

갑상선과 항갑상선 약제
(Thyroid and antithyroid drugs)

치료법 개요

갑상선 기능 저하증

- 하시모토병 (만성 림프구성 갑상선염), 수술적 제거;
- Thyroxine (T4), triiodothyronine (T3)

갑상선 기능 항진증

- 그레이브스 병, 중독성 결절성 갑상선종
- 항갑상선 물질, 방사성아이오딘, 수술, 글루코코르티코이드

생합성 갑상선 호르몬

T4(tetra-iodinated tyrosine molecules)

-thyroid gland로부터 생합성

T3(tri-iodinated tyrosine molecules)

-말초조직 또는 갑상선으로부터 작은 부분에 의한 생성

- 1) 순환하는 동안 Take up된 iodide의 sodium/iodide symporter (it also present glands, breast and stomach)-pertechnetate와 perchlorate는 iodide transport를 경쟁력있게 억제가능 함.
- 2) Apical membrane (pendrin)에서 anion transporter 에 의한 follicular lumen의 Transport
- 3) Thyroperoxidase, H₂O₂, two NADPH oxidases와 관련된 매커니즘에 의한 산화.
- 4) 요오드화물의 생성된 갑상선 호르몬 전구체 (MIT와 DIT)-유기화 단계.
- 5) fig. 37-3에 Coupling이 설명되어 있음.
- 6) Iodinated thyroglobulin는 endocytosis와 분비된 T3와 T4의 단백질 분해에 의해, follicular cells 안으로 taken back 됨. MIT와 DIT는 deiodinated와 분비된 iodide는 다시 이용하여 분비됨.

생합성 갑상선 호르몬 (*conti*)

몇몇 매커니즘은 iodide 항상성을 지속하고, 호르몬 과잉생산을 예방함.
(iodide 고농도의 경우)

- 1) organification과 coupling의 shut down, 억제 반응 (Wolff-Chaikoff 효과)
- 2) iodide 수준 증가에 대한 반응에서 계속적인 iodide 증가, Wolff-Chaikoff 효과 감소와 sodium/iodide symporter.
- 3) 갑상선의 Wolff-Chaikoff 효과와 끊임없는 고농도의 iodine는 갑상선종 또는 갑상선 기능 저하증에서 벗어날 수 없음.

TRH (thyrotropin-releasing hormone; hypothalamus)-TSH (thyroid stimulating hormone; pituitary gland)- 갑상선 호르몬의 조절

갑상선 호르몬 수용체

-두가지 유전자가 갑상선 호르몬 수용체에 encode 되어있음.

TR α 2는 호르몬에 결합하지 않으나, DNA에서 갑상선 호르몬 반응 요소로 결합함.

TR α 2은 고농도로 expressed 됨 → 갑상선 호르몬의 조직의 감도를 감소할 수 있음.

항 갑상선 기능 항진증 약제

약물은 갑상선 호르몬의 생산을 억제함.

Perchlorate-case of aplastic anemia have limited its usefulness
Propylthiouracil (PTU) – also inhibits deiodination of T4 to T3

갑상선 호르몬의 활성화에 영향을 미치는 약제

1) β -adrenergic 수용체 통제 약물

갑상선 호르몬이 관련된 경로

-catecholamine, cyclic AMP 경로

- β -adrenergic 수용체의 농도, G-protein subunits의 발현, adenylyl cyclases 또는 phosphodiesterases의 활성화

2) Glucocorticoids

-몇몇 갑상선 기능 항진증의 급성 이론

-갑상선 기능 항진증에서 Delta-4 steroid reductase 활성화에 의한 Cortisol 저하

-Deiodinases 억제, T4 to T3의 이화작용 감소

-해열제 효과

3) Iopanoic acid

-iodine-rich 구강 약물

약물동태학 (*conti*)

1) 갑상선 호르몬

a) 혈액에서 갑상선 호르몬에 결합하는 단백질

-Thyroxine-binding globulin (TBG)-70%

-Transthyretin (thyroxine-binding prealbumin or TBPA)-15%

-Albumin-낮은 친밀감, 그러나 massive binding capacity-10%

b) 갑상선 호르몬의 결합을 억제시키는 몇몇 약물들

-Salsalate, salicylate, phenytoin

c) Acute illness-TBG, TBPA ↓

Estrogen-hepatic production of TBG ↑, androgen-TBG ↓

d) T4 → T3 (활성 형태) or rT3 (비활성 형태) :deiodination

rT3 is metabolized faster because it is more susceptible to sulfate conjugation

e) T3와 T4의 아미노산의 alanine side chain → thyroacetic acids (TRIAC and TETRAC)

f) 세레늄 의존 효소 (Iodothyronine deiodinases)

-Deiodinase (DIO1) : remove iodide from both rings (간, 신장, 갑상선),
갑상선 기능 항진증 → DIO1의 전사 증가

-DIO2 : 선택적인 deiodinates the outer ring (brown 지방, 심장, 골격근, 뇌하수체,
송과샘), converting T4 to T3, 갑상선 기능 항진증 → DIO2의 전사 증가

-DIO3 : 선택적인 deiodinates the inner ring (뇌, 태아의 간, 태반), T4, T3
갑상선 기능 항진증 비활성화 → DIO3의 전사 증가

g) 갑상선 호르몬의 대사에 영향을 미치는 많은 요소들

-식이요법, non-thyroidal illness, amiodarone

2) Iodide

a) Iodine의 하루 섭취량 : 150 ug

b) Iodine 많은 용량 : 갑상선 기능 항진증의 악화 및 유발, 갑상선종의 생성

c) Lugol's solution : 호르몬 분비 억제 수술 전 치료

3) Thioureylenes

- a. GI tract에서의 흡수력
- b. PTU의 80%는 plasma protein에 결합됨 (half time-1 to 2 hours)
- c. 8 hours마다 복용

4) Methimazole

A. 하루 한번 복용

임상적 반응 관련 활성의 관련 매커니즘

1) 갑상선 기능 항진증

Thioureylene- initial 치료

Radioiodine, 수술 또는 thioureylene drugs-long term therapy의 지속적인 치료

2) 갑상선 기능 저하증

Levothyroxine (T4)- 대부분 일반적으로 hormone preparation에 사용됨

Liothyronine (T3), T4 plus T3의 복합, 갑상선 추출