

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

1. lékařská fakulta



**VLIV CARBAMAZEPINU NA HOMEOSTÁZU
HORMONŮ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY**

MUDr. Julius Šimko

**Doktorandská dizertační práce
v oboru NEUROVĚDY**

PRAHA 2007

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

1. lékařská fakulta



**VLIV CARBAMAZEPINU NA HOMEOSTÁZU
HORMONŮ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY**

MUDr. Julius Šimko

**Doktorandská dizertační práce
v oboru NEUROVĚDY**

Školitel:

Prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.

Oponenti:

Doc. MUDr. Jan Mareš, CSc.

MUDr. Petr Marusič, Ph.D.

Prof. MUDr. Václav Zamrazil, DrSc.

PRAHA 2007

1. Úvod

Z kontextu prací věnujících se tématu vlivu antiepileptik na hormonální homeostázu či tématu farmakokinetických interakcí antiepileptik vyplývá klíčový význam enzymatické indukce / inhibice. Především od antiepileptik-induktorů (AE-IND), či antiepileptik-inhibitorů, můžeme očekávat klinicky signifikantní ovlivnění homeostázy xenobiotik, resp. léků a některých endogenních látek.

Klinické konsekvence enzymatické indukce navozené medikací carbamazepinem (CBZ) jsou obdobně jako u ostatních AE-IND velmi pestré a sahají od četných farmakokinetických lékových interakcí, přes alteraci homeostázy steroidních hormonů, hormonů štítné žlázy až po možný vliv na kostní metabolismus.

Pokud se týká hormonů štítné žlázy, vede enzymatická indukce navozená CBZ k poklesu jejich hladin během prvních týdnů medikace.

V případě **pacientů bez onemocnění štítné žlázy v anamnéze** je přibližně do 5 týdnů po zahájení medikace CBZ nastolen nový ustálený stav (steady-state), který zůstává dlouhodobě nenarušen. U těchto pacientů není vliv CBZ na homeostázu hormonů štítné žlázy velmi pravděpodobně klinicky významný. Literární zázemí světové literatury je u těchto nemocných poměrně bohaté - lze dohledat minimálně 956 nemocných, z toho 467 na monoterapii CBZ, u nichž byly hladiny hormonů štítné žlázy v kontextu s medikací AE-IND, resp. CBZ sledovány.

Naproti tomu literární data týkající se vlivu AE-IND na homeostázu hormonů štítné žlázy **u nemocných léčených substituční terapií pro primární hypotyreózu** jsou i v kontextu světového

písemnictví velice sporá. Doposud pouze čtyři práce sledovaly hladiny hormonů štítné žlázy po expozici AE-IND u pacientů substitučně T4 léčených. Dvě z těchto prací po expozici fenytoinu (1, 2); velikost sledovaných souborů byla 5, resp. 6 dospělých, přičemž validita obou prací s ohledem na posouzení případného rizika hypotyreózy v souvislosti s expozicí AE-IND je diskutabilní pro velmi krátkou dobu sledování (2 týdny). Další dvě práce o velikosti sledovaného souboru: 5 dětí (3), resp. 9 dospělých (4) hodnotily vliv CBZ. Práce s 9 dospělými (4) je kritizována pro nedostatečně reprezentativní soubor pacientů (byl zařazen nemocný s adenomem hypofýzy s hodnotou TSH 75mIU/l, z celkového počtu 9 nemocných mělo 8 nemocných hodnoty FT4 nad referenčním rozmezím již před zahájením medikace CBZ, pravděpodobně následkem vysoké dávky T4 - hodnota mediánu dávky T4 substituční léčby byla 200 µg/d).

Kromě uvedených 4 prací lze dohledat ještě 3 kasuistiky (5, 6, 7), včetně naší (7), publikované r.2004 (v časopise Epilepsia), které podporují domněnku zvýšeného rizika medikace AE-IND pro nemocné s onemocněním štítné žlázy.

2. Cíle práce

1.

Odpovědět na otázku: **Je riziko vzniku hypotyreózy po expozici CBZ shodné u pacientů léčených T4 substituční terapií pro primární hypotyreózu, kteří jsou před zahájením medikace CBZ eutyroidní při porovnání s pacienty bez onemocnění štítné žlázy v anamnéze ?**

2.

Pokusit se **detekovat v praxi snadno vyšetřitelný biologický marker individuální rizikovosti jednotlivých nemocných** (rozumí se rizikovosti pro rozvoj hypotyreózy v souvislosti s medikací CBZ).

3.

Rozšířit literární soubor pacientů na T4 substituční terapii, u kterých jsou prospektivně sledovány parametry funkce štítné žlázy po expozici AE-IND, konkrétně CBZ.

3. Materiál a metoda

Prospektivně byly sledovány dvě skupiny pacientů-soubor A a soubor B.

Soubor A : v aktuální a osobní anamnéze bez onemocnění štítné žlázy, indikováno zahájení terapie CBZ, normální sledované parametry funkce štítné žlázy v nultém týdnu. Počet nemocných souboru A 19.

Pohlaví: 18 žen 1 muž, medián věku nemocných 47 let, (interquartilové rozmezí 25-52 let) .

Soubor B: nemocní léčení pro primární hypotyreózu, aktuálně kompenzovanou na stabilní dávce substitiční T4 event. T3 terapie, u kterých byla indikována terapie CBZ, Počet 10, pohlaví: ženy. Medián věku nemocných 42 let (interquartilové rozmezí 39-48 let).

Vylučovací kritéria: Věk méně než 18 let, těhotenství, polypragmázie, polymorbidita, terapie enzymatickým induktorem či inhibítorem. Abnormní hodnota byť pouze jednoho ze sledovaných parametrů funkce štítné žlázy (TSH, FT4, TT4) v nultém týdnu.

Před zahájením terapie CBZ (nultý týden) provedeno vyšetření hladin TSH, TT4, FT4, stanoveny protilátky proti tyreoperoxidáze a tyreoglobulinu.

Poté byl nasazen CBZ (TimonilR 300mg) v dávce 150mg/den; 4. den byla dávka zvýšena na 300mg/den, 8. den bylo dosaženo cílové dávky 450mg/ den. **Po nasazení CBZ v týdenních intervalech** stanoveny hladiny TSH, TT4, FT4 (do 7.týdne). S posledním odběrem (7. týden sledování) byla vyšetřena též hladina CBZ. Doba sledování činila 7 týdnů.

V případě souboru B navíc:

vzhledem k abnormním vstupním hodnotám FT4, TT4 u jedné nemocné (tato nemocná byla léčena T3 substituční terapií a její hodnota TT3 v nultém týdnu i hodnota TSH byly normální, byla tedy eutyroidní – nemocná B 10) byl vyšetřen a sledován u této nemocné též TT3.

Dále: 6 měsíců po vysazení CBZ provedena fenotypizace CYP3A4 nitrendipinovým testem u 2 nemocných s rozvojem hypotyreózy během medikace CBZ (nemocné B 1, B 2).

Použité statistické metody

Program: SigmaStat®, verze 3.1 (Jandel Corp., San Rafael, USA)

Pro statistickou analýzu bylo použito neparametrických testů.

Data jsou vyjádřena v mediánech, s 1. a 3. kvantilem.

Použité testy: Friedman test, následně Student-Newman-Keuls test. K testování statistické významnosti rozdílu TSH v rámci pacientů souboru A, kdy tento soubor byl rozdělen na skupinu „a“ (zcela normální parametry během medikace CBZ, n=8) a skupinu „c“ (pokles FT4 a/nebo TT4 během medikace CBZ, n=11) byl použit neparametrický Mann-Whitneyův test.

Výsledek statistického porovnání skupiny „a“ vs „c“ viz obr. 4 – 1.

K testování statistické významnosti rozdílu TSH v rámci pacientů souboru B, kdy tento soubor byl rozdělen na skupinu „1“ (vzestup TSH nad referenční mez v průběhu medikace CBZ, n=4) a skupinu „2“ (normální hodnoty TSH medikace CBZ, n=6) byl použit neparametrický Mann-Whitneyův test. Výsledek statistického porovnání skupiny „1“ a „2“ viz obr. 4 - 2.

4. Výsledky

Výsledky zpracování dat souboru A

Byl pozorován signifikantní ($p < 0,001$) pokles TT4 (o 15-25%), a to od prvního týdne léčby, přičemž tento pokles zůstal poté po celou dobu sledování stabilní (Tab 4 – 1).

Podobně v případě hladin FT4 došlo k signifikantnímu ($p < 0,001$) pokles hladin též a to o týden později nežli v případě TT4, tedy od 2. týdne sledování (Tab 4 – 1). Pokles hladin FT4 byl v porovnání s poklesem hladin TT4 méně výrazný (o 10-15%). Výraznější pokles hladin TT4 oproti FT4 demonstruje též signifikantní vzestup poměru FT4/TT4 (Tab 4 – 1).

V průběhu CBZ medikace byl pozorován mírný, statisticky nesignifikantní vzestup TSH ($p = 0,073$). (Tabulka 4 - 1).

Ani v jednom případě nedošlo k vzestupu TSH nad referenční mez.

U 11 nemocných došlo během sledování k poklesu FT4 a/nebo TT4 pod referenční normu laboratoře, přičemž k elevaci TSH nad referenční normu laboratoře (jak již bylo zmíněno) nedošlo ani v jednom případě.

Soubor A byl tedy rozdělen na skupinu „a“ (zcela normální parametry během medikace CBZ, $n=8$) a skupinu „c“ (pokles FT4 a/nebo TT4 během medikace CBZ), byly porovnány hodnoty TSH skupiny „a“ vs „c“. Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl. (viz obr. 4-1).

Tab 4 - 1

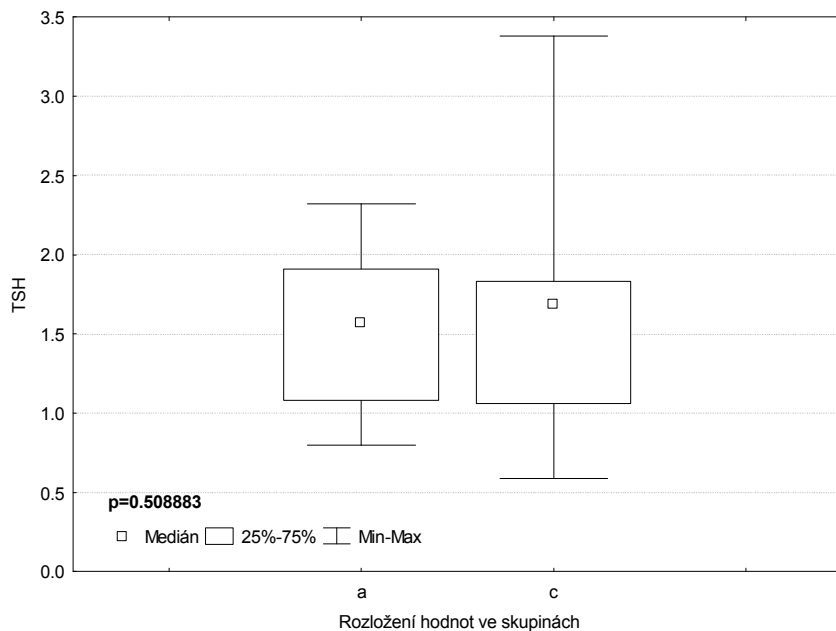
Hladiny hormonů štítné žlázy v týdenních intervalech před (nultý týden) a po zahájení medikace carbamazepinem, (soubor A; n=19)

Parametr	Týden								P
	0	1	2	3	4	5	6	7	
TSH medián	1.66	1.73	2.13	2.22	1.92	2.03	2.16	2.01	0,073
1.Q	1.10	1.45	1.79	1.57	1.39	1.41	1.71	1.42	NS
3.Q	1.82	2.56	2.37	2.75	2.84	2.25	2.66	2.63	
TT4 medián	106.5	89.9	82.0	88.9	82.2	80.8	79.9	79.1	<0,001
1.Q	93.0	88.6	71.0	78.0	69.9	73.0	70.1	66.7	0vs1-7
3.Q	114.4	99.3	92.5	92.9	86.2	87.3	86.6	92.6	1vs2-7
FT4 medián	14.8	14.5	13.0	13.3	12.6	12.4	13.0	13.1	<0,001
1.Q	13.9	13.4	11.7	12.5	12.0	11.5	12.2	11.9	0vs2-7
3.Q	15.6	15.6	14.3	14.3	13.8	13.6	13.5	14.3	1vs2-7
FT4/TT4 *10⁻³ medián	0.14	0.16	0.16	0.16	0.17	0.16	0.16	0.17	<0,001
1.Q	0.12	0.14	0.14	0.14	0.15	0.14	0.14	0.14	0vs1-7
3.Q	0.16	0.18	0.18	0.16	0.18	0.17	0.19	0.18	
Dávka CBZ	0	150	450	450	450	450	450	450	

Jednotky: TSH IU/L, FT4 pmol/L, TT4 nmol/L, dávka CBZ mg/den.

Statistika: Friedman Student-Newman-Keuls test

Obr. 4 - 1 Porovnání hodnot TSH v nultém týdnu podskupin „a“ vs „c“ souboru A (podskupina „a“ - zcela normální parametry během medikace CBZ, n=8; podskupina „c“ - pokles FT4 a/nebo TT4 během medikace CBZ, n=11)



Statistika: Mann-Whitneyův test

Hladina CBZ souboru A: u všech v terapeutickém rozmezí
s průměrnou hodnotou : 25,38 $\mu\text{mg/l}$.

Výsledky zpracování dat souboru B

V souboru B (pacientů substitučně léčených pro primární hypotyreózu) byl pozorován podobně jako u souboru A signifikantní ($p < 0,001$) pokles TT4 a to od prvního týdne léčby, přičemž tento pokles zůstal poté po celou dobu sledování stabilní (Tab 4 – 2).

Podobně v případě hladin FT4 došlo též k signifikantnímu ($p = 0,006$) poklesu hladin a to o týden později než v případě TT4, tedy od 2. týdne sledování (Tab 4 – 2).

Na rozdíl od souboru A byl u nemocných souboru B pokles hladin TT4 a FT4 následován signifikantním vzestupem hladin TSH ($p = 0,011$), přičemž nedošlo k signifikantní změně ($p = 0,218$) poměru FT4/TT4 (Tab 4 – 2).

Soubor B byl rozdělen na podskupinu „1“ (vzestup TSH nad referenční mez v průběhu medikace CBZ, $n = 4$) a podskupinu „2“ (normální hodnoty TSH během medikace CBZ, $n = 6$). Statistickým porovnáním skupin „1“ a „2“ byl zjištěn signifikantní rozdíl ve výši hodnoty TSH v nultém týdnu. Skupina „1“, (tedy nemocní, u kterých v průběhu medikace CBZ došlo ke klinicky manifestní či subklinické hypotyreóze) měli signifikantně vyšší hodnotu TSH (medián 2,63 mIU/L) v nultém týdnu nežli nemocní skupiny „2“ (medián 1,07 mIU/L); $p = 0,019$. Viz obr. 4 – 2. Obdobný statisticky významný rozdíl mezi těmito skupinami ($p = 0,017$) byl i po vyřazení pacientky č. B 9, u níž elevace TSH během medikace CBZ byla pouze velmi diskrétní.

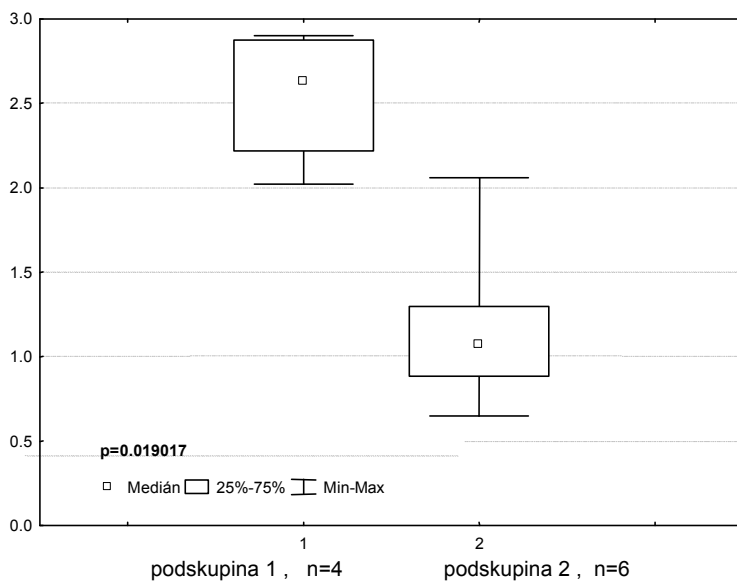
Tab 4 -2 Hladiny hormonů štítné žlázy v týdenních intervalech před (nultý týden) a po zahájení medikace carbamazepinem, (soubor B; n=10)

Parametr	Týden								P
	0	1	2	3	4	5	6	7	
TSH									
medián	1.66	1.64	2.20	3.13	2.69	3.03	1.91	1.72	0,011
1.Q	1.02	1.31	1.45	1.81	1.79	1.91	1.58	1.41	0vs1-7
3.Q	2.32	2.45	2.85	3.81	4.52	4.58	5.45	4.90	1vs4,5
TT4									
medián	111.6	106.7	96.6	97.2	85.8	86.8	84.3	91.6	<0,001
1.Q	104.2	90.6	81.1	81.4	75.2	72.7	69.6	84.3	0vs1-7
3.Q	120.0	129.0	111.9	103.9	95.4	95.0	117.4	98.4	1vs2-7
FT4									
medián	15.8	17.7	14.5	14.2	13.7	13.9	13.2	13.8	0,006
1.Q	14.4	13.7	12.1	13.3	10.8	13.1	12.2	12.8	0vs2-7
3.Q	17.0	18.9	15.3	15.4	14.4	14.7	14.2	14.6	1vs2-7
FT4/TT4 *10⁻³									
medián	0.14	0.15	0.14	0.15	0.15	0.16	0.16	0.15	0,218
1.Q	0.13	0.14	0.13	0.14	0.13	0.14	0.13	0.12	NS
3.Q	0.16	0.18	0.16	0.19	0.18	0.17	0.18	0.17	
Dávka CBZ	0	150	450	450	450	450	450	450	

Jednotky: TSH IU/L, FT4 pmol/L, TT4 nmol/L, dávka CBZ mg/den.

Statistika: Friedman Student-Newman-Keuls test

Obr. 4 - 2 Porovnání hodnot TSH v nulém týdnu podskupin 1 vs 2 souboru B (podskupina 1=nemocní, u kterých během medikace CBZ došlo k vzestupu TSH nad referenční mez, podskupina 2=nemocní u kterých hodnota TSH během medikace CBZ zůstala po celou dobu sledování ve fyziologickém rozmezí).



Statistika: Mann-Whitneyův test

Jak je patrné z průběhu TSH, FT4, TT4 – viz přehledná Tabulka 4 - 3 a Graf 1, došlo po zahájení medikace CBZ během našeho sledování k **jednomu případu hypotyreózy (nemocná B 2), k jednomu případu tranzientní hypotyreózy** s následnou nespolupráci při medikaci z důvodu klinické symptomatiky hypotyreózy (**nemocná B 1**). (Po vysazení CBZ došlo u obou nemocných do 3 týdnů k normalizaci sledovaných parametrů funkce štítné žlázy).

Retrospektivně byl u těchto 2 nemocných určen fenotyp CYP3A4. Hodnoty: nemocná B 2 : velmi pomalý metabolizátor (nitrendipin 20,76 ng/ml), nemocná B 1: středně rychlý metabolizátor (nitrendipin 5,5 ng/ml).

V 3. a 5. týdnu došlo u jedné nemocné k poklesu TT4 bez elevace TSH, v 6. a 7. týdnu byl pokles TT4 spojen s elevací TSH, přičemž hodnoty FT4 zůstaly po celou dobu sledování normální. Stav **hodnotíme jako subklinickou hypotyreózu (nemocná B 3)**.

Hodnota FT4 v 7.týdnu byla u jedné nemocné lehce pod referenčním rozmezím, bez elevace TSH – nález nejistého významu (nemocná B 4) – možnost podhodnocení hladin FT4 vlivem laboratorní metodiky.

Ve 3. týdnu medikace CBZ byla zaznamenána u jedné nemocné lehká elevace TSH, bez poklesu TT4 či FT4, nález nejistého významu (**nemocná B 9**) - možnost subklinické hypotyreózy , ale též nelze vyloučit hraniční hodnotu v rámci pulsni sekrece TSH.

Jedna nemocná (B 10) vstupovala do sledování již s subnormálními hladinami FT4, TT4 s normální hodnotou TSH a během medikace CBZ nedošlo k vzestupu TSH nad normu ani k progresivnímu poklesu FT4, resp. TT4, jednalo se o nemocnou na T3 substituční léčbě,

kteřá byla eutyroidnř po celou dobu sledování (TSH i TT3 s normálními hodnotami). U zbylých čtyř nemocných byly sledované parametry funkce štřtn zřzy po celou dobu sledování ve fyziologickm rozmezí.

Tabulka 4 - 3 Přehled hodnot parametrů funkce štřtn zřzy soubor

B

třdny		0	1	2	3	4	5	6	7	Dvk a T4 (T3)
Kód pac.										
B 1 *	TSH	2,41	2,46	6,56	3,54	13,1	4,82	6,19	12,49	T4
	FT4	13,72	15,69	15,05	14,34	10,13	12,96	16,1	14,27	100
	T4	118,2	130,4	117,6	98,5	85,0	96,2	134,0	118,9	
B 2 **	TSH	2,9	2,43	3,05	7,88	15,99	25,13	34,53	28,63	T4
	FT4	19,08	19,42	11,84	15,98	6,74	10,49	11,12	13,19	100
	T4	99,9	93,3	79,9	77,8	52,2	68,6	62,3	89,9	
B 3 ***	TSH	2,85	1,39	2,25	3,56	4,81	3,84	5,91	5,79	T4
	FT4	17,21	19,03	15,95	15,24	13,91	14,02	12,08	12,7	100
	T4	103,8	102,0	76,1	62,9	74,3	58,8	67,9	58,3	
B 10****	TSH	2,06	3,38	2,16	2,36	2,3	1,46	1,81	2,22	T3
	FT4	6,82	7,29	5,96	6,26	5,69	6,79	6,27	5,31	20
	T4	39,9	39,6	31,0	21,3	30,4	40,5	36,1	43,5	
B 4	TSH	0,97	0,36	1,01	1,63	1,66	1,64	0,95	1,45	T4
	FT4	14,12	18,56	11,3	12,11	12,63	16,59	13,84	10,77	100
	T4	109,0	124,6	104,8	101,3	90,2	122,7	104,6	99,1	
B 5	TSH	1,3	0,44	1,28	1,52	1,96	2,24	1,55	1,82	T4
	FT4	16,26	18,5	15,62	13,25	14,19	13,99	12,51	13,62	50
	T4	168,8	139,5	130,4	131,8	136,5	113,9	128,1	123,1	
B 6	TSH	0,88	3,0	3,23	2,71	1,62	2,8	2,0	0,6	T4
	FT4	15,23	12,0	14,12	15,48	13,49	13,81	15,33	15,92	100
	T4	114,2	70,8	110,2	104,7	86,6	91,5	121,7	96,1	

Tabulka 4 - 3 Přehled hodnot parametrů funkce štítné žlázy
soubor B - pokračování

Týdny		0	1	2	3	4	5	6	7	Dávka T4
Kód Pac.										
B 7	TSH	0,65	1,3	1,38	0,97	1,73	1,8	1,22	1,13	T4
	FT4	16,29	13,05	14,78	14,12	14,46	15,57	13,41	13,98	50
	T4	105,5	89,7	88,3	95,9	77,7	87,8	88,2	83,9	
B 8	TSH	1,17	1,32	2,24	3,89	3,64	3,25	4,05	1,61	T4
	FT4	15,27	16,84	12,83	13,62	14,63	13,66	12,95	14,74	100
	T4	120,6	111,3	84,7	92,1	97,1	85,7	80,3	93,3	
B 9	TSH	2,02	1,88	1,67	5,98	3,08	5,08	1,67	1,4	T4
	FT4	17,84	19,51	15,36	15,77	14,73	14,9	14,34	15,18	100
	T4	129,4	167,0	112,4	112,5	101,6	84,8	74,5	85,6	

Jednotky: TSH IU/L, FT4 pmol/L, TT4 nmol/L, dávka T4 substituční terapie v mg/den (B 10 T3 substituční terapie v µg/den) .

Poznámky k abnormním nálezům:

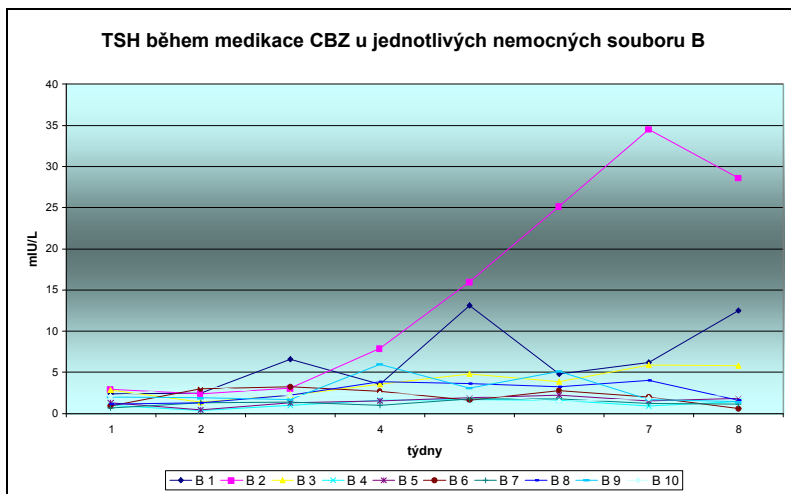
* na cílený dotaz nemocná uvádí neúplnou spolupráci při léčbě z důvodu: pro nástup pocitu zvýšené únavnosti a zpomalení přibližně od 2. týdne užívala Timonil nepravidelně, pokračování v medikaci CBZ nebylo doporučeno.

** 5. týden započato s vysazováním Timonilu, nemocná převedena na Convulex

*** pokračování v medikaci CBZ nebylo doporučeno

**** TT3 s normální hodnotou v nultém i dalších týdnech (0 - 7.týden: 2,1 ; 2,24; 2,5; 2,25; 2,12; 2,55; 2,96; 2,35 nmol/l).

Graf 1



Hladina CBZ byla u nemocných souboru B v terapeutickém rozmezí s průměrnou hodnotou (21,31 umol/l) s výjimkou nemocné č. B 2 – CBZ vysazen v průběhu sledování pro hypotyreózu, proto 7. týden nulová hladina, obdobně u pacientky B 1.

Protilátky proti tyreoglobulinu / tyreoperoxidáze

Z celkového počtu 29 nemocných, kteří studii dokončili mělo pozitivní protilátky proti TG-Ab a/nebo TPO-Ab 4 nemocných (2 ze souboru B, 2 ze souboru A), tedy 14,3%.

5. Diskuse

Během medikace CBZ jsme, pozorovali pokles hladin TT4 a FT4 obdobně jako ostatní (8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16). U obou skupin nemocných (souboru A i B) došlo k tomuto poklesu již v úvodu medikace – v případě TT4 byl prokázán již po prvním týdnu léčby, přičemž poté již hladina TT4 zůstala stacionární. V obdobně uspořádané studii Rootwelt et al (8) je též referován přibližně 30% pokles hladiny TT4 během prvních dvou týdnů medikace u pacientů po nasazení CBZ, resp. PHT. Za hlavní příčinu poklesu hladin TT4 i FT4 v souvislosti s medikací CBZ je považována zvýšená biodegradace hormonů štítné žlázy. Je dána jednak vytěsněním T4 z vazby na TBG, což má za následek vyšší podíl FT4 dostupného k biodegradaci a především pak indukci glukuronidace (17,18).

Je zřejmé, že u nemocných s intaktní funkcí osy hypofýza-štítná žláza (v našem případě nemocní souboru A), dojde po poklesu hladin hormonů štítné žlázy k dostatečnému zvýšení jejich produkce v rámci zpětnovazebné regulace a nemocní zůstávají eutyroidní a to i během dlouhodobého (5let) sledování (10). V souhlase s tímto mechanismem navození nového steady state popisují někteří autoři nevýraznou (12,15) nebo jen tranzientní (8) elevaci TSH u nemocných léčených CBZ. Také v našem kontrolním souboru A byl pozorován mírný, statisticky ještě nesignifikantní vzestup TSH ($p=0,073$). Představu zvýšené kompenzatorní činnosti štítné žlázy v souvislosti s expozicí AE-IND podporuje též práce Hegedüse et al.(19), který referuje o zvýšeném objemu štítné žlázy pacientů na CBZ v porovnání s kontrolami.

Někteří autoři v souvislosti s medikací AE-IND I. a II. generace nacházejí mezi sledovanými (s obdobnou charakteristikou souboru pacientů jako má náš soubor A-tedy nemocní bez onemocnění štítné žlázy v anamnéze) významný podíl pacientů s poklesem TT4, FT4 pod referenční rozmezí při normálních hodnotách bazálních nebo TRH-stimulovaných hladin TSH (9, 10, 11, 20). Též v našem kontrolním souboru A se vyskytlo 11 nemocných, u nichž hodnota FT4 a/nebo hodnota TT4 ojediněle, či opakovaně lehce klesla pod referenční mez. Surks et al. (21) uvádí jako argument pro tento dlouhé roky trvající paradox nízkých sérových koncentrací FT4 a FT3 u zjevně euthyroidních nemocných léčených CBZ, resp. PHT laboratorní chybu komerčních kitů s podhodnocením hladin FT3, FT4. Tento argument je přesvědčivý a lze jím vysvětlit i náš nález snížených hodnot FT4 pod referenční mez bez odezvy v hladině TSH u uvedených 11 nemocných souboru A a pokles FT4 bez vzestupu TSH u jedné nemocné souboru B (nemocná B 4).

Opakovaně v textech výše zmíněných prací zaznívá v souvislosti s uvedenými nálezy změn homeostázy hormonů štítné žlázy suspekce na možnost subklinické hypotyreózy v souvislosti s medikací AE-IND.

Tiihonen et al (12) proto provedl studii, ve které byly u 35 nemocných na AE-IND kromě hladin hormonů štítné žlázy podrobně vyšetřeny parametry závislé na její funkci, resp. na hladině hormonů štítné žlázy; z těchto 35 nemocných pak bylo vybráno 13 nemocných, kteří měli hodnotu FT4 nižší nežli 10 pmol/L a jeden nemocný s výraznou únavou (s normální hodnotou FT4) k účasti na randomizované, dvojité slepé studii k posouzení efektu substituční T4 léčby, resp. placeba na sledované parametry. Autoři uzavírají, že substituční léčbu tyroxinem nelze u nemocných medikovaných AE-IND všeobecně doporučit,

vzhledem k tomu, že u těchto nemocných nebyly zjištěny přesvědčivé známky hypotyreózy. Obdobný závěr vyplývá i z přehledu věnovanému otázce léčby subklinických poruch funkce štítné žlázy (22). Též v našem případě žádnému nemocnému souboru A nebyla doporučena substituční léčba.

U nemocných s diagnosou primární hypotyreózy (soubor B) je situace odlišná. Kompenzační mechanismus, který po poklesu hladin hormonů štítné žlázy v souvislosti s medikací CBZ, resp. AE-IND dostatečně zvýší produkci hormonů štítné žlázy je zde omezen nebo zcela chybí. Tito nemocní jsou, podle stupně zachovalé funkční rezervy štítné žlázy, více či méně závislí na exogenní T4, resp. T3 substituci. Dojde-li ke zvýšení clearance této substituční T4/T3 terapie a není-li funkční rezerva schopna deficit hormonů kompenzovat, dojde k rozvoji, resp. dekompenzaci léčené (popř. u neléčených k demaskování subklinické) hypotyreózy. Aanderud et al po své referenci o dvou případech hypotyreózy spojené s medikací CBZ, resp. kombinací CBZ+PHT (5), realizuje prospektivní studii s 9 nemocnými na substituční T4 léčbě (4), nachází signifikantní pokles hladin hormonů štítné žlázy, ovšem bez elevace TSH (výhrady ohledně reprezentativnosti souboru pacientů této práce byly uvedeny v úvodu tohoto autoreferátu).

De Luca et al. (3) ve studii s metodikou, která je podobná metodice této práce, pozoroval v souboru 5 dětí léčených substituční T4 terapií po nasazení CBZ u 3 dětí hypotyreózu se vzestupem TSH na hodnotu 10; 17,8; resp. 18,5 mIU/l.

Funkční rezerva štítné žlázy, která by umožnila kompenzovat zvýšenou clearanci tyroidálních hormonů je u substitučně léčených nemocných velmi pravděpodobně variabilní.

Tuto hypotézu může podporovat signifikantně ($p=0,019$) vyšší hladina TSH (medián 2,63 mIU/L) v nultém týdnu (tedy před začátkem medikace CBZ) u 4 nemocných souboru B, u nichž se během medikace CBZ rozvinula klinicky manifestní, resp. subklinická hypotyreóza, oproti hladině TSH (medián 1,07 mIU/L) v nultém týdnu ostatních 6 nemocných souboru B, u nichž medikace CBZ nebyla spojena se vzestupem TSH nad referenční mez. Za povšimnutí stojí též skutečnost, že u nemocné s nejvyšší hodnotou TSH (2,9uIU/L) před zahájením medikace CBZ došlo v průběhu medikace CBZ též k nejvyšší elevaci TSH (34,5mIU/L).

Podívejme se na konkrétní hodnoty TSH, které měli nemocní našeho souboru B a De Lucovi (3) (uvedeni kurzívou) před zahájením medikace CBZ : **2,41; 2,9; 2,85; 2,02; 4,3; 3,8; 1,7**; 1,1; 3,1; 0,97; 1,3; 0,88; 0,65; 1,17; 2,06; mIU/L. Zvýrazněné hodnoty patří nemocným, u kterých po expozici CBZ došlo k elevaci TSH nad referenční mez.

Medián zvýrazněných hodnot je 2,85 versus 1,14 nezvýrazněných; rozdíl je opět signifikantní ($p=0,015$). Ze zvýrazněných hodnot je pouze jedna nižší nežli 2 mIU/L a naopak z 8 nezvýrazněných hodnot, náležitých nemocným u nichž medikace CBZ proběhla bez abnormní elevace TSH byla pouze ve dvou případech hodnota TSH vyšší nežli 2 mIU/L.

Podobně v souboru pacientů Aanderud et al. (4) (kde všichni nemocní během medikace CBZ zůstali eutyroidní) žádný nemocný (s výjimkou jednoho pacienta s tumorem hypofýzy) neměl TSH vyšší než 2mIU/L.

Z uvedeného je patrné, že výše hladiny TSH před zahájením medikace CBZ, resp. AE-IND může mít u nemocných substitučně léčených pro primární hypotyreózu (aktuálně eutyroidních) poměrně

vysokou prediktivní hodnotu ohledně rizika hypotyreózy v průběhu medikace CBZ, resp. AE-IND.

Kromě hodnoty TSH v nultém týdnu jsme se domnívali, že by fenotyp CYP3A4 mohl představovat biologický marker individuální rizikovosti nemocných. Bohužel o této možnosti bylo uvažováno až v průběhu studie, tento parametr tedy jako jediný nebyl sledován prospektivně a byly fenotypovány pouze 2 nemocné souboru B, u kterých došlo v souvislosti s medikací CBZ k rozvoji klinicky manifestní hypotyreózy. Výsledky jsou nesourodé, pokud lze konstatovat na počtu 2 vyšetřených. Jedna nemocná: extrémě pomalý, druhá: střední metabolizátor. Interpretace je obtížná, vzhledem k tomu, že doposud u nemocných s hypotyreózou indukovanou CBZ fenotyp izoformy CYP3A4 vyšetřen nebyl; z kontextu výsledků prací, které v průběhu medikace CBZ sledovaly závislost změn hladiny hormonů štítné žlázy na míře indukce cytochromu P450 ovšem vyplývá, že význam indukce cytochromu P450 nebude velmi pravděpodobně směrodatný (9, 10), na rozdíl od výše zmíněné indukce glukuronidace.

Pokud se týká pokusu o procentuální odhad rizika hypotyreózy u substitučně léčených v souvislosti s AE-IND, jsou data, jak již bylo uvedeno v úvodu velmi sporá. V případě CBZ validní data poskytuje pouze práce De Luca (3) (u 3 z 5 dochází k hypotyreóze) a domnívám se, že též data naší práce jsou k dané problematice validní. K práci Aanderud (4) jsou metodologické námitky, ovšem též ji nelze zcela opominout. Práce s PHT (1, 2) nelze zahrnout pro krátkou dobu sledování (2 týdny). Pokud počítáme výsledky práce (3) + naše výsledky, pak z 15 nemocných dochází u 7 k hypotyreóze-riziko tedy 46,7%, pokud počítáme i pacienty práce (4) pak docházíme k hodnotě rizika 29,2%,

průměr těchto dvou hodnot je 38%. Uvedený odhad je jistě zatížen malou velikostí souboru a lze též diskutovat zda je vhodné do výpočtu zahrnout i případy subklinické hypotyreózy.

6. Závěry

Ad cíl 1

6.1

Medikace CBZ u nemocných, kteří netrpí onemocněním štítné žlázy

Naše výsledky sledování souboru A podporují náš předpoklad, že klinicky významnou alteraci homeostázy hormonů štítné žlázy v souvislosti s medikací CBZ nelze všeobecně očekávat.

6.2

Medikace CBZ, u nemocných, kteří užívají substituční terapií pro primární hypotyreózu

1.

Výsledky sledování souboru B podporují náš předpoklad nezanedbatelného rizika dekompenzace hypotyreózy v souvislosti s medikací CBZ, které se pravděpodobně pohybuje **kolem hodnoty 38%**.

2.

Porovnání hodnot TSH v nultém týdnu podskupin 1 vs 2 souboru B (obr. 4 – 2) demonstruje skutečnost, že především ti nemocní s primární hypotyreózou jejichž hodnota TSH je před zahájením medikace CBZ, vyšší než cca 2 mIU/L velmi pravděpodobně patří ke skupině pacientů s vysokou mírou rizika rozvoje hypotyreózy v souvislosti s expozicí CBZ.

3.

Výsledky sledování dynamiky změn hladin hormonů štítné žlázy u souboru B podporují náš předpoklad, že maximum rizika dekompenzace hypotyreózy leží v intervalu prvního měsíce medikace CBZ, přičemž iniciální fázi této farmakokinetické lékové interakce lze detekovat (v případě týdenního intervalu odběru hladin) již od prvního, resp. druhého týdne medikace CBZ.

Ad cíl 2

Hodnota TSH v nultém týdnu u nemocných s primární hypotyreózou může představovat hodnotný, jednoduše vyšetřitelný, byť na této úrovni poznatků, pouze orientační, biologický marker individuální rizikovosti nemocného pro rozvoj hypotyreózy v souvislosti s CBZ.

Především nemocní s primární hypotyreózou s hodnotou vyšší než přibližně 2 mIU/L patří do skupiny s vysokou mírou rizika rozvoje hypotyreózy v souvislosti s expozicí CBZ.

Z hlediska fenotypizace enzymů účastnících se na eliminaci hormonů štítné žlázy bylo námi provedené retrospektivní vyšetření

fenotypu CYP3A4 (dvou nemocných, u kterých došlo k rozvoji hypotyreózy v souvislosti s expozicí CBZ) bez přínosu k dané problematice a lze předpokládat, že vyšetření fenotypu uridindifosfoglukuronosyltransferázy by mohlo přinést v dané otázce zajímavé a klinicky použitelné výsledky.

Na druhou stranu vyšetření hladiny TSH s následnou kontrolou v čase je jistě, z hlediska běžné klinické praxe, metodou volby.

Ad cíl 3

Přestože soubor B není příliš rozsáhlý a obsahuje pouze 10 nemocných, nebyl literární rešerší zjištěn větší soubor věnující se obdobnému tématu. Práce tedy nepochybně přispěla k rozšíření relevantních dat týkajících se dané problematiky.

Na druhou stranu v období, které se vyznačuje tendencí k preferenci nových antiepileptik pro jejich příznivější profil nežádoucích účinků a bezpečnostních rizik, nelze bez etických námitek a pochybností dále rozšiřovat soubor B.

7. Klinické konsekvence

Nemocní léčení CBZ, kteří netrpí onemocněním štítné žlázy

Pravděpodobnost klinicky významné alterace homeostázy hormonů štítné žlázy je prakticky rovna nule a substituční T4(T3) léčba není všeobecně doporučována.

Pouze u starších žen a případně i u nemocných medikovaných některými léky (zvláště amiodaron, lithium) je vhodné vyšetřit hodnotu TSH již před zahájením léčby CBZ - vzhledem k vyšší prevalenci subklinické, či doposud neléčené manifestní hypotyreózy u těchto nemocných.

Nemocní léčení substituční terapií pro primární hypotyreózu

před nasazením CBZ je vhodné pamatovat na:

Nezanedbatelné riziko dekompenzace hypotyreózy v souvislosti s medikací CBZ, které se pravděpodobně pohybuje kolem hodnoty 38%, přičemž především nemocní s primární hypotyreózou jejichž hodnota TSH je před zahájením medikace CBZ, vyšší než cca 2 mIU/L budou velmi pravděpodobně patřit ke skupině pacientů s vysokou mírou rizika rozvoje hypotyreózy v souvislosti s expozicí CBZ.

Maximum rizika dekompenzace hypotyreózy leží v intervalu prvního měsíce po zahájení medikace CBZ.

Před zahájením medikace CBZ je tedy vhodné vyšetření hladiny TSH, s následnou kontrolou TSH nejlépe po 2-3 týdnech medikace, v případě klinických příznaků hypotyreózy dříve.

Kombinace CBZ s ostatními AE-IND je spojena s potenciací účinku na snížení hladin hormonů štítné žlázy, též kombinace s VPA

může mít za následek obdobný efekt. Riziková je kombinace CBZ, resp. AE-IND s lithiem a lze předpokládat, že i s amiodaronem a některými dalšími léky.

Pokud během medikace CBZ dojde k dekompenzaci hypotyreózy je nutné ve spolupráci s endokrinologem upravit dávku T4(T3)-substituční medikace s následnou kontrolou hladin hormonů štítné žlázy, popřípadě převést nemocného na AE, které není enzymatickým induktorem.

V první volbě či ad on terapii je vhodné u těchto nemocných upřednostnit AE, které není enzymatickým induktorem.

Lze předpokládat, že výše uvedené závěry budou platné i v případě nemocných léčených fenytoinem, pravděpodobně též fenobarbitalem, primidonem a zřejmě i oxcarbazepinem. Nová AE-IND (topiramát a felbamát) mají potenciál enzymatické indukce nižší. Nejednoznačná formulace tohoto odstavce (rovina předpokladu) je volena pro absenci literárních dat týkajících se nemocných substitučně léčených pro primární hypotyreózu v kontextu expozice jiných antiepileptik nežli CBZ a fenytoinu.

8. Souhrn

Úvod: Léčba carbamazepinem (CBZ) je spojena s ovlivněním homeostázy hormonů štítné žlázy (ŠŽ), vzácně včetně rozvoje klinicky manifestní hypotyreózy. Cílem této studie bylo zhodnotit vliv CBZ na homeostázu hormonů ŠŽ v časně fázi medikace CBZ u nemocných léčených substituční hormonální terapií pro primární hypotyreózu v porovnání s nemocnými, kteří recentně ani v minulosti neprodělali onemocnění ŠŽ.

Materiál a metodika: Prospektivně bylo sledováno 29 nemocných indikovaných k léčbě CBZ. Před zahájením medikace CBZ byly u těchto nemocných vyšetřeny následující parametry: hladina tyrotropinu (TSH), celkového tyroxinu (TT4), volného tyroxinu (FT4); protilátky proti tyreoperoxidáze (TPO-ab) a tyreoglobulinu (TG-ab). Hladiny TSH, TT4 a FT4 byly poté sledovány v týdenních intervalech po dobu 7 týdnů. 19 nemocných nemělo před zahájením medikace CBZ v anamnéze onemocnění ŠŽ (kontrolní soubor A); 10 nemocných bylo léčeno L-tyroxinem (medián dávky 100 μ g/den) pro primární hypotyreózu, dle vstupních hodnot hormonů ŠŽ všichni kompenzováni, resp. eutyroidní (soubor B).

Výsledky: V kontrolním souboru A jsme zaznamenali signifikantní (cca 15-25%) pokles hladiny TT4 již od prvního týdne sledování (Friedman, $p < 0.001$), pokles hladiny FT4 (cca o 10-15%) byl též signifikantní a to od 2. týdne sledování ($p < 0.001$). Současně došlo k signifikantní elevaci poměru FT4/TT4 ($p < 0.001$) a mírné, nesignifikantní elevaci hladiny TSH ($p = 0,073$); přičemž hodnoty TSH byly u všech pacientů

souboru A ve fyziologickém rozmezí po celou dobu sledování.

Naproti tomu u nemocných souboru B byl obdobný pokles hladin TT4 a FT4 následován signifikantním vzestupem hladin TSH ($p=0,011$), přičemž poměr FT4/TT4 nebyl signifikantně změněn ($p=0,218$). U 4 z 10 nemocných došlo k vzestupu TSH nad referenční mez s nutností modifikace léčebného postupu (vysazení CBZ). Hodnota hladiny TSH v nultém týdnu (před zahájením medikace CBZ) byla u těchto 4 nemocných signifikantně vyšší (medián 2,63 mIU/L) v porovnání se zbylými 6 nemocnými souboru B (medián 1,07 mIU/L; Mann-Whitney test, $P=0,019$).

Závěr: Léčba CBZ zvyšuje potřebu hormonů ŠŽ, vzhledem k jejich zvýšené eliminaci, pravděpodobně především mechanismem enzymatické indukce. U pacientů bez onemocnění ŠŽ dojde ke kompenzaci zvýšením produkce hormonů ŠŽ a nemocní zůstávají eutyroidní. V případě pacientů na substituční hormonální léčbě je poměrně vysoké riziko klinicky závažné farmakokinetické interakce CBZ se substituční terapií (spočívající v dekompenzaci hypotyreózy); lze jej odhadnout přibližně na hodnotu 38%. Rozvoj této farmakokinetické interakce lze očekávat od prvního, resp. druhého týdne medikace CBZ, přičemž nemocní, u kterých je hodnota TSH před zahájením medikace CBZ vyšší než 2 mIU/L patří velmi pravděpodobně ke skupině s maximálním rizikem. U pacientů léčených substituční terapií pro hypotyreózu je tedy vhodné po zahájení medikace CBZ za 3-4 týdny vyšetřit hladinu TSH. Jestliže dojde po nasazení CBZ k vzestupu TSH nad referenční mez, je nutné upravit dávku substituční hormonální terapie nebo nemocného převést na antiepileptikum, které nepatří mezi enzymatické induktory.

8. Summary

Introduction: While carbamazepine (CBZ) treatment may affect serum thyroid hormone concentrations it rarely leads to clinically important hypothyroidism. This study was aimed to evaluate an early effect of CBZ on thyroid status in hypothyroid patients with thyroid hormone replacement, as compared with patients without a thyroid disorder.

Methods: Twenty-nine patients indicated for CBZ treatment were followed prospectively. Their thyrotropin (TSH), total thyroxine (TT4), free thyroxine (FT4) and antibodies against thyreoperoxidase (TPO-ab) and thyreoglobulin (TG-ab) serum levels were assayed before the start of CBZ medication (150 mg/d increasing to 450 mg/d), and then their TSH, TT4 and FT4 serum levels were assayed at week intervals for 7 weeks. Nineteen patients had no thyroid disorder before CBZ treatment (control group A), whereas 10 patients were treated with L-thyroxine (median 100µg/d) for hypothyroidism and were stable before CBZ treatment (group B). The fluctuations of thyroid status after the start of CBZ treatment were compared between the groups.

Results: In the control group, TT4 was significantly decreased by ca. 15 to 25 %, starting from the 1st week of treatment (Friedman, $p < 0.001$), while FT4 was decreased by only ca. 10 to 15 %, and the significance ($p < 0.001$) was delayed till the 2nd week. There was a concomitant increase in FT4/TT4 ratio ($p < 0.001$) and a mild, non-significant increase in TSH ($p = 0.073$) never exceeding normal range. Conversely, in group B with hormonal replacement, a similar TT4 and FT4 decline was followed by significantly increasing TSH levels ($p =$

0.011), while the FT4/TT4 ratio was not significantly changed ($p = 0.218$). In 4 of 10 patients TSH rose over 5 mU/L and the treatment had to be modified. Looking back, these 3 patients had significantly higher pre-treatment TSH levels (median 2,63 mIU/L) than the rest of the group B (median 1.07 mIU/L; Mann-Whitney test, $P = 0.019$).

Conclusions: CBZ treatment seems to increase demand for thyroid hormones, due to their increased metabolic clearance rate. In patients with no thyroid pathology, there is a compensatory reaction, leading to new steady state, and keeping them euthyroid. In patients supplemented with T4 for hypothyroidism, assessment of thyroid status (preferably with TSH) seems advisable in the first 3 to 4 weeks of CBZ treatment, in order to identify those prone to deterioration. If TSH after CBZ increases above normal range, T4 dose adjustment may be appropriate. Alternatively, CBZ may be replaced by an anticonvulsant without enzyme-inducing capacity.

9. Publikace se vztahem k tématu vlivu antiepileptik na homeostázu hormonů štítné žlázy

Šimko J., Horáček J., Waberžinek G. Severe hypothyroidism as a complication of anticonvulsant treatment. *Epilepsia*, 45(3): 1-2, 2004. IF 3,329.

J.Šimko. Vliv antiepileptik na homeostázu hormonů štítné žlázy. Čes. a slov. Neurol. Neurochir. - 2.4.2007 přijato k publikaci. IF 0,047.

Šimko J., Horáček J. Carbamazepine and risk of hypothyroidism: A prospective study. *Acta Neurologica Scandinavica* – 12.4.2007 přijato k publikaci. IF 1,833.

10. Literatura

1. Faber J, Lumholtz IB, Kirkegaard C, Poulsen S, Jorgensen PH, Siersbaek-Nielsen K et al. The effect of phenytoin (diphenylhydantoin) on the extrathyroidal turnover of thyroxine, 3,5,3'-triiodothyronine, 3,3',5'- triiodothyronine, and 3',5'-diiodothyronine in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:1093-99.
2. Oppenheimer JH, Fischer LV, Nelson KM, Jailer JW. Depression of the serum protein-bound iodine level by diphenylhydantoin. *J Clin Endocrinol Metab* 1961;21:252-62.
3. De Luca F, Arrigo T, Pandullo E, Siracusano MF, Benvenega S, Trimarchi F. Changes in thyroid function tests induced by 2 month carbamazepine treatment in L-thyroxine-substituted hypothyroid children. *Eur J Pediatr* 1986;145: 77-9.
4. Aanderud S, Myking OL, Stranjord RE. The influence of carbamazepine on thyroid hormones and thyroxine binding globulin in hypothyroid patients substituted with thyroxine. *Clin Endocrinol* 1981;15:247-52.
5. Aanderud S, Strandjord RE. Hypothyroidism induced by anti-epileptic therapy. *Acta Neurol Scand* 1980;61:330-2.
6. Blackshear JL, Schultz AL, Napier JS, Stuart DD. Thyroxine replacement requirements in hypothyroid patients receiving phenytoin. *Ann Intern Med* 1983;99:341-42.

7. Simko J, Horacek J, Waberzinek G. Severe hypothyroidism as a complication of anticonvulsant treatment. *Epilepsia*. 2004;45:292-93.
8. Rootwelt K, Ganes T, Johannessen SI. Effect of carbamazepine, phenytoin and phenobarbitone on serum levels of thyroid hormones and thyrotropin in humans. *Scand J Clin Lab Invest* 1978;38:731-6.
9. Isojärvi JI, Turkka J, Pakarinen AJ, Kotila M, Rattya J, Myllylä VV. Thyroid function in men taking carbamazepine, oxcarbamazepine, or valproate for epilepsy. *Epilepsia* 2001;42: 930-4.
10. Isojärvi JI, Airaksinen KE, Mustonen JN, Pakarinen AJ, Rautio A, Pelkonen O et al. Thyroid and myocardial function after replacement of carbamazepine by oxcarbamazepine. *Epilepsia* 1995;36: 810-16.
11. Isojärvi JI, Pakarinen AJ, Myllylä VV. Thyroid function with antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 1992;33:142-48.
12. Tiihonen-M, Liewendahl-K, Waltimo-O, Ojala-M, Valimaki-M. Thyroid status of patients receiving long-term anticonvulsant therapy assessed by peripheral parameters: a placebo-controlled thyroxine therapy trial. *Epilepsia* 1995;36:1118-25.
13. Isojärvi JI, Pakarinen AJ, Myllylä VV. Thyroid function in epileptic patients treated with carbamazepine. *Arch Neurol* 1989;46:1175-78.
14. Strandjord RE, Aanderud S, Myking OL, Johannessen SI. The influence of carbamazepine on serum thyroxine and triiodothyronine in patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1981;63:111-21.
15. Eiris-Punal J, Del Río-Garma M, Del Río-Garma MC, Lojo-Rocamonde S, Novo-Rodrigues I, Castro-Gago M. Long-term treatment of children with epilepsy with valproate or carbamazepine may cause subclinical hypothyroidism. *Epilepsia* 1999;40:1761-66.

16. Isojärvi JIT, Pakarinen AJ, Yliparosaari, Myllylä VV. Serum hormones in male epileptic patients receiving anticonvulsant medication. *Arch Neurol* 1990;47:670-6.
17. Benedetti MS, Whomsley R, Baltés E, Tonner F. Alteration of thyroid hormone homeostasis by antiepileptic drugs in humans: involvement of glucuronosyltransferase induction. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:863-72.
18. Hood A, Klaassen CD. Differential effects of microosomal enzyme inducers on in vitro thyroxine(T(4)) and triiodothyronine (T(3)) glucuronidation. *Toxicol Sci* 2000;55:78-84.
19. Hegedüs L, Hansen JM, Lüdorf K, Perrild H, Feldt-Rasmussen U, Kampman JP. Increased frequency of goitre in epileptic patients on long-term phenytoin or carbamazepine treatment. *Clin Endocrinol* 1985;23:423-29.
20. Deda G, Akinci A, Tezic T, Karagol U. Effects of anticonvulsant drugs on thyroid hormones in epileptic children. *Turk J Pediatr*. 1992;34:239-44.
21. Surks MI, DeFesi CR. Normal serum free thyroid hormone concentrations in patients treated with phenytoin or carbamazepine. *JAMA* 1996;275:1495-98.
22. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004 Jan 14;291:228-38.

Seznam použitých zkratek

AE-IND	antiepileptika induktoři
CBZ	carbamazepin
FT3	trijodtyronin volný
FT4	tyroxin volný
T3	trijodtyronin
T4	tyroxin
TSH	tyrotropin
TT3	trijodtyronin celkový
TT4	tyroxin celkový