrin

U bolesnika s gotovo potpunim zatajenjem funkcije štitnjače javljaju se miksedem, pretibijalni miksedem i miksedemska koma.

Hashimotova bolest je najčešći uzrok hipotireoze. Iz dosad neutvrđenih razloga organizam stvara antitijela protiv stanica štitnjače što dovodi do promjene njihove strukture i funkcije. Terapija se provodi doživotno nadomjesnim tiroidnim hormonima (7).

### *Hipertireoza*

Hipertireoza označava hiperfunkciju štitnjače, a tireotoksikoza svaki suvišak hormona štitnjače. Pri hipertireozi metabolizam je ubrzan, a ATP se troši nesvrhovito. Povećava se unos hrane i iskorištavanje pričuvene energije, potrošnja kisika i stvaranje topline. Povećana je apsorpcija glukoze u tankom crijevu, stvaranje glukoze iz glikogena, laktata, glicerola i aminokiselina. Povećana je sinteza, ali i razgradnja bjelančevina. Pojačan je tonus simpatikusa što dovodi do poremećaja kardiovaskularnog sustava – frekvencija, udarni i minutni volumen srca su povećani, a periferni otpor smanjen. Koža je topla i vlažna zbog stvaranja suviše topline koja se oslobađa vazodilatacijom i ubrzanom perifernom cirkulacijom. Često se javljaju neuromuskularni simptomi kao što su tremor, mišićna slabost i miopatija. Tireotoksikoza u muškarca uzrokuje gubitak libida i potencije te ginekomastiju zbog povećane izvangonadne pretvorbe androgena u estrogene. Simptomi hipertireoze su također i povećana razdražljivost, neuroza, nepodnošenje vrućine, pojačano znojenje, gubitak tjelesne mase, dijareja, krajnji umor i nesanica te egzoftalmus (izbočenje očnih jabučica) (7).

Uzrok hipertireoze može biti bolest štitnjače, pojačano i neregulirano lučenje TSH i TRH ili izvanhipofizno lučenje tireoidnog stimulatora. Koncentracije  $T_3$  i  $T_4$  u krvi su povećane, u većine oboljelih štitnjača se poveća 2–3 puta, a povećano je i nakupljanje joda u njoj (6). Hipertireoza može biti uzrokovana i lijekovima koji u strukturi sadrže jod kao što je amiodaron.

Najčešći oblik hipertireoze je Gravesova (Basedowljeva) bolest, koju karakteriziraju hipertireoza s difuznom gušom, oftalmopatija (egzoftalmus) i dermopatija (pretibijalni miksedem) (9). U krvi bolesnika nalazi se niz imunoglobulina koji poput TSH podražuju stanice štitnjače. Zajednički im je naziv imunoglobulini koji stimuliraju štitnu žlijezdu (TSI) (6).

### *Tumori štitnjače*

Tumori štitnjače su novotvorevine nastale u tkivu štitne žlijezde. Postoje četiri glavna tipa tumora: papilarni, folikularni, medularni i anaplastični. Folikularni i papilarni karcinom najčešće se javlja u mladih žena i ima malu smrtnost, dok se anaplastični karcinom javlja u starijoj dobi i ima visoku smrtnost. Medularni karcinom javlja se u svakoj životnoj dobi (2).

Uzroci tumora mogu biti aktivacija ili pretjerana ekspresija onkogenog Ras, RET, TRK, MET i drugih, gubitak funkcije tumorsupresorskog gena P53 i zračenje vrata (5). Liječenje tumora štitnjače je izravno i učinkovito.

## LIJEKOVU U TERAPIJI BOLESTI ŠTITNJAČE

### Liječenje hipotireoze

Liječenje različitih oblika hipotireoze, od potpunog nedostatka tiroidnih hormona u miksedemu do jednostavne gušavosti i kretenizma, provodi se tiroidnim hormonima. Prije tiroidne nadomjesne terapije mora se provjeriti funkcija hipofize s ciljem sprječavanja razvoja Addisonove krize. Liječenje hipotireoze zahtjeva doživotnu primjenu tiroidnih hormona (7). Lijekovi koji sadrže tiroidne hormone su prirodni ili sintetski preparati koji sadrže  $T_4$ ,  $T_3$  ili oba u obliku natrijeve soli (2).  $T_4$  je obično lijek izbora, osim u slučaju miksedemske kome za koju se upotrebljava  $T_3$ . Prirodni hormonski preparati su hormoni i tireoglobulin izolirani iz štitnjače domaćih životinja. Sušeni tiroidni preparat je pulverizirana goveđa ili svinjska štitnjača komprimirana u tablete. Ti pripravci su jeftiniji od sintetskih (2), ali je njihovo djelovanje varijabilno. Hormoni su u preparatu vezani na tirozilne ostatke pa njihova apsorpcija ovisi o oslobađanju za što su odgovorne crijevne proteaze. U tim preparatima omjer  $T_3$  i  $T_4$  približno je jednak omjeru kod čovjeka. Preparati se često razrjeđuju, jer premašuju vrijednost od 0,17–0,23% sadržaja koji zahtjeva američka farmakopeja.

Sintetski tiroidni hormoni se apsorbiraju ujednačenije od bioloških, a naznačene količine odgovaraju stvarnom sadržaju u ljekovitom obliku. Poznati sintetski lijekovi su: levotiroksin, trijodtironin (liotironin), liotriks i dekstrotiroksin. Levotiroksin se koristi kao kristalinična natrijeva sol. Levotiroksin se snažno veže na proteinske nosače pa djeluje sporije u odnosu na kristalinični  $T_3$  i prirodne tiroidne preparate. Liotironin (trijodtironin) se koristi kao kristalinična natrijeva sol. Njegovo farmakološko djelovanje je brže, ali kraće. Liotriks je smjesa natrijevih soli  $T_4$  i  $T_3$ . Dekstrotiroksin je sintetski D-(+)-stereozomer tiroksina. Upotrebljava se u terapiji hiperlipoproteinemije, ali ograničeno zbog moguće kontaminacije s  $T_4$  ili metaboličke pretvorbe u  $T_4$  (2).

Početna doza  $T_4$  ovisi o dobi bolesnika, težini i trajanju bolesti te mogućem istodobnom postojanju kardijalnih bolesti. Kod mlađih, zdravih bolesnika s kratkim trajanjem bolesti liječenje počinje dozom od 50–100  $\mu\text{g}/\text{dan}$ . Lijek se uzima jednom dnevno, obično ujutro na prazan želudac, najmanje pola sata prije doručka. Nakon mjesec dana potrebno je ponoviti funkcionalne testove štitnjače. Najčešće se daljnja doza prilagođava u korelaciji s koncentracijom TSH.

U starijih bolesnika, osobito onih s bolestima srca, lijek se mora uvoditi pažljivije. Pogoršanje ishemijske miokarda, infarkt i iznenadna smrt moguće su nuspojave nadomjesnog liječenja s  $T_4$ . Liječenje se započinje s 25  $\mu\text{g}/\text{dan}$ , a doza se povećava za 25  $\mu\text{g}$  svakih 4–6 tjedana. Ponekad se uz tiroksin daju  $\beta$ -blokatori.

Liječenje miksedemske kome počinje s parenteralnim davanjem 5–10  $\mu\text{g}$   $T_3$  dva puta dnevno. Smanjena aktivnost nadbubrežne žlijezde koja može nastati, liječi se parenteralnom primjenom hidrokortizona. Potrebno je pratiti tjelesnu temperaturu bolesnika, razinu uree, elektrolita te hematološke parametre. Nažalost, i uz takvu skrb za bolesnika smrtnost je veća od 50%. Najučinkovitije liječenje lokaliziranog miksedema je lokalna primjena kortikosteroida ispod okluzivnog zavoja.

Neželjeni učinci liječenja hormonima štitnjače su simptomi hipertiroidizma: steno-kardija, aritmija, tahikardija, grčevi skeletnih mišića, proljev, povraćanje, nemir, tremor, razdražljivost, nesanica, glavobolja, znojenje, pretjerani gubitak mišićne mase i mišićna slabost (10). Postoje dokazi da  $T_4$  smanjuje gustoću kostiju i povećava rizik razvoja osteoporoze.

Značajne interakcije hormona štitnjače i ostalih lijekova prikazani su u tablici 1. Levotiroksin može smanjiti hipoglikemijski učinak antidijabetika, a pojačati antikoagulativni učinak kumarina (varfarina). Kolestiramin inhibira apsorpciju levotiroksina pa se ta dva lijeka ne smiju uzimati istovremeno. Salicilati, klofibrat, dikumarol i visoke koncentracije furosevida natječu se za vezno mjesto na proteinima plazme pa mogu povećati slobodnu koncentraciju hormona u krvi, a time i djelovanje (11). Željezo(II) sulfat može smanjiti učinak tiroksina stvaranjem kompleksa željeza i tiroksina u probavnom traktu te smanjiti njegovu apsorpciju. Tiroksin i željezo(II) sulfat treba uzimati odvojeno u razmaku najmanje 2 sata. Antikonvulzivi kao što su karbamazepin i fenitoin ubrzavaju metabolizam hormona štitnjače te smanjuju njihovu koncentraciju u serumu. Višak joda najčešće inhibira sintezu i oslobađanje hormona štitnjače, ali može imati i suprotan učinak (7). Heparin sprječava vezanje  $T_4$  za proteine plazme. Sulfoniluree, kao npr. karbutamid, također interferiraju s tiroidnim hormonima. Nadalje, poznato je da glicerol djeluje strumogeno (2).

Tablica 1. Interakcije hormona štitnjače s nekim lijekovima

Lijekovi koji smanjuju apsorpciju $T_4$	Lijekovi koji povećaju koncentraciju TBG-a	Lijekovi koji smanjuju koncentraciju TBG-a	Lijekovi koji povećaju metabolizam $T_3$ i $T_4$
kolestiramin	estrogeni	androgeni	fenobarbiton
aluminijev hidroksid	tamoksifen	anabolički steroidi	fenitoin
željezo(II) sulfat	heroin	glukokortikoidi	rifampicin
	metadon		karbamazepin
	5-fluorouracil		

Pripravci za liječenje bolesti štitnjače ubrajaju se u skupinu H (Sustavni hormonski pripravci, izuzev spolnih hormona). U Hrvatskoj je registriran pripravak levotiroksina dostupan od dva proizvođača, u više dozirnih oblika. Euthyrox<sup>®</sup> (Merck) dolazi u pakiranjima od 100 tableta  $\times$  25, 50, 100 i 150  $\mu$ g, a Letrox (Berlin Chemie) dolazi u pakiranjima od 100 tableta  $\times$  50, 100, 150  $\mu$ g (11).

### Liječenje hipertireoze

Danas su dostupna tri standardna oblika liječenja: antitiroidni lijekovi, operativni zahvat (parcijalna tiroidektomija) i liječenje radioaktivnim jodom.

### Liječenje radioaktivnim jodom

Liječenje radioaktivnim jodom jednostavno je za primjenu i učinkovito. Služi kao alternativa kirurškom odstranjenju žlijezde u rizičnih pacijenata. Proces je mnogo jednostavniji



od operativnog zahvata, a izbjegnute su poslijekirurške komplikacije kao što je hipoparatiroidizam (2).

Od izotopa joda najčešće se rabe  $^{131}\text{I}$  i  $^{125}\text{I}$ . Izotop  $^{131}\text{I}$  ulazi u štitnjaču i ugrađuje se u tireoglobulin kao i stabilni izotop joda. Radioaktivni jod emitira  $\gamma$ -zrake i  $\beta$ -čestice koje imaju kratak doseg i citotoksičan učinak ograničen na stanice tiroidnih folikula.  $^{131}\text{I}$  ima vrijeme poluživota osam dana, a nakon dva mjeseca njegova radioaktivnost prestaje. Radioaktivni jod primjenjuje se peroralno, kao jednokratna doza, a citotoksični učinak može se uočiti tek za 1–2 mjeseca. Nakon terapije radioaktivnim izotopom joda često se javlja hipotireoza, a moguće su i kromosomske aberacije (3). Radioaktivni jod kontraindiciran je u djece, trudnica i dojilja.

Izotopi joda mogu se rabiti za testiranje funkcije štitnjače. Odgovarajuća doza izotopa primjeni se peroralno ili intravenski, a akumulirana količina u štitnjači mjeri se gama-scintilacijskim brojačem postavljenim na žlijezdu.

U pacijenata s tiroidnim karcinomom skenira se cijeli organizam na radioaktivni izotop joda i određuje se serumski tireoglobulin. Za provođenja tih testova potrebno je stanje hipotireoze što je za pacijenta vrlo neugodno (mora prestati uzimati tiroksin nekoliko tjedana prije skeniranja). Osim toga, oko 25% pacijenata razvija antitijela protiv tireoglobulina, što čini radioimunoesej nekorisnim. Danas je odobrena primjena rekombinantnog ljudskog tireotropina, tirogena, proizvedenog genetskim inženjstvom. Tirogen povišuje razinu TSH u krvnoj plazmi, stimulira nakupljanje radioaktivnog izotopa joda u potencijalnim metastazama pa prije skeniranja nije potrebno ukinuti terapiju tiroksinom, čime se izbjegavaju komplikacije vezane uz hipotireozu (2).

### *Tiroidektomija*

Kirurški zahvat primjenjuje se kod jake tireotoksikoze ili ako postoji mehanički problem zbog pritiska na larinks. Prije kirurškog liječenja potrebno je postići homeostatsku ravnotežu tiroidnih hormona kombinacijom antitiroidnih lijekova,  $\beta$ -blokatora i joda (7).

Otopina joda u kalijevom jodidu (Lugolova otopina) ima sposobnost prolazne inhibicije pohrane joda te smanjuje vaskularizaciju žlijezde. Jod se prevodi *in vivo* u jodid koji privremeno inhibira oslobađanje tiroidnih hormona. Tijekom 10–14 dana primjene postiže se znatno smanjenje vaskularizacije žlijezde, a ona postaje mala i čvrsta (3). Nuspojava primjene joda su alergijska reakcija i simptomi poput prehlade. U bolesnika osjetljivih na jodide rabi se litij pri čemu je potrebno pratiti razinu litija da se izbjegne toksičnost. Litij se unosi u štitnjaču aktivnim transportom te inhibira adenil-ciklazu koja stvara cAMP (2).

$\beta$ -Blokatori se trebaju dozirati tako da se frekvencija srca smanji ispod 80 otkucaja u minuti. Neprikladno liječenje prije operacije može dovesti do tiroidne oluje unutar jednog do dva dana poslije operacije koju karakterizira brza frekvencija pulsa, dehidracija, atrijska fibrilacija i zatajenje srca. Nakon operacije može doći do razvoja hipoparatiroidizma zbog poremećaja u krvnoj opskrbi paratiroidnih žlijezda ili njihova nehotičnog odstranjenja tijekom operacije (7).

### Antitiroidni lijekovi

Najvažniji antitiroidni lijekovi su ptero- ili šesteročlane cikličke tiouree (2). U terapiji se koriste tiamazol (metimazol), karbimazol i propiltiouracil (slika 3). Djeluju tako da smanjuju biosintezu tiroidnih hormona i uzrokuju postupno smanjivanje simptoma tireotoksikoze. Tiouree su TPO inhibitori: inhibiraju oksidacijske reakcije katalizirane tiroperoksidazom i time sprječavaju jodiranje tirozilnih ostataka u tireoglobulinu.

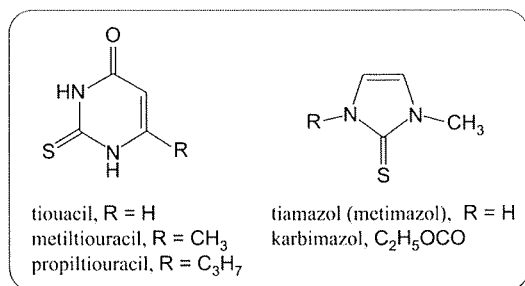
Smatra se da se tiouree oksidiraju u disulfidne dimere. Oksidacija lijeka je preferirana reakcija: dok ima dovoljno prisutnog lijeka hipojoditi se preusmjeravaju iz jodiranja tirozila u oksidaciju lijeka. Pri visokim koncentracijama lijeka tiouree su samo djelomično oksidirane i kao takve se kovalentno vežu za prostetičku hem skupinu peroksidaze te sprječavaju stvaranje vodikova peroksida.

Tiouree inhibiraju spajanje DIT i MIT na ostatke tireoglobulina te smanjuju sintezu  $T_3$  i  $T_4$ . Vežanjem tiourea na globulin dolazi do promjene konformacije tireoglobulina. Ti lijekovi nemaju utjecaja na jodidnu pumpu i na sekreciju tiroidnih hormona. Osim navedenog, propiltiouracil smanjuje i periferno dejodiranje  $T_4$  u  $T_3$ . Unos tih lijekova u tiroidnu žlijezdu stimulira TSH, a inhibiraju jodidi (2).

Tiamazol i propiltiouracil prolaze placentu te mogu uzrokovati ozbiljna oštećenja fetusa (hipotireoza, gušavost). Pojavljuju se i u majčinom mlijeku. Taj učinak je manje izražen kod propiltiouracila zbog jačeg vezanja za proteine plazme. Metaboliti tih lijekova izlučuju se urinom i ne nakupljaju se u štitnjači (3).

Nuspojave tiourea su dijareja, povraćanje, žutica, kožni osip, bol u zglobovima, a s vremenom se može razviti agranulocitoza te leukopenija. Pacijenta treba upozoriti da se uz pojavu simptoma kao što su grlobolja ili vrućica u trajanju više od tjedan dana obavezno javi liječniku. Liječenje antitiroidnim hormonima optimalno traje 6–24 mjeseca (7).

Simptomi tireotoksikoze često su slični simptomima koji se javljaju u pretjeranoj adrenergičkoj stimulaciji. Za smanjenje simptoma kao što su tahikardija, aritmija, tremor i agitacija koriste se antagonisti  $\beta$ -adrenoreceptora, npr. propranolol. Indicirani su u pripremi za kirurški zahvat i inicijalni tretman većine hipertiroidnih bolesnika. Također je dokazano da je u pacijenata na terapiji propranololom smanjen udio  $T_3$  u plazmi zbog blokiranja perifernog dejodiranja. Najčešće se primjenjuju u dozi 20–40 mg, dva do četiri puta na dan, a njihova dugotrajna primjena se ne preporučuje (7).



Slika 3. Tireostatici – derivati tiouree

6-Alkil tiouracili imaju maksimalno antitiroidno djelovanje ako je kao alkil vezan propilni ostatak. 6-Metiltiouracil pokazuje samo 10% aktivnosti propiltiouracila. U liječenju tiroidne oluje, kada je potrebno brzo liječenje, kao lijek izbora daje se propiltiouracil koji dodatno inhibira enzim 5'-dejodinazu te smanjuje pretvorbu  $T_4$  u  $T_3$ . Jednokratna doza od 300 mg može gotovo u potpunosti inhibirati periferno stvaranje  $T_3$ .

Brojne studije koje su ispitivale odnos biološke aktivnosti i strukture utvrdile su da je za djelovanje važna C2 tioketo/tioenolna skupina i nesupstituirani atom dušika. Inhibicijsko djelovanje dodatno pojačavaju keto skupina na C4 i alkilna skupina na C6.

Tiamazol ima veću sposobnost inhibicije tiroperoksidaze i dulje djelovanje u odnosu na propiltiouracil, ali nema sposobnost inhibicije perifernog dejodiranja  $T^4$ . Smatra se da je za to odgovorna metilna skupina vezana na N1. Karbimazol je prolijek metimizola (2).

Za terapiju hipertireoze u Hrvatskoj je registriran propiltiouracil iz skupine tiouracila i tiamazol iz skupine imidazola. Propiltiouracil proizvodi Alkaloid pod zaštićenim nazivom Propiltiouracil<sup>®</sup>, u pakiranjima 20 tableta  $\times$  50 mg. Athyrazol (Jadran galenski laboratorij) koji sadrži tiamazol, dolazi u pakiranju 30 tableta  $\times$  10 mg (11).

#### *Ostale tvari koje utječu na tiroidnu funkciju*

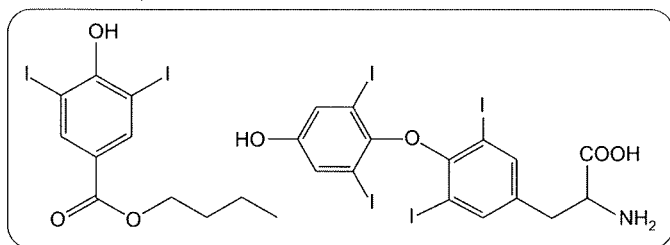
Sposobnost unosa velikih aniona u štitnjaču pomoću jodidne pumpe u linearnoj je ovisnosti s njihovom molarnom masom. Veći ioni kao što su perklorati i pertehnetati imaju veći afinitet za pumpu. Za razliku od joda i tiocijanata, perklorati i pertehnetati se ne podvrgavaju intratiroidnom metabolizmu. Zbog toga je upravo pertehnetat postao često upotrebljavan radioizotop u proučavanju tiroidnog hvatanja iona i snimanja štitnjače (izotop  $^{99m}\text{Tc}$ ).

Perklorati kompetitivno inhibiraju hvatanje joda te se koriste u terapiji i u dijagnostici. Perklorati su dugo vremena rabljeni u liječenju tireotoksikoze te za pripremu pacijenta prije operacije. U SAD liječenje perkloratom drastično se smanjilo nakon što je uočena povezanost aplastične anemije i bubrenjih oštećenja s njihovom primjenom. U dijagnozi se perklorati koriste za procjenu intratiroidne organifikacije. Primjenom perklorata nakon doze radioaktivnog joda, perklorati uklanjaju anorganski intratiroidni jod, ali nemaju utjecaja na kovalentno vezani jod. Pri neadekvatnoj organifikaciji primjenom perklorata dolazi do naglog smanjivanja intratiroidnog radioaktivnog joda (2).

## ANALOZI TIROIDNIH HORMONA

Istraživanja analoga tiroidnih hormona započela su težnjom da se utvrdi odnos između strukture hormona štitnjače i njihovog biološkog djelovanja te da se na temelju toga razviju njihovi agonisti i antagonisti. Naime, inhibitori tiroperoksidaze (TPO inhibitori) ne mogu utjecati na velike količine hormona štitnjače pohranjene u žlijezdi te općenito djeluju s odgodom. Prvi inhibitori periferne dejodinaze bili su butil-3,5-dijod-4-hidroksi-benzoat i nešto manje djelotvorniji 2',6'-dijodtironin (slika 4).

Biološke metode ispitivanja tiroidnog djelovanja uključuju mjerenje potrošnje kisika *in vivo*, mjerenje aktivnosti lipogenih enzima jetre, utjecaj na gušu pokusnih životinja,

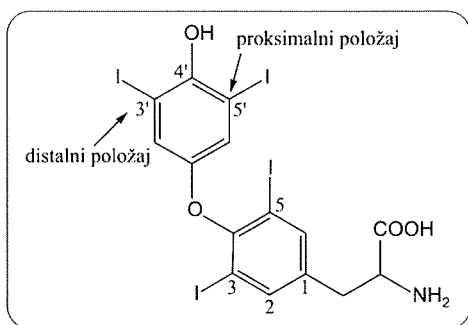


Slika 4. Butil-3,5-dijod-4-hidroksibenzoat i 2',6'-dijodtironin

učinak na metamorfozu vodozemaca te vezanje na receptore u jezgri. Mjerenje potrošnje kisika eksperimentalnih životinja vrši se u kalibriranim metaboličkim kavezima koji su spojeni na analizator kisika. Istraživanja *in vitro* uključuju spektrofotometrijska određivanja aktivnosti  $\alpha$ -glicerolfosfat-dehidrogenaze i malat-dehidrogenaze iz jetre štakora te određivanje unosa kisika u mitohondrijima (2).

### SAR tiroidnih analoga

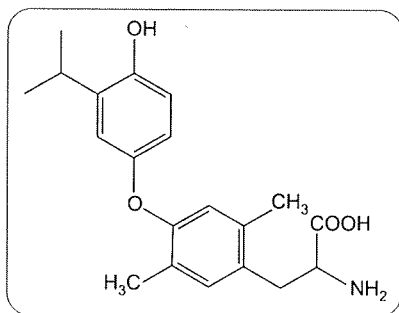
U istraživanju analoga provedene su strukturne promjene na postranom lancu alanina, 3 i 5 položaju unutarnjeg prstena, na prenosnici između dva prstena, 3' i 5' položaju vanjskog prstena te fenolnoj hidroksilnoj skupini u položaju 4'. Samo spojevi s prikladno supstituiranom fenil-x-fenil jezgrom pokazali su značajno tiroidno djelovanje. Spojevi sa samo jednim prstenom, kao što su DIT i različiti alifatski i aliciklički eterski derivati, neučinkoviti su.

Slika 5. Dijelovi strukture T<sub>4</sub> odgovorni za djelovanje

Hormoni štitnjače sintetiziraju se iz L-tirozina te posjeduju ostatak alanina. L-izomeri T<sub>3</sub> i T<sub>4</sub> su aktivniji od D-izomera. Aktivnost je najveća ako se alaninski ostatak zamijeni ostatkom octene kiseline. Analizi koji sadrže etilamin su manje aktivni od analoga koji sadrže odgovarajuće karboksilne kiseline. Izomeri u kojima je postrani lanac u položaju 2 su neaktivni, što upućuje na važnost vezanja postranog lanca na položaju 1. Dijelovi strukture T<sub>4</sub> bitni za djelovanje označeni su na slici 5.

Prsten vezan za alaninski lanac zove se unutarnji prsten ili  $\alpha$ -prsten, a na njemu su u položaju 3 i 5 vezani atomi joda u  $T_3$  i  $T_4$ . Uklanjanje oba joda iz prstena dovodi do gubitka djelovanja. Sintezom strukturnih analoga koji u odgovarajućim položajima umjesto atoma joda sadržavaju brom dokazano je da jod ne igra jedinstvenu ulogu u tiroidnom djelovanju. Postoje i strukturni analozi koji su zadržali tiroidno djelovanje, a uopće ne sadrže halogen.

Za razliku od  $T_3$ , strukturni analog 3'-izopropil-3,6-dimetil-L-tironin prolazi kroz placentu i ispoljava tiroidno djelovanje u fetusu nakon peroralne primjene lijeka u majke (slika 6). Zbog toga bi se mogao rabiti u liječenju nedostatka tiroidnih hormona u fetusu, ali i za razvoj pluća poticanjem sinteze surfaktanta (fosfolipid važan za funkciju pluća djeteta). Supstitucija duljim i nesimetričnim skupinama kao što su izopropil ili *s*-butil na položajima 3 i 5 ima za posljedicu gubitak djelovanja, što ukazuje na potrebu supstitucije simetričnim, lipofilnim skupinama koje ne prekoračuju veličinu joda.



Slika 6. 3'-Izopropil-3,6-dimetil-L-tironin

Prilikom istraživanja sintetizirano je nekoliko analoga u kojima je kisik u eterskom mostu izostavljen ili zamijenjen drugim atomima. Linearni bifenilni analozi  $T_4$  bez atoma kisika u prenosnici nemaju tiroidno djelovanje. Ako se atom kisika zamijeni sumporom ili metilenskom skupinom, djelovanje se zadržava. To upućuje na važnost trodimenzionalne strukture analoga te njegovo vezanje za receptor.

Fenolni, vanjski ili  $\beta$ -prsten važan je za hormonsko djelovanje. Promjene na 3' ili 3', 5' položajima jako utječu na biološko djelovanje i vezanje za receptore. Tako nesupstituirani prsteni pokazuju izričito slabo djelovanje, a ako je na položaju 3' vezana nitro ili hidrok-silna skupina djelovanje se smanjuje.

Uvođenjem halogena ili nepolarnih alkilnih skupina na položaju 3' aktivnost se povećava. Povećanje aktivnosti proporcionalno je lipofilnosti supstituenta, npr.  $F < Cl < Br < I$  i  $CH_3 < CH_2CH_3 < CH(CH_3)_2$ . 3'-Izopropil je najpotentniji poznati analog  $T_3$ , a biološka aktivnost mu je 1,4 djelovanja  $T_3$ . *N*-propiltironin posjeduje četvrtinu biološkog djelovanja  $T_3$ . Dodatkom supstituenta s duljim i voluminoznijim lancem djelovanje se smanjuje.

Djelovanje spoja s jednim halogenim elementom u položaju 3' jače je nego djelovanje spoja s dva halogena u položaju 3' i 5'. Općenito gledano, sekundarni supstituent na 5' smanjuje aktivnost proporcionalno svojoj veličini.

Slabo ionizirana fenolna skupina u položaju 4' važna je za postizanje optimalnog hormonskog djelovanja. Zamjena hidroksilne s amino skupinom ima za posljedicu smanjenje djelovanja, vjerojatno zbog manje sposobnosti stvaranja vodikovih veza u molekuli. Nesupstituirani analozi imaju djelovanje, jer se u organizmu hidroksiliraju u položaju 4'. Djelovanje 4'-metilnog etera objašnjava se metaboličkim cijepanjem eterske veze i stvaranjem aktivnog 4'-hidroksi analoga. Uvođenje supstituenata koji ne mogu imitirati funkcionalnu ulogu hidroksilne skupine (npr. metilna skupina) i onih koji se ne mogu metabolički konvertirati u funkcionalni oblik na 4' položaju dovodi do kompletnog gubitka djelovanja.

$pK_a$  fenolne skupine u položaju 4' je 6,7 za  $T_4$  (pri  $pH = 7,4$  ionizira 90%), a za  $T_3$  8,5 (10% ionizira). Zbog veće kiselosti  $T_4$  se jače veže za proteine plazme i ima dulje vrijeme poluživota u plazmi.

Upotrebom molekulskih modela utvrđeno je da je okomita orijentacija aromatskih prstena preferirana kako bi se smanjile interakcije velikih atoma joda na unutarnjem prstenu s vodicima na položaju 2' i 6' vanjskoga prstena. U takvoj orijentaciji položaji 3' i 5' nisu konformacijski ekvivalentni, a 3'-jod u  $T_3$  može biti orijentiran distalno ili proksimalno u odnosu na postrani alifatski lanac. Istraživanja su pokazala da je za djelovanje preferirana distalna 3'-supstitucija, ali ne i proksimalna 5'-supstitucija.

## Thyroid function and thyroid drugs

by M. Modrić, I. Perković i B. Zorc

### A b s t r a c t

The thyroid gland is a highly vascular, big and flat gland at the upper portion of the trachea, just below the larynx. The gland is the source of two hormones, thyroxine ( $T_4$ ) and triiodothyronine ( $T_3$ ), vital for normal growth and development. Both hormones control essential functions, such as energy metabolism and protein synthesis.

Diseases involving the thyroid gland are hypothyroidism (goiter, Hashimoto's disease, cretinism, myxedema), hyperthyroidism (Graves' disease, thyrotoxicosis, thyroid storm) and thyroid cancer. Presently available drugs, other compounds affecting thyroid function, and current approaches in the search for new drugs are presented in this paper within the context of thyroid biochemistry and physiology.

## Literatura – References

1. P. Keros, M. Pečina, M. Ivančić-Košuta, Temelji anatomije čovjeka, Naprijed, Zagreb 1999, 93–95.
2. R. Banijamali, Thyroid Function and Thyroid Drugs, in L. T. Lemke, D. A. Williams (Eds.), Foye's Principles of Medicinal Chemistry, 6th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2008, 913–934.
3. H. P. Rang, M. M. Dale, J. M. Ritter, P. K. Moore, Štitna žlijezda, u Farmakologija 6. izdanje, Golden marketing – Tehnička knjiga, Zagreb 2006, 421–428.
4. A. C. Guyton, J. E. Hall, Medicinska fiziologija, Medicinska naklada, Zagreb 2003, 858–868.
5. J. Žmire, M. Solter, Štitnjača, u B. Vrhovac, I. Francetić, B. Jakšić, B. Vucelić, Interna Medicina, Naklada Ljevak, Zagreb 2003, 1239–1253.
6. S. Gamulin, M. Marušić, Z. Kovač, Patofiziologija, Medicinska naklada Zagreb 2005, 344–349.
7. J. A. Cantrill, Poremećaji tiroidne žlijezde i paratiroidnih žlijezda, u Walker, Edwards (ur.), Klinička farmacija i terapija, Školska knjiga, Zagreb 2004, 615–624.
8. Wikipedia, the free encyclopedia, <http://www.wikipedia.org>, datum pristupa 8.1.2009.
9. V. Božikov, Patofiziologija žlijezda s unutarnjim izlučivanjem, u M. Kujundžić i suradnici, Klinička patofiziologija, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Zagreb 2003, 265–277.
10. Vrhovac i suradnici, Farmakoterapijski priručnik, 5. izdanje, Medicinska naklada, Zagreb 2007, 317–319.
11. L. Bencarić, Registar lijekova u Hrvatskoj, Udruga poslodavaca u zdravstvu, Zagreb 2008, 26, 142, 197, 313.

Primljeno 10. ožujka 2009.