

# Treatment of thyrotoxicosis

## Lecture 2

**Prof. Ahmed Shaaban**  
Professor of Pharmacology &  
Senior Consultant of Endocrinology

1. **Thiamides (thioamides, thiourea)** → أكثر منه اسم بين نفس الـ دواء
- major important group.
  - use in long term therapy.

Stimulatory antibodies → سواء كانت

TGI, TSI ∈ يثبي الـ داء هون علاج اطرض من اصابه  
→ inhibit the cause of thyrotoxicosis.

خطوات 12 cycle  
2<sup>nd</sup> → oxidation.  
3<sup>rd</sup> → iodination.  
4<sup>th</sup> → coupling

## TREATMENT OF THYROTOXICOSIS

### 1. Thiamides (thioamides, thiourea)

Thyroperoxidase inhibition <sup>drug</sup> لـ انزيم  
I2 cycle يوضع في خطوة 2, 3, 4 من

#### Mechanism

1. Competitive inhibition of thyroperoxidase (by Cu chelation) causing inhibition of the 2<sup>nd</sup>, 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> steps of iodine cycle.

inhibition عن طريقه  
Cu chelation  
Cu بيطر available for Thyroperoxidase activation

2. ↓ TRAbs (TSH RAb); TSI & TGI → immunosuppression.

#### Uses

فتتوقف عن خطوات 2, 3, 4 من cycle وحين انتاج TH

1. Hyperthyroidism (Graves disease and toxic nodular goiter) for 1-2 years. In 50% of cases relapse occurs after years and requires continued treatment.

relapse ← لانهم يحصلون عليه لمدة سنة او سنتين لانها autoimmune disease  
لكن المرض يمكن تخفيف حالاته بعد شهر  
لكن لازم نضع مستعدين في علاج حتى ما يعيد  
1) 2) 3) بتقل 1, 2, 3

2. Before subtotal thyroidectomy by 1-2 months to ↓ T4 synthesis.

USES

→ diffuse enlargement of gland.

① Hyperthyroidism

- graves disease (diffuse toxic goiter).
- toxic nodular goiter.

← toxic معناها sever hyperthyroidism وبتطرحه دوا Thyroid hormone يعقل

فيكونه في nodules في ار Thyroid gland  
لانه لو في single nodule في gland هادي بتخوف اكثر لانها ممكن تتحول

في Cancer

② Before subtotal thyroidectomy by 1-2 months to ↓T4 synthesis

← قبل ما يمين الجراح العملية للمريض وينزل جزد منه ار gland لازم نعطيه  
المريض هنا ردها لمدة شهر او شهرين (ليس لسنة او سنتين) لانه هيج صرح  
بينا نخاف المريض بالعملية ، واما ما يتفع الجراح يستعمل gland وهو  
enlarged ، hyperfunction فيها vascularity و vascularity لانه ممكن  
يحدث bleeding و ما يعرف يتحكم في العملية كويس .

← الجراح لا ينزل ار gland كاملة حتى ما يحدث hyperthyro ، لازم يكونه  
دكتور شاطر ويعرف كم بدو يقيل منها ، لانه لو زال جزد بسيط  
ممكن يحدث recurrence ولو شان جزد كبير يحدث hyper ، طب لو لوكتور  
ما عنده خبرة وصغار يقيل كثير ولا شوي ، شوي عمل ؟  
ينزل جزد كبير منها لانه لو حدث hyper وهي اصلك بتحدث في أغلب الحالات  
بيكونه علاجها replacement therapy حكينا عنها في الكماضرة الادي .

لكن لو زال جزد بسيط منها حدث relapse ، لازم نعمل عليه ثانية وبتكونه اصعب  
من الادي لانه بيكونه حدث scar ، fibrosis مكان الجرح يعني مع ار gland  
وبصير bleeding و ...

2

dose dependent  
patient dependent

لا يكون عند كل  
اناس حساسية  
patient dependent

only dose dependent  
Thyroid

### Adverse effects (AE)

formation of immune complexes

في اطل سمية

## Dose & pt. - dependent. Serum sickness manifestations (1-7).

\* in bone marrow

1. Agranulocytosis : most dangerous . More in older pts., higher doses, usually within 1st 3 months ttt onset.

Sudden onset. Sore throat, fever, malaise, manifestations of inflammation, → CBC (↓ neutrophils). May be rapidly fatal.

Stopping ... resolves within a week.

يمكن نقل  
عدن 1000

أدول ما نشوف ههنا  
الأمراض عند المريض

ttt by broad spectrum bactericidal antimicrobials & granulocyte colony - stimulating factors.

لأننا نخاف من  
\* نديبكت النقصان

الشدة للخلايا neutrophils  
المريض يكون عرضة لأي التهاب

No switching to another thionamide (50% cross sensitivity).

تصده نجد من المجموعة  
كلها ونشوف دوا ثاني  
غيره .

لأن دوا من نفس  
المجموعة

يمكن شوية برد يصيب  
تعمل عنده pneumonia

وعموم المريض بسببها  
لأنه ما عنده  
defense neutrophils

Adverse effects:

① Agranulocytosis

- most dangerous, + in older pts. not more common.
- depend on patient as immune complexes in the bone marrow lead to destruction of bone marrow and decrease formation of leukocyte which called agranulocytosis.
- فائياً بياً بأد ثلات شهر واحتمالية حدوثه بعد هاء اطرة بتصير أقل . فلو المرضين قعد ثلات أشهر واحداث عنده
- عدد ال reaction يحدي دهاج يصيبه بعدين .

!؟ Bacteriostatices → stop growth and multiplication so it depends on defense mechanism and immune system to fight

Bactericidal → Killing of Bacteria. شوالفرقة بين

↓ numbers of neutrophils

immune system ناقص بسبب Bactericidal المرضين

في اخلاصة انا المرضين جهاز المناعة صا عنده ضعيف كثير . فانا بغطيه Bactericidal Antimicrobials تقبل ابيكربا وترتجنا ونقلنا منها .

granulocyte colony stimulating factor

بغطي المرضين أيضاً granulocyte colony stimulating factor حتى تكونه neutrophils عند المرضين

وتدعم جهاز المناعة عنده ، طبعا هاي GCSF تبكونه فائياً + بغطيها المرضين IV

\* in skin

2. Skin rash

most common

\* in liver

3. Hepatotoxicity: Severe hepatocellular by propyl thiouracil. May be fatal. Carbimazole may cause cholestatic jaundice.

\* heat regulating center

4. Fever.

\* in GIT

5. Nausea and vomiting.

\* in lymph nodes

6. Lymphadenopathy. => enlarged lymph nodes as to immune complex

\* in joints

7. Joint pain.

not common used as it may be fatal

آثار خطيرة لأنه مدمر لها hepatocellular destruction

\* ليس مهم نعرف AE؟ لأنه صاي (الدرعي) بتعطيلها المريض عدة سنين طويلة..

⑧ مثل TH ، تيريه TSH له بسبب negative feedback يزيد حجم الغدة gland

8. Goiter : ↓T4 & T3 → ↑TSH.

9. Fetal goiter: They cross placenta to fetus causing suppression of thyroid gland, increasing THS → enlarged fetal thyroid → obstruction of delivery.

10. Excretion in milk.

⑨ زي ما حدث عند الام يحدث عند fetus لأن هذا الدواء يدخل ال placenta ، يصير عنده نفس رقم ⑧

Switching from one preparation to the other → similar in 50% of cases.

\* بنعني switching للدوا ريشاني اذا كانت الاعراض الجانبية حفيظة ، أما اذا خطيرة ما يصير أجرب مع المريض قدام زي نقطة الودي (agranulocytosis) لأنه فعده احتمال 50% أنه يعقدل دار 50% الباقية احتمال فضل عنده الاعراض الجانبية .

لم يعني الاعراض الجانبية بتكون عند 50% منه اكلان حتى بعد ما نعمل switching

⑧ Carbimazole يقلل size gland ، مع انه حكيما انو حنا للدوا يعني Goiter

يعني المفروض يزيد حجم gland ، طب ما شو تفسير حنا بكلام ؟!

القائمة الاساسية انو هذا الدواء يعمل immunosuppression for growth gland يعني يقلل حجمها عشانه هويت بنفس خدمته

في علاج ، لكننا في بعض الاحالات ممكن يصير عند المريض العكس ويزيد حجم gland (goiter) عشانه هويت حكيما انو Patient dependant لأنه ما يتحدث عند كل المرضى .



3

يتحول في الجسم  
\* Carbimazole → methimazole  
لأنه بعضنا اشتراكاً تعتمد صنادق الاسم  
يعني الاختلاف الاسم نفس الشيء

## Preparations

less toxic → more common used.  
1. Carbimazole or (also →) methimazole. Potent, delayed onset (4-6 weeks after T4 depletion) & long duration

أدوية  
Thyroid  
تكون  
delayed.

شركة  
مع  
الهورن

Used in thyrotoxicosis. Tablets 5 mg, initial dose in severe cases 30-60mg /day (6-12 tablets) in divided doses for 6 weeks till reaching euthyroid state, then 1-2 years titration regimen with maintenance dose 5 -15 mg /day.

يمكن  
ال  
accumulation  
فلازم  
ننتبه

2. Propyl thiouracil or methyl thiouracil. The dose is 10 times that of carbimazole with rapid onset. More toxic.

يعني عشر أضعاف  
الجرعة الأولى  
on liver

It inhibits T4 to T3 conversion (used in thyrotoxic crisis). 50 mg (300 - 600 mg)

It crosses placenta less than carbimazole due to more plasma protein binding (used in pregnancy in smallest dose possible).

**preparations for Carbimazole** ← **initial dose** تقريباً **5mg** بكن قرص بكن المريض  
 لازم يوخذ (6-12) قرص في اليوم يعني  
**Large dose** = (6x5mg - 12x5mg) وهاي تعتبر  
 يوخذها المريض لمدة **6 weeks** والكفرض بعدها يتفتت اكله  
 طب حين نوتف علاج ؟ طريقتاً كا ، لانه ممكن يحدث relapse  
 حثانه حين ينحطري المريض بعد **6 weeks** جريه خفيفة **5-15mg**  
 في اليوم يعني تقريباً 3 اقراص لمدة **سنة** او سنتين  
**maintenance dose** وهاي بنسجها

طريقتاً في مرض ما يلتزموا بهاي او doses عثانه حين  
 ما يتحسنوا

**acute severe attack** ← **Thyrotoxic crisis**  
**Thyrotoxicosis** هاي اكله بنستخدم **propylthiouracil**

لانا **acute** وهو **rapid onset action** ، هو اول استخدام لها بعد  
 الاستخدام الثاني ← هو لكثرة اكله لانه  
 بقدر يهدى **placenta** لانه عنده **more plasma protein binding**

طريقتاً بتكونه **small dose**



الخاصة

\* الوضع الطبيعي الخطوة الخامسة

يعرنيها

TSH stimulate protease enzyme to release T4.

\* هذا الدواء يعمل inhibition

لصاي الخطوة يعني T4 ما يصير release

- 2nd line tht & thyrotoxicosis
- act on 5th step in I2 cycle (خطوة release).

### Iodides. 2°

### Mechanism

و يبطل يبيجيب

لد TSH و صاني انراز TH و يصير وجوس في acini

They antagonize TSH action on protease enzyme, decreasing release of T4 causing ↑ colloid in acini → compression →

↓ size and vascularity of the gland.

\* لكن T4 ما يصير وجوس في acini للاب

↳ constipating action mean accumulation of T4 in acini

### Uses for short term

يطلع passively مع circulation

من لثيرويد gland و صانه صيد صيانه

1. Before thyroidectomy by 1-2 weeks to ↓ size & vascularity of thyroid gland. ⇒ مابنفع نعطيه chronicly

2. Thyrotoxic crisis. Short action. لانه فقط او short action.

iodides \* كمنح صفعول أدوية  
 في (2), (3) زو يمكن به يعص  
 لها delay

iodides (4) بعض allergy و يمكن يوص  
 gland في الجسم + iodism يعني  
 chronic toxicity

passively

## Disadvantages & precautions

1. Short duration (escape phenomenon).  
 يعني T4 يطلع من gland بدون عمل protease يطلع

Used only for short term therapy.

2. ↑ intraglandular T4 causing delay of onset of thiamide action.  
 كمانا (T4) يمتصه يدخل ال gland  
 لم عتانه يستعمل لازم يدخل  
 gland و لكن

3. Delay use of radioactive iodine for several weeks.  
 اذا أعطيت

4. Allergy, rhinitis, fever & iodism.  
 Chronic Toxicity  
 المرض iodides  
 تشبع ال gland بـ T4

5. Not in pregnancy (crosses placenta → goiter).  
 لأنه يتجمع فيها

6. Not alone for ttt.  
 له احتمال أكبر لأنه زودا سريع  
 و ال Thiamide مارج  
 يلاص مكان  
 فيها

not effective.

## Preparations

Lugol's iodine: 5% I<sub>2</sub> + 10% KI (8mg / drop).  
 حتى صافي  
 الارحام مو مطهنة

metabolic rate ↑ indirect (= sweating)   
 تيزه fever ← تيزه sweating   
 metabolic rate   
 حثه نقله لازم نقل   
 β blockers   
 ↓ cardiac properties.

نقطه ①. خارج كويل T3 ← T4   
 بدل ما يتسيل I2 منه   
 ring   
 inner ring   
 يتسلفا من   
 β blockers   
 inactive T3

### β blockers .3.

#### Mechanism

1. Block peripheral & central adrenergic effects in hyperthyroidism, decreasing HR, tremors, anxiety & sweating.
2. Inhibit peripheral outer mono deiodination of T4 into T3 → inner monodeiodination → rT3 (inactive).

② سبب تيزه cycle لانه ما جاز نام اي خطرة   
 ③ و ما ايه دلالة   
 immune complexes   
 TGI, TSI   
 متانه صحت ايه   
 inadequate control

Inadequate control (does not affect I2 cycle), so alone may cause crisis

#### Uses

1. Thyrotoxic crisis. → short term therapy
2. + KI preoperative and continue 5 days after operation.

بعد العملية نقل مستقرين مع   
 β blockers   
 manifestation   
 Crisis   
 حثه نقل مستقرين مع

#### Dose

β blockers without ISA e.g. propranolol (lipophilic, with central action), 40mg tds and 1mg IV (in crisis) have good action but for short period.

If β blockers are contraindicated Ca ch. blockers diltiazem or verapamil are used.

لما هو المريض عنده   
 bronchial asthma

# Radioactive iodine I<sup>131</sup>I

## Mechanism

في الذرات المستخدمة في العلاج destructive

1. Emission of  $\beta$  irradiation  $\rightarrow$  local ionization  $\rightarrow$  tissue damage and fibrosis (for treatment). *in large dose 5 mcurie.*

2. ( $\gamma$  - irradiation) for diagnosis (diagnostic dose is 5 microcurie).  
*in small dose لا ينافق للتشخيص.*

## Uses

1. Investigation of thyroid function.  $\Rightarrow$  diagnosis so we use  $\gamma$ -irradiation *small dose 5 microcurie.*

2. Thyrotoxicosis in old pts. and recurrence after medical & surgical treatment.  
*فقط لكبار، لأنه صعب يعالج cancer الاطمان*

3. Cancer thyroid.

4. Multinodular goiter.

o medical recurrence  
كثيرا ما يعود من الامراض

كأنه صعب يتشخص

Radioactive

o in case of agranulocytosis

لأنه ما يتقدر فغير الوراثة

فلازم نستخدم Radioactive.

*need destruction by radioactive. Ht.  
لأنهم زي الورم.*

*2, 3, 4  $\rightarrow$  use  $\beta$  radiation  
لأنها علاج  
ليس تشخيص*

*Advers (ethic)*

## Disadvantages

(4) لأنه الأطفال يمكن  
يلفح مشوه

يمكن ياخذ ٣ اشهر حتى يصير  
effective  
① Slow onset of action.

(2) الاشعاع يبطونه slow يمكن  
sever دنايبا بعد  
hypo

② Hypothyroidism.

③ Radiation thyroiditis. (التهاب)

(3) الاشعاع بعد inflammation

④ Contraindicated in pregnant & lactating females and children.

## Advantages

الطفل في علم الاشعاع منذ سنة ١٢ سنة  
يعني الاطفال تحت عمر ١٢ سنة خطر  
عليهم الاشعاع لأنه يسا ما حصل  
closure of epiphysis  
خلو اعطينا هم اشعاع ال iodid يترسب  
في ال epiphysis

(onset 2 weeks and peak 3 months)  
① For outpatients treatment and cheep. رخيص

بدون (المرضى بوضر الجراحة وما بنا  
في  
المستة

② No surgical risk, scar or injury to parathyroid gland or recurrent laryngeal nerve.  
No scar, or injury  
needs hoarseness & voice.

③ Once controlled → permanent cure.

Dose (therapeutic): 5 m curie.

\* diagnostic dose = 5 microcurie.

epiphysis ديه  
malignancy

