

Výskyt agranulocytózy po tyreostaticích v kohortě pacientů s Gravesovou nemocí léčených radioaktivním jodem ^{131}I v průběhu 14 let – editorial

Zdeňka Límanová

III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Komentář k | Editorial on

Čepková J et al. Výskyt agranulocytózy po tyreostaticích v kohortě pacientů s Gravesovou nemocí léčených radioaktivním jodem ^{131}I v průběhu 14 let. Vnitř Lék 2014; 60(10): 832–836.

Léčba hyperfunkce štítné žlázy může být medikamentózní či radikální, tj. operační, nebo podáním radiojodu. V každém případě je však po stanovení diagnózy nezbytné nemocného léky zklidnit a k případné radikální léčbě tak připravit. Mimo jasné indikace k řešení radikálním či konzervativním jsou respektovány i geografické zvyklosti. Zatímco v anglicky mluvících zemích se spíše dává přednost radiojodu, v Česku je tradicí operační řešení. Podání radiojodu je více chápáno jako řešení druhé volby a je především spojováno s onkologickým postupem při léčbě karcinomu štítné žlázy. Namísto je však upozornit na výhody léčby radiojodem u hyperfunkce tyreoidy. Pokud jsou respektovány kontraindikace, jde o léčbu elegantní, bezbolestnou, účinnou, nebývají komplikace, tolerance je výborná, zkušenosti s touto léčbou jsou již 60leté a nebyly prokázány negativní dopady. V posledních letech se léčba hyperfunkce štítné žlázy radiojodem i v Česku indikuje častěji, přínosné je i to, že ji lze za určitých podmínek podávat ambulantně. Jednoznačnou indikací k radikální léčbě je intolerance tyreostatik, ať již alergická reakce nebo jiné negativní dopady, především toxický vliv na jaterní parenchym, rozvoj agranulocytózy nebo vaskulitidy.

Konzervativní, tj. medikamentózní léčbu tyreotoxikózy využívají miliony obyvatel planety již od poloviny minulého století, takže zkušenosti s tyreostatikami jsou letité. Negativní dopady nejsou časté, nicméně mohou být závažné. Vytipování rizikových osob v průběhu let ani posun v časném odhalení vzniku vedlejších komplikací však nenastal, takže je lékař nadále odkázán na podchycení příznaků. Podávání tyreostatik je považováno za standardní a účinný postup. Pro léčbu hyperfunkce jsou k dispozici 2 typy léků: Thyrozol (thiamazol = methimazol) a Propylcil (propylthiouracyl); u nás dříve oblíbený Carbimazol se přestal vyrábět. Dnes je s ohledem na závažnější dopady propylthiouracyl doporučen jen jako lék druhé volby.

Léčba tyreostatikami je obvykle časově omezená na 12–24 měsíců do dosažení remise. Pokud do této doby k remisi nedorazí, indikujeme nemocné k radikálnímu

řešení. Zcela výjimečně lze minimální dávku tyreostatika podávat dlouhodobě. Léčba je pro nemocné celkem pohodlná. S ohledem na mechanismus účinku a především menší výskyt závažných komplikací je lékem první volby u nás thiamazol (dříve po léta Carbimazol). Tento typ léku kompetitivně inhibuje enzym tyreoperoxidázu ve folikulech štítné žlázy, a tím snižuje organifikaci jodu do tyrosinu, a tím další syntézu hormonů štítné žlázy. Uvažuje se i jeho imunomodulačním přínosným vlivu na tkáň tyreoidy. Propylthiouracyl působí tyreostaticky rovněž inhibicí peroxidázového systému ve štítné žláze. Redukuje inkorporaci jodu do tyreoglobulinu, a tím tlumí tvorbu tyroxinu. Současně inhibuje spojování již jodidovaných tyrosylů zbytků do tyreoglobulinových molekul, snižuje konverzi tyroxinu na trijodtyronin. Rovněž působí snížení množství jodu ve štítné žláze. U závažných tyreotoxikóz je možné přechodně podávat oba léky současně a využít částečně jejich odlišného mechanismu účinku.

Je však nezbytné připomenout i negativní dopady obou antityreoidálních léčiv (propylthiouracyl, thiamazol) přesto, že bývají spíše mírné a vyskytnou se asi u 5 % léčených. Nejčastěji je pozorována alergická kožní reakce či artralgie. Vzácně se mohou objevit komplikace významné (u 0,1–0,2 %), či dokonce život ohrožující – zejména agranulocytóza, nebo těžká hepatotoxicita. Ve většině případů se poškození jater objevuje do 6 měsíců. Příčina toxicity léků a jejich negativní vliv na játra a krevní elementy nejsou jasné a dosud ho neumíme předpovědět. Hepatopatie se vyskytuje častěji u propylthiouracylu a uvádí se, že bez závislosti na dávce. Americký Úřad pro kontrolu potravin a léků (FDA) vydal v roce 2009 s ohledem na riziko výskytu velmi vzácných, avšak závažných komplikací varování, ke kterému se připojila i Americká tyreoidologická asociace. Propylthiouracyl by měl být tedy rezervován výhradně pro pacienty s prokázanou alergií nebo nesnášenlivostí thiamazolu a pro pacientky v 1. trimestru těhotenství. Pokud je nutné propylthiouracyl podávat, mají být pa-

cienti pečlivě monitorováni – lékař by měl pravidelně sledovat subjektivní i objektivní příznaky jaterního poškození, a to zejména během prvních 6 měsíců po zahájení terapie. Pokud se v průběhu léčby rozvinou významné abnormality jaterních testů, podávání by mělo být okamžitě přerušeno.

Přínos článku „Výskyt agranulocytózy po tyreostaticích v kohortě pacientů s Gravesovou nemocí léčených radioaktivním jodem ¹³¹I v průběhu 14 let“ autorů Čepková J et al je jednoznačný. Nejen, že na rizika léčby tyreostatiky upozorňuje, ale rozebírá různé okolnosti vzniku agranulocytózy i vývoj této komplikace. Hodnocením velké skupiny osob, které tyreostatika užívaly, autoři zjistili, že negativní dopady se vyskytly u 1,2 % osob. U obdobných přípravků (karbimazol nebo methimazol) šlo o agranulocytózu reverzibilní, která se upravila po vysazení tyreostatika. Jaterní léze nebyly v souboru pozorovány. Přestože pacienti odeslaní k léčbě Gravesovy tyreotoxikózy radiojodem jsou reprezentativním souborem jen částečně (akutní stavy mohly být indikovány k operačnímu řešení), výsledky dávají jasné poselství. V první řadě musíme mít poučeného pacienta – povinností zdravotníků je podat informace, a v tom může pomoci i zdravotní sestra, odkaz na internet, letáček. Před zahájením léčby je nutné vyšetřit hemogram a parametry jaterní funkce: mírná leukopenie a mírná elevace jaterních enzymů však může tyreotoxikózu provázet a není v tomto případě důvodem pro přerušení léčby. Především těmto pacientům musíme

věnovat zvýšenou pozornost. Pacient má být informován o nutnosti okamžité konzultace při febriliích, nejasné únavě, příznacích infekce, „angíně“, samozřejmě při GIT obtížích či v krajním případě vzniku ikteru. Přestože se tyto negativní dopady objeví jen u méně než 1 % léčených, informace by měly být podány každému. Vzhledem k tomu, že komplikace se rozvíjejí především v prvních 6 měsících léčby, je v té době nutný zvýšený dohled. Naštěstí při včasném zachytu a ukončení podávání léku a příslušné léčbě je stav reverzibilní, nicméně, ojediněle si hepatopatie může vyžádat i transplantaci jater.

Problematika negativních dopadů podávaných léků je trvalým a mnohdy obtížně řešitelným tématem. Na to, že k větší informovanosti mohou sloužit i elektronická média (Google, Wikipedia), upozorňuje recentní článek Drug Safety in Digital Age (New Engl J Med 2014; 370(26): 2460–2462).

A na závěr parafráze českého přísloví: Tyreostatika jsou dobrým sluhou, ale špatným pánem.

doc. MUDr. Zdeňka Límanová, CSc.

✉ jan.liman@volny.cz

III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

www.vfn.cz

Doručeno do redakce 2. 7. 2014