

Léčba levotyroxinem – faktory ovlivňující její úspěšnost

Marcela Dvořáková

Endokrinologický ústav, Praha

Souhrn

Tyreopatie zaujímají jedno z předních míst mezi endokrinopatiemi. Tyreoidální hormony patří nejen u nás, ale i celosvětově k nejčastěji předepisovaným lékům. Podmínkou optimalizace léčby je znalost mechanismů ovlivňujících vstřebání léku a jeho další využití v organismu. Článek uvádí přehled okolností – stravovací návyky, poruchy vstřebání u střevních a jiných onemocnění, některé léky a v přírodě se vyskytující látky zasahující do metabolismu tyreoidálních hormonů na mnoha úrovních, tzv. tyreoidální disruptory, při kterých může být léčebná kompenzace porušené funkce štítné žlázy neuspokojivá i přes dodržení pravidel substituční léčby. Znalost těchto stavů a přizpůsobení se jim včasnou úpravou buď stravovacích návyků nebo úpravou dávek tyreoidálních hormonů umožní pacientovi zlepšení jeho subjektivních pocitů z léčby a zlepšení compliance.

Klíčová slova: absorpce – biologická dostupnost – compliance – léčba levotyroxinem – lékové interakce – nutriční zvyklosti – tyreoidální disruptory

Levothyroxine therapy – factors influencing its outcome

Summary

The article gives an overview of the circumstances – eating habits, disorders of absorption in the intestinal and other disease, certain drugs and substances occurring in nature affecting the metabolism of thyroid hormones on many levels, thyroid disruptors, for which compensation may be healing broken thyroid function to be unsatisfactory in spite of following the rules of substitution treatment. Knowledge of these conditions and adapting to them timely by adjusting either the eating habits or thyroid hormone by adjusting benefits, allowing the patient to improve his subjective feelings from treatment and improving compliance.

Key words: absorption – biological availability – compliance – levothyroxine therapy – drug interactions – nutritional habits – thyroid disruptors

Úvod

Léčba tyreoidálními hormony je velmi rozšířená, není drahá a zdá se být i jednoduchá. Převážná většina pacientů reaguje na substituční léčbu příznivě normalizací klinické odpovědi a normálními hladinami TSH (tyreoidu stimulující hormon) a fT_4 (free tyroxin/volný tetrajodtyronin). Přesto u některých pacientů může být kompenzace funkce štítné žlázy problematická tím, že vyžaduje ještě vyšší než doporučovanou dávku. Levotyroxin se podává jednou denně a jeho dávka je nastavena v závislosti na typu onemocnění štítné žlázy tak, aby bylo dosaženo uspokojivé klinické odpovědi ze strany pacienta a současně bylo dosaženo optimálních laboratorních parametrů TSH a fT_4 odpovídající příslušným referenčním mezím. Doporučovaná denní dávka levotyroxinu u hypofunkce štítné žlázy je 1,1–1,6 $\mu\text{g/kg/den}$. Vyšší dávka se doporučuje po operacích štítné žlázy pro diferencovaný karcinom s cílem dosažení suprese TSH

pod 0,2 mIU/l, ale může být spojena s riziky iatrogenní hypertyreózy (arytmie, osteoporóza).

U difúzních strum s cílem dosažení regrese volumu je vhodná kombinace s jodem a léčba by při chybění efektu neměla být delší než 6 měsíců. Podávání levotyroxinu u polynodálních strum je problematické, ale tato medikace se zkouší i v případě izohormonální terapie u autoimunitních tyreopatií, jejímž principem je snížení autoimunitní aktivity podáváním malých dávek tyreoidálních hormonů k oddálení vzniku hypofunkce a zachování funkční reziduální kapacity štítné žlázy [1,2]. Klinický efekt není bezpečně ověřený, přesto byl experimentálně prokázán [3].

Kromě přesné znalosti důvodu podávání levotyroxinu se taktika léčby liší podle věku. U dětí, mladistvých a gravidních žen je fyziologicky potřeba dávky levotyroxinu vyšší, u seniorů je iniciační dávka nižší a pomalu se zvyšuje. Celková dávka k dosažení optimální saturace je zá-

vislá na věku, nezávisí na pohlaví, ale stoupá s tělesnou hmotností, přičemž zvýšené požadavky na dodávku levotyroxinu jsou více vztaženy ke svalové hmotě než k celkové tělesné hmotnosti [4].

Příčiny zvýšených dávek levotyroxinu při substituční léčbě tyreoidálními hormony

- nedostatečná dávka (změna v chování pacienta, špatná compliance)
- odpovídající léčba: dětství, adolescence, gravidita, obezita
- lékové interakce
- přidružené choroby
- polymorfismus dejodázy 2. typu
- polymorfismus transportérů tyreoidálních hormonů

Asvold et al [5] ve studii u více než 27 000 Norů bez předchozího tyreoidálního onemocnění, prokázali, že snížená funkce štítné žlázy byla sdružena spíše s vyšším BMI než s celkovou hmotností. Byly předloženy 2 hypotézy vysvětlující vztah funkce štítné žlázy a tělesné hmotnosti. První se týká vlivu leptinu a jiných adipokínů na tělesnou hmotnost a je podporována následujícími fakty – vysoké hladiny TSH se u obézních snížily po snížení jejich hmotnosti v důsledku redukční diety [6–8], u pacientů s mentální anorexií po nárůstu hmotnosti stoupá funkce štítné žlázy [9]. Podle druhé hypotézy může nízká funkce štítné žlázy vést k obezitě pravděpodobně redukcí bazálního metabolismu [10]. Léčba subklinické hypotyreózy dosud není sjednocena, obvykle se doporučuje její zahájení při hodnotách TSH > 10 mIU/l. Je ovšem také třeba zvážit poruchy lipidového metabolismu a klinické příznaky hypotyreózy.

Různá potřeba dávky levotyroxinu je spojena též s hormonálním stavem. Jonklaas zjistila u 50 pacientů po tyreoidektomii, že dávka levotyroxinu, která může normalizovat hladinu TSH, je u mužů i žen v průměru 1,7 µg/kg, ale premenopauzální ženy měly vyšší potřebu dávky než postmenopauzální ženy a než muži [11].

Kompliance k léčbě

Příčiny jsou většinou prozaické. Nejčastější příčinou častého zvyšování dávky levotyroxinu ze strany pacienta je špatný přístup k léčbě. Výchova, individuální přístup k pacientovi a zdůvodnění nutnosti užívání léčiva jsou důležité články pro zvládnutí všech chronických asymptomatických nebo oligosymptomatických nemocí, jako je např. diabetes, hypertenze a jiné nemoci, u kterých nejsou fyzické symptomy bezprostředně přítomny.

Poločas tyroxinu je dlouhý, krátkodobé vynechání dávky levotyroxinu se projeví na hladině tyreoidálních hormonů a TSH až za několik dní, jeho ojedinělé vynechání při laboratorních kontrolách se nemusí vůbec projevit.

Kompliance je vyšší u žen, u pacientů vyššího socioekonomického postavení a u mladých jedinců s malou zátěží přidružených onemocnění.

Další příčinou neuspokojivé kompenzace snížené funkce štítné žlázy může být rozdílná biologická dostupnost mezi jednotlivými preparáty levotyroxinu [12].

Všechny preparáty levotyroxinu dovážené do České republiky (Euthyrox, Letrox) jsou originální s ochrannou známkou. Přesto se mohou i ty vzájemně lišit v biologické dostupnosti. Výměna preparátu za jiný při stejné dávce v 1 tabletě může u pacienta vést k zvýraznění klinických známek hypotyreózy, hladina fT_4 se může změnit až o 20 %. Z těchto důvodů se změny firemních preparátů nedoporučují, není-li ke změně závažný důvod. V případě změny preparátu je žádoucí, aby byl pacient upozorněn na přítomnost možných subjektivních potíží, změny klinického stavu (palpitace, únava) a na změny v laboratorních nálezech. Kontrola klinického stavu pacienta včetně laboratorního stanovení TSH, fT_4 a ev. dalších parametrů by měla být provedena nejpozději za 4–6 týdnů po změně preparátu.

V roce 2007 došlo k přehodnocení kritérií FDA (Food and Drug Administration) z roku 1997 a jejich zpřísnění na obsah levotyroxinu v 1 tabletě na 95–105 % požadované síly tabletky z původních 90–110 %.

Za ekvivalentní k originálnímu levotyroxinu je považován generický levotyroxin, přesto při srovnávání biologické dostupnosti originálního a generického levotyroxinu vydaly ATA (American Thyroid Association) a AACE (American Association of Clinical Endocrinologists) společné prohlášení vyjadřující obavy o metodologii stanovující normy biologické dostupnosti u generického levotyroxinu a možného poškození pacientů [13]. Významný cenový rozdíl mezi originálními preparáty a generickými výrobky je rizikem v preferenci volby lékaře i pacienta mezi originálním a generickým levotyroxinem. Do České republiky se zatím generické preparáty levotyroxinu nedovážejí.

Nemoci ovlivňující absorpci levotyroxinu

Při špatné kompenzaci léčby je mimo předchozích situací nezbytné zvážení dalších faktorů, kterými jsou přidružená onemocnění, současně užívané léky z jiných indikací a stravovací návyky, u nichž by mohlo dojít ke zhoršení absorpce levotyroxinu nebo jeho účinnosti (tab. 1).

Po polknutí tabletky levotyroxinu se z dostupné dávky vstřebá přibližně 82 % dávky. Stupeň vstřebání je snížený u hypotyreózních pacientů [14]. K vstřebání dochází během prvních 3 hod, nejvíce v horních částech tenkého střeva (21 % v duodenu, 45 % v jejunu a 34 % v ileu). K maximálnímu vstřebávání dochází při prázdném žaludku, což podtrhuje význam žaludeční kyselosti v procesu absorpce [15,16].

Všechny formy zhoršené žaludeční acidity dospělých pacientů s chronickou atrofickou gastritidou a přidruženou infekcí *Helicobacter pylori* mají těžkou hypochlorhydrii a zvyšuje se u nich požadavek na denní příjem tyroxinu [17]. Centanni et al léčili tyroxinem 248 pacientů s polynodózní strumou s cílem redukovat velikost strumy nebo minimalizovat její další růst [18]. Dávku progresivně zvyšovali, dokud nebylo dosaženo suprese TSH (0,05–0,2 mIU/l). Ve skupině bylo 113 pacientů s polynodózní strumou a zhoršenou sekrecí žaludeční kyseliny. 53 pacientů mělo neatrofickou gastritidu vyvolanou

Tab. 1. Příčiny zhoršené absorpce levotyroxinu

léky	inhibitory protonové pumpy (IPP)
	aluminium
	magnesium hydroxid
	iontoměniče
	výmenné pryskyřice (cholestyramin)
	calcium
	calcium carbonate
	raloxifeni hydrochloridum
	orlistatum
nemoci	infekce <i>Helicobacter pylori</i>
	atrofická gastritida
	giardiazis a jiná parazitární onemocnění
	jiná chronická zánětlivá střevní onemocnění
	celiakie
	syndrom krátkého střeva
	laktózová intolerance
nutriční zvyklosti	černá káva (espresso)
	vláknina
	šťáva z grapefruitu
	jiné potraviny, sója

Helicobacter pylori a 63 pacientů mělo gastritidu atroficou. Autoři pozorovali, že pacienti s atroficou gastritidou vyžadovali zvýšení dávky tyroxinu o 27 %, zatímco pacienti s neatroficou gastritidou vyvolanou *Helicobacter pylori* vyžadovali zvýšení jen o 22 %. Zajímavé bylo, že pacienti se současným průkazem *Helicobacter pylori* a atroficou gastritidou již potřebovali zvýšení denní dávky tyroxinu o 34 %.

I když je klinický význam těchto nálezů jasný, mechanismus, kterým je střevní absorpce tyroxinu zhoršená, je neznámý. Můžeme pouze spekulovat, že perorálně podaný tyroxin ve formě sodné soli je méně lipofilní než přírodní hormon vstupující do cílových buněk pasivní difúzí a ve vazbě na přenašeče dochází k zpomalení absorpce [19]. Z tohoto hlediska achlorhydrie způsobená atroficou gastritidou [20] a produkce amoniaku, charakteristického pro infekci *Helicobacter pylori*, nebo obojím, mohou pozměnit stav iontů a strukturální znaky tyroxinové molekuly, a tím schopnost střevní absorpce hormonu [21,22]. Mnoho jedinců s atroficou gastritidou a přítomnými protilátkami proti parietálním buňkám má současně infekci způsobenou *Helicobacter pylori*. Hladiny TSH měřené před a po eradikaci infekce *Helicobacter pylori* ukazují zřetelný vliv infekce na zhoršení absorpce tyroxinu, jak prokázali Centanni [14] a Lahner [23]. Při infekci *Helicobacter pylori* je produkována ureáza neutralizující kyselý pH žaludku, která zhoršuje vstřebatelnost i mnoha jiných léků [24]. U dalších 10 pacientů s polynózní strumou a gastroezofageálním refluxem léčených

jak tyroxinem, tak omeprazolem, byla hodnocena hladina TSH před a po léčbě. Omeprazol měl vliv na zvýšení TSH pravděpodobně způsobením následné hypochlorhydrie, stejně jako všechny inhibitory protonové pumpy [17,24].

Na infekci *Helicobacter pylori* a hypochlorhydrii by se mělo pomýšlet v případech preskripce léků, jejichž absorpce je potenciačně ovlivněna intragastrickým pH.

Atrofická gastritida, celiakie a jiné autoimunitní choroby včetně zánětlivých onemocnění tenkého střeva jsou často spojené s autoimunitní tyreoiditidou [25,26] – hlavní příčinou hypotyreózy u dospělých pacientů a dalšími autoimunitními onemocněními sdružených do autoimunitních polyglandulárních syndromů [27].

Celiakie může mít mírné nebo subklinické příznaky. McDermot popsal případ rezistentní hypotyreózy jako jediné manifestace tohoto onemocnění [28]. Bariatriká operace a všechny chirurgické výkony, po nichž dochází k redukci povrchu absorpce v gastrointestinálním traktu, mohou též zhoršovat střevní absorpci levotyroxinu [29]. Seppel popsal těžký případ hypotyreózy zapříčiněné giardiazou ve střevě [30]. Jiné případy malabsorpce zahrnují laktózovou intoleranci [31].

Zvláštní pozornost zasluhují pacienti s kardiovaskulárními chorobami současně léčení tyreoidálními hormony. Existuje u nich obava z možných nežádoucích účinků tyreoidálních hormonů. Vysoké dávky levotyroxinu mohou zvýšením požadavků na dodávku kyslíku způsobit srdeční ischemii a arytmií spazmem koronárních arterií, a to i v tom případě, že není přítomno závažné onemocnění koronárních arterií [32]. Z těchto důvodů je u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním úvodní denní dávka levotyroxinu velmi malá: 12,5 µg. Zvyšování dávky musí být vždy velmi pomalé a dlouhodobé s tendencí udržovat pacienta ve stavu mírné subklinické hypotyreózy. Experimentální data ukazují, že tyreoidální hormony zlepšují funkce myokardu, zvyšují průtok kapilárami a po prodělaném infarktu myokardu indukují angiogenezi. Ve skutečnosti podání tyreoidálních hormonů vykazuje inotropní a antiarytmické vlastnosti, snižuje riziko úmrtí po některých stavech jako městnavé srdeční selhání [33], transplantace srdce [34,35], koronární bypass [36], kardiopulmonální bypass [37], ischemie myokardu [38] a protražovaná závažná netyreoidální onemocnění [39]. Proto je důležité zaměřit se na věk pacienta v rámci normálního rozmezí TSH, zvláště má-li pacient kardiovaskulární onemocnění. Městnavé srdeční selhání je spojeno se zhoršenou permeabilitou a absorpcí z trávicího traktu [40].

Léky ovlivňující absorpci levotyroxinu a lékové interakce

Z léků zhoršujících absorpci tyroxinu (tab. 1) jsou v popředí kromě již dříve uvedených inhibitorů protonové pumpy často užívaná antacida, soli železa užívané k léčbě sideropenické anémie, soli kalcia, stejně jako léky interferující s činností gastrointestinální lipázy v gastrointestinálním traktu [41]. Z jiných ne příliš často užíva-

ných léků jsou to výměnné pryskyřice ke snížení hladiny cholesterolu.

Kromě výše uvedených léků, které zapříčiňují zhoršenou absorpci tyroxinu, to jsou léky, které interagují s tyroxinem. Jde např. o léky, které zvyšují jaterní metabolismus a jsou příčinou hypotyreózy (karbamazepin, hydantoináty, fenobarbital, rifampicin). Léky snižující sekreci tyreoidálních hormonů (aminoglutetimid, amiodaron, jodid zahrnující a jod obsahující kontrastní radiofarmaka, lithium, metimazol, propyltiouracil, sulfonamidy, tolbutamid). Dále jde o léky, které zvyšují koncentraci globulinu vázajícího tyroxin (TBG thyroxine-binding globulin): tedy estrogenery, klobibráty, heroin, metadon, mitotan, tamoxifen, a ty, které koncentraci TBG snižují: tedy androgeny, anabolické steroidy, glukokortikoidy, kyselina nikotinová, asparagináza. Jiné léky nahrazují vazebná místa proteinů (furosemid v dávce > 80 mg i.v., heparin, hydantoináty, nesteroidní protizánětlivé léky). Další interferují s léčbou tyroxinem (antidiabetika: biguanidy, meglitimidy, sulfonylurea, tiazolidiny, inzulin; antidepressiva: bicyklická, tetracyklická, SSRI – serotonin re-uptake inhibitors – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, sertralin; růstový hormon; perorální antikoagulantia; cytokiny: interferon α , IL2; ketaminy, sympatomimetika, kardiální glykozidy, chlorhydrát, diazepam, etionamid, lovastatin, metoklopramid, 6-merkaptopurin, nitroprusid, kyselina para-aminosalicylová, perfenazin, resorcinol, tiazidová diuretika). Některé substance mohou být mezi sebou ve vzájemné shodě např. amiodaron a jodid mohou být příčinou jak hypotyreózy, tak i hypertyreózy. Amiodaron je velmi široce užívané antiarytmikum využívané v kardiologii. Jde o derivovaný benzosulfan bohatý na jod s některými strukturálními podobnostmi s tyroxinem, obsahuje přibližně 37 % vázaného hmotnostního jodu. Každá 200mg tableta amiodaronu obsahuje 75 mg organického jodu, z něhož je 8–17 % uvolňováno jako volný jod. Standardní udržovací terapie 200 mg amiodaronu zajišťuje více než 100násobnou denní potřebu jodu a může mít široké spektrum účinků na štítnou žlázu [42,43]. Může též snižovat aktivitu dejodázy. Propranolol, dexametazon a propyltiouracyl mohou snižovat T_3 , hladina T_4 je obvykle normální nebo může být lehce zvýšená. U pacientů léčených zvýšenými dávkami propranololu > 160 mg/den se hladiny T_3 a T_4 mění pomalu, TSH zůstává v normě a pacienti jsou klinicky eutyroidní. Krátkodobé podání vysokých dávek glukokortikoidů může vést k poklesu hladin T_3 a k minimálním změnám hladin T_4 , dlouhodobá terapie glukokortikoidy může mít za následek lehce snížené hladiny T_3 a T_4 způsobené poklesem tvorby TBG. Hladinu TSH zvyšuje i metformin indikovaný u diabetiků 2. typu [44].

Stravovací návyky

Pro kontrolu hypotyreózních pacientů je velmi důležitá znalost jejich stravovacích návyků (tab. 1). Většina aktivních komponent v tabletě tyroxinu je absorbována během prvních 20–30 min po polknutí tablety, ačkoli

kompletní absorpce trvá 3 hod. Pacientům je doporučováno užívání léku ráno na lačno s minimálně 30minutovým intervalem před snídaní a lék zapíjet vodou. Benvenega prokázal výrazně sníženou absorpci tyroxinu, pokud se spolknutý lék ráno zapije černou kávou, zvláště espremsem. Ale pokud se šálek espressa vypije až za 60 min po požití levotyroxinu, křivka vstřebatelnosti levotyroxinu je stejná jako při požití léku nalačno a zapitého vodou. Posunutí snídane o 60 min po spolknutí levotyroxinu vykazuje stejný charakter křivky vstřebatelnosti. Hladiny TSH byly stabilní [45]. Grapefruitový a ostatní citrusové džusy mohou vstřebání tyroxinu zhoršovat také, a proto se jimi nedoporučuje lék zapíjet [46]. Ke zhoršení vstřebatelnosti dochází i po požití vlákniny v podobě různých cereálních výrobků [47].

U pacientů, u nichž nelze ráno spolehlivě zajistit 30minutový interval mezi podáním léku a snídaní, je doporučeno individuální noční podávání levotyroxinu až za 4 hod po posledním večerním jídle. Hladiny TSH se nemění [48,49].

Tyreoidální disruptory

V poslední době se dostává do popředí zájmu narůstající počet látek ovlivňujících metabolismus tyreoidálních hormonů na mnoha úrovních jeho metabolismu, tzv. tyreoidálních disruptorů [50]. Tab. 2 udává přehled toxických látek, u mnohých z nich ještě není plně znám mechanismus účinku ovlivňující metabolismus tyreoidálních hormonů. Uzma et al našli u 42 zdravých nekuřáků zaměstnaných v plnárnách benzinu v Indii významný toxický účinek během dlouhodobé expozice, projevující se snížením TSH [51]. Účinky tyreoidálních disruptorů jsou komplexní a stále obtížně vysvětlitelné. Mohou vysvětlovat, proč u části pacientů, kteří jsou přesvědčeni o své komplianci a adekvátní léčbě, nedochází k poruchám vstřebávání, a přesto je jejich hypotyreóza obtížně kontrolovatelná.

Informace o jednotlivých cizorodých látkách

PBCs (polychlorované bifenylly) – běžně užívány jako stabilizátory při výrobě flexibilních obalů PVC a elektroinstalací ke zvýšení teploty a odolnosti PVC na oheň

Perchloráty – užívány značně v pyrotechnickém průmyslu a amonium perchlorát je také složka pevného raketového paliva

Thiocyanáty – jsou užívány jako prekurzory pro syntézu léčiv a jiných chemikálií

Dioxiny – jsou produkty různých výrobních procesů (odbarvovací prostředek papírové drtě, výroba chemikálií) a pesticidů a spalovací činnosti (spalování domácího odpadu, lesní požáry)

Bromáty – jsou tvořeny mnoha různými cestami v městských pitných vodách

Ftaláty – jsou hlavně užívány jako změkčovadla (látky přidávané do plastů ke zvýšení jejich flexibility, průhlednosti, trvanlivosti a delší životnosti)

Dituran – je užíván k rozvinutí nebo výrobě vůní a komponent do voňavek

Tab. 2. Tyreoidální disruptory: klinický účinek a pravděpodobný mechanismus působení

cizorodé látky	účinek na tyreoidální metabolismus	pravděpodobný mechanismus účinku
perchloráty, tiocyanáty, nitráty, ftaláty, bromáty	pokles syntézy T_3 a T_4	blokáda vychytávání jodidu v tyreocyty
sója, izoflavony, metimazol, benzofenon 2 (pesticid), amitrol (pesticid)	pokles syntézy T_3 a T_4	blokáda tvorby TPO v tyreocyty
polychlorované bifenylly (PCBs), pentachlorofenol, zpomalovače plamene, ftaláty	možný účinek na tvorbu T_4 ve fetálním mozku a vývoj mozku	kompetice k tyreoidálním transportním proteinům
dioxin, bromované difenyletery (PBDE) chlordan (pesticid)	zvýšené vylučování T_3 a T_4 žlučí	změna transportu přes buněčnou membránu
acetochlor (herbicid)	zvýšený metabolismus T_3 a T_4 žlučí	zvýšený jaterní metabolismus
triklosan, PCBs, dioxin, difuran, pentachlorofenol	pokles sulfatace tyreoidálních hormonů a pokles syntézy T_3 v periférii	pokles sulfatace
PCBs, FD&C (červené potravinářské barvivo)	pokles syntézy T_3 v periférii	inhibice dejodázy
DDT (dichlordifenyltrichlorethan) PCBs	pokles tvorby T_3 a T_4	inhibice TSH receptoru

Octylmetoxycinamát – jde o komponentu užívanou v krémech na opalování a balzámů na rty

Závěr

Závěrem lze konstatovat, že obtížně kontrolovatelný pacient je většinou nespolutracující nebo u něho není přesně stanovena diagnóza nebo nebyla předepsána adekvátní dávka léku. Ve skutečnosti většina našich pacientů odpovídá tomuto profilu a po několika oboustranně prospěšných konzultacích jsou k léčbě vstřícní. U části pacientů je ale potřeba vyloučit přidružené nemoci a lékové interakce. Všichni pacienti by měli být lékařem edukováni, aby dodržovali pravidla týkající se užívání levotyroxinu: ráno, nalačno a lék zapít vodou, ne džusem (zvláště ne grapefruitovým) ani černou kávou. Černou kávu si mohou dopřát až za hodinu po užití léku a snídani si mohou načasovat minimálně za půl hodiny po užití léku. Nakonec ve vzácných případech, u kterých byla předchozí problematika vyloučena, se nabízí hypotéza o přítomnosti tyreoidálních disruptorů, o možném polymorfismu transportérů pro tyreoidální hormony, které vedou k požadavkům zvýšené dávky, a přízpůsobení se dávkou tyroxinu.

Léčba hypotyreózy problematického pacienta při uvědomění si všech těchto stavů nakonec nemusí být tak obtížná, jak se zdá.

Práce byla podpořena projektem MZ ČR – RVO (Endokrino-logický ústav – EÚ, 00023761).

Literatura

- Schloot N, Eisenbart GS. Isohormonal therapy of endocrine autoimmunity. *Imunol Today* 1995; 16(6): 289–294.
- Šterzl I, Hrdá P. Izohormonální terapie autoimunitních endokrinopatií. *Alergie* 2010; 14(1): 56–59.
- Peterson LD, van der Keur M, de Vries RR et al. Autoreactive and immunoregulatory T-cell subsets in insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42(4): 443–449.
- Santini F, Pinchera A, Marsili H et al. Lean body mass is a major determinant of levothyroxine dosage in the treatment of thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(1): 124–127.

- Asvold BO, Bjoro T, Vatten LJ. Association of serum TSH with high body mass differs between smokers and never-smokers. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(12): 5023–5027. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-1180>>.
- Weiss RE, Brown RL. Doctor..... could it be my thyroid? *Arch Intern Med* 2008; 168(6): 568–569. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/archinte.168.6.568>>.
- Kok P, Roelfsema F, Langendonk JG et al. High circulating thyrotropin levels in obese women are reduced after body weight loss induced by caloric restriction. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(8): 4659–4663.
- Reinehr T, de Sousa G, Andler W. Hyperthyrotropinemia in obese children is reversible after weight loss and is not related to lipids. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(8): 3088–3091.
- Onur S, Haas V, Bosy-Westphal A et al. L-tri-iodothyronine is a major determinant of rating energy expenditure in underweight patients with anorexia nervosa and during weight gain. *Eur J Endocrinol* 2005; 152(2): 179–184.
- Knudsen N, Bulow I, Laurberg P et al. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(7): 4019–4024.
- Jonklaas J. Sex and age differences in levothyroxine dosage requirement. *Endocr Pract* 2010; 16(1): 71–79. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4158/EP09257.0R>>.
- Burman KD, Hennessey JV, McDermott M et al. The FDA revises requirements for levothyroxine products. *Thyroid* 2008; 18(5): 487–490. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/thy.2008.0109>>.
- [American Thyroid Association; Endocrine Society; American Association of Clinical Endocrinologists]. Joint statement on the U. S. Food and drug Administration's decision regarding bioequivalence of levothyroxine sodium. *Thyroid* 2004; 14(7): 486.
- Read DG, Hays MT, Hershman JM. Absorption of oral thyroxine in hypothyroid and normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1970; 30(6): 798–799. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jcem-30-6-798>>.
- Centanni M, Gargano L, Canettieri G et al. Malabsorption of T4: new insights on oral thyroxine treatment. *Hot Thyroidology – Official Journal of ETA* 2007; n. 169. Dostupné z DOI: <http://www.hotthyroidology.com/editorial_169.html>.
- Wenzel KW, Kirschieper HE. Aspects of the absorption of oral L-thyroxine in normal man. *Metabolism* 1977; 26(1): 1–8.
- Hanneman G, Docter R, Friesema EC et al. Plasma membrane transport of thyroid hormones and its role in thyroid hormone metabolism and bioavailability. *Endocr Rev* 2001; 22(4): 451–476.
- Centanni M, Gargano L, Canettieri G et al. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection and chronic gastritis. *N Engl J Med* 2006; 354(17): 1787–1795.

19. Centanni M, Robbins J. Role of sodium in thyroid hormone uptake by rat skeletal muscle. *J Clin Invest* 1987; 80(4): 1068–1072.
20. Centanni M, Marignani M, Gargano L et al. Atrophic body gastritis in patients with autoimmune thyroid disease: an underdiagnosed association. *Arch Intern Med* 1999; 159(15): 1726–1730.
21. Sachs G, Shin JM, Munson K et al. Review: the control of gastric acid and *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14(11): 1383–1401.
22. Yao X, Forte JG. Cell biology of acid secretion by the parietal cell. *Annu Rev Physiol* 2003; 65: 103–131.
23. Lahner E, Annibale B, Delle F. Systematic review: *Helicobacter pylori* infection and impaired drug absorption. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29(4): 379–386. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03906.x>>.
24. Ananthakrishnan S, Braverman LE, Levin RM et al. The effect of famotidine, esomeprazole and ezetimibe on levothyroxine absorption. *Thyroid* 2008; 18(5): 493–498. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/thy.2007.0381>>.
25. Collin P, Kaukinen K, Valimäki M et al. Endocrinological disorders and celiac disease. *Endocr Rev* 2002; 23(4): 464–483.
26. Boelaert K, Newby PR, Simmonds MJ et al. Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. *Am J Med* 2010; 123(2): 183.e1–9. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.06.030>>.
27. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH et al. Subclinical thyroid disease. Scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291: 228–238.
28. McDermot JH, Coss A, Walsh CH. Celiac disease presenting as resistant hypothyroidism. *Thyroid* 2005; 15(4): 386–388.
29. Padwal R, Brocks D, Sharma AM. A systematic review of drug absorption following bariatric surgery and its theoretical implications. *Obes Rev* 2010; 11(1): 41–50. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-789X.2009.00614.x>>.
30. Seppel T, Rose F, Schlaghecke R. Chronic intestinal giardiasis with isolated levothyroxine malabsorption as reason for severe hypothyroidism—implications for localization of thyroid hormone absorption in the gut. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996; 104(2): 180–182.
31. Muñoz-Torres M, Varsavsky M. Lactose intolerance revealed by severe resistance to treatment with levothyroxine. *Thyroid* 2006; 16(11): 1171–1173.
32. Pantos C, Mourouzis I, Xinaris C et al. Thyroid hormone and myocardial ischaemia. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008; 109(3–5): 314–322. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2008.03.011>>.
33. Sandek A, Rauchhaus M, Anker SD et al. The emerging role of the gut in chronic heart failure. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11(5): 632–639. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MCO.0b013e32830a4c6e>>.
34. Goarin JP, Cohen S, Riou E et al. The effects of triiodothyronine on hemodynamic status and cardiac function in potential heart donors. *Anesth Analg* 1996; 83(1): 41–47.
35. Cooper DK, Novitzky D, Wicomb WN et al. A review of studies relating to thyroid hormone therapy in brain-dead organ donors. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2009; 14: 3750–3770.
36. Mullis-Jansson SL, Argenaziano M, Corwin S et al. A randomized double-blind study of the effect of triiodothyronine on cardiac function and morbidity after coronary bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117(6): 1128–1134.
37. Novitzky D, Cooper DK, Swanepoel A. Ionotropic effect of triiodothyronine (T3) in low cardiac output following cardioplegic arrest and cardiopulmonary bypass: an initial experience in patients undergoing open heart surgery. *Eur J Cardiothoracic Surg* 1989; 3(2): 140–145.
38. Henderson KK, Danzi S, Paul JT et al. Physiological replacement of T3 improves left ventricular function in an animal model of myocardial infarction-induced congestive heart failure. *Circ Heart Fail* 2009; 2(3): 243–252. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.810747>>.
39. Brent GA, Hershman JM. Thyroxine therapy in patients with severe nonthyroidal illnesses and low serum thyroxine concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63(1): 1–8.
40. Moruzzi P, Doria E, Agostoni PG. Medium-term effectiveness of L-thyroxine treatment in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Med* 1996; 101(5): 461–467.
41. Singh N, Weisler SL, Hershman JM. The acute effect of calcium carbonate on the intestinal absorption of levothyroxine. *Thyroid* 2001; 11(10): 967–971.
42. Eskes SA, Wiersinga WM. Amiodarone and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23(6): 735–751. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2009.07.001>>.
43. Cohen-Lehman J, Dahl P, Danzi S et al. Effects of amiodarone therapy on thyroid function. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6(1): 34–41. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2009.225>>.
44. Cappelli C, Rotondi M, Pirola I et al. TSH-lowering effect of metformin in type 2 diabetic patients: differences between euthyroid, untreated hypothyroid and euthyroid on L-T4 therapy patients. *Diabetes Care* 2009; 32(9): 1589–1590. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc09-0273>>.
45. Benvega S, Bartolone L, Pappalardo MA et al. Altered intestinal absorption of L-tyroxine caused by coffee. *Thyroid* 2008; 18(3): 293–301. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/thy.2007.0222>>.
46. Lilja JJ, Laitinen K, Neuvonen PJ. Effects of grapefruit juice on the absorption of levothyroxine. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60(3): 337–341.
47. Chiu AC, Sherman SI. Effects of pharmacological fiber supplements on levothyroxine absorption. *Thyroid* 1998; 8(8): 667–671.
48. Elliot DP. Effect of L-T4 administration time on serum in elderly patients. *Ann Pharmacotherapy* 2001; 35(5): 529–532.
49. Bolk N, Visser TJ, Kalsbeek A et al. Effects of evening vs morning thyroxine ingestion on serum thyroid hormone profiles in hypothyroid patients. *Clin Endocrinol* 2007; 66(1): 43–48.
50. Patrick L. Thyroid disruption: mechanism and clinical implications in human health. *Altern Med Rev* 2009; 14(4): 326–346.
51. Uzma N, Salar BM, Kumar BS et al. Impact of organic solvents and environmental pollutants on the physiological function in petrol filling workers. *Int J Environ Res Public Health* 2008; 5(3): 139–146.

MUDr. Marcela Dvořáková, Ph.D.

✉ mdvorakova@endo.cz

Endokrinologický ústav, Praha

www.endo.cz

Doručeno do redakce 4. 9. 2016

Přijato po recenzi 13. 9. 2016