

**Univerzita Karlova 1. Lékařská fakulta v Praze**

## **Vliv carbamazepinu na homeostázu hormonů štítné žlázy**

**MUDr. Julius Šimko**

**Doktorandská dizertační práce v oboru NEUROVĚDY**

**Školitel:**

**Prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.**

**Praha 2007**

*Neurologická ambulance  
Svatohavelská 266  
Rychnov nad Kněžnou  
516 01  
Tel.: 494 534743  
Mobil: 605 54 8022*

*Neurologická klinika FN v Hradci Králové  
Nezvalova 265  
Hradec Králové  
500 05  
Tel: 49583 7255, 7260*

*E mail: [j.simko@wo.cz](mailto:j.simko@wo.cz)*

## **Předmluva**

*Klinická praxe nám, jako lékařům přináší nepřetržitě řadu podnětů, které mohou být dobrým důvodem k zamyšlení . V některých případech záhy, v jiných pak mnohem později pochopíme pravou příčinu té které události, jenž nás pro svou atypii zaujala.*

*Obvykle zjistíme, že daný problém oslovil již někoho před námi a cestu k pochopení máme víceméně předem připravenou. Díky za ni, především v našich „myšlenských počátcích“. Vzácně a většinou nečekaně spatříme obrysy bílého místa na mapě, která nám byla předána; Jeho tajemství se stane otázkou . Přítelem, který nás povznes nad kamení a prach naší cesty, tak jak to obvykle praví přátelé dělávají.*

*Inspirací k předkládané práci se stala kazuistika uvedená v kapitole 2.2.1.1.2. Z přehledu současného stavu problematiky (kapitola 2, resp. 2.2.1.1.2) vyplývá, že dané téma nepatří v kontextu pacientů léčených pro primární hypotyreózu k oblastem s širokým literárním zázemím; o to zajímavější byla práce s ním spojená.*

## Obsah:

Předmluva .....	2
Souhrn .....	5
<b>Úvod 1</b> .....	10
1.1 Štítná žláza - pohled do historie .....	10
1.2 Antiepileptika - pohled do historie .....	15
1.3 Epidemiologické souvislosti.....	16
1.4 Léky, které mohou ovlivnit funkci štítné žlázy .....	19
1.4.1 Interference s imunitním systémem .....	19
1.4.2 Ovlivnění syntézy a sekrece hormonů štítné žlázy .....	19
1.4.3 Ovlivnění kapacity vazebných proteinů pro T4 a T3, popř. vytěsnění T4,T3 z vazby.....	20
1.4.4 Centrální suprese TSH .....	20
1.4.5 Inhibice aktivity dejodázy I.typu (5´dejodázy) .....	20
1.4.6 Snížení resorpce levotyroxinu ve střevě .....	20
1.4.7 Zvýšení metabolismu hormonů štítné žlázy .....	20
1.5 Carbamazepin.....	21
1.5.1 Metabolismus carbamazepinu.....	21
1.5.2 Carbamazepin v klinické praxi .....	23
1.5.2.1 Nežádoucí účinky carbamazepinu.....	24
1.5.2.1.1 Neurologické .....	24
1.5.2.1.2 Reakce časně a pozdní přecitlivělosti.....	24
1.5.2.1.3 Systémový lupus erytematodes .....	25
1.5.2.1.4 Hepatální a gastrointestinální .....	25
1.5.2.1.5 Ovlivnění krvetvorby .....	26
1.5.2.1.6 Endokrinologické .....	26
1.5.2.1.7 Kostní metabolismus .....	27
1.5.2.1.8 Kardiovaskulární .....	28
1.5.2.1.9 Renální .....	29
1.5.2.1.10 Syntéza hemu .....	29
1.5.2.1.11 Imunoglobuliny .....	29
1.5.2.1.12 Retinální abnormality .....	29
1.5.2.1.13 Neuropsychiatrické .....	29

1.5.2.2 Carbamazepin a jeho interakce s léky .....	30
1.5.2.2.1 Vliv ostatních léků na carbamazepin .....	30
1.5.2.2.2 Vliv carbamazepinu na ostatní léky .....	32
<b>2 Přehled současného stavu problematiky .....</b>	<b>33</b>
2.1. Mechanismus ovlivnění homeostázy hormonů štítné žlázy AE medikací .....	34
2.2 Jednotlivá antiepileptika a štítná žláza.....	36
2.2.1. Antiepileptika induktory (AE-IND).....	36
2.2.1.1 AE-IND I. a II. generace .....	36
2.2.1.1.1 AE-IND u nemocných s normálními parametry funkce štítné žlázy..	36
2.2.1.1.2 AE-IND u nemocných substitučně léčených pro hypotyreózu .....	37
2.2.1.2 AE-IND III. generace .....	39
2.2.2 Antiepileptika inhibitory .....	39
2.2.3 Antiepileptika, která nejsou spojena s významnější enzymatickou indukcí / inhibicí .....	40
Souhrn kapitoly 2.....	41
<b>3 Cíle práce .....</b>	<b>43</b>
<b>4. Prospektivní studie: Carbamazepin a riziko vzniku hypotyreózy .....</b>	<b>44</b>
4.1 Materiál a metoda .....	44
4.2 Výsledky .....	47
4.2.1. Soubor A .....	47
4.2.1.1 Data .....	47
4.2.1.2 Výsledky zpracování dat souboru A .....	53
4.2.2 Soubor B .....	55
4.2.2.1 Data .....	55
4.2.2.2 Výsledky zpracování dat souboru B .....	58
4.3 Grafy .....	64
4.4 Diskuse .....	66
4.5 Závěr .....	71
4.5.1 Řešení prvního bodu cílů studie.....	71
4.5.1.1 Medikace CBZ u nemocných, kteří netrpí onemocněním štítné žlázy ....	71
4.5.1.2 Medikace CBZ, u nemocných, kteří užívají substituční terapií pro primární hypotyreózu .....	71

4.5.2 Řešení druhého bodu cílů studie .....	72
4.5.3 Řešení třetího bodu cílů studie .....	73
5. Klinické konsekvence .....	74
6. Literatura .....	76-92
7. Seznam použitých zkratek .....	93

## 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 časné fázi medikace CBZ u nemocných léčených substitiční 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 $\mu$ 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.

**Klíčová slova:**

Carbamazepin, hypotyreóza, tyroxin, tyreotropin

## **Abstract:**

### 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 1<sup>st</sup> 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 2<sup>nd</sup> 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 mIU/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.

**Key words:**

carbamazepine; hypothyroidism; thyrotropin; thyroxine

# 1 ÚVOD

## 1.1 Štítná žláza – pohled do historie

Zmínky o štítné žláze, resp. o zvětšení štítné žlázy – strumě, se objevují již 1500 let před n. l. v indickém písemnictví. První dochovaný anatomický popis štítné žlázy pak pochází od Claudia Galéna (2.století n.l.) (1).

Termín „štítná žláza“ (glandula thyreoidea) - z řeckého slova „thyreos“, znamenající „podlouhlý štít“. použil poprvé roku 1656 Thomas Wharton v souvislosti s jejím anatomickým popisem. Již z roku 1690 pochází první domněnka o uvolňování fyziologicky účinných substancí ze štítné žlázy do krve a to od holandského anatoma Fredericka Ruysche (1638-1731). Podobnou teorii zastával též francouzský vědec Theophile de Bordeu (1722-1776) (1). Za skutečného otce endokrinologie je ovšem považován francouzský fyziolog Claude Bernard (1813-1878). Roku 1855 Bernard, v souvislosti se studiem role jater v metabolismu cukru, poprvé zavádí termín „internal secretions“, tedy „vnitřní sekrety, resp. působky“ (2).

Představy o funkci štítné žlázy byly v průběhu historie medicíny různé. Galén předpokládal, že slouží k lubrikaci laryngu. Tato domněnka byla přijímána lékařskou veřejností dlouhý čas. Wharton roku 1656 vidí funkci tohoto orgánu v estetické rovině – zaoblení krku vyplněním prostorů kolem laryngu (3). Astley Cooper roku 1859 pozoruje pasáž lymfy přes štítnou žlázu do ductus thoracicus a předpokládá, že se jedná o lymfatickou žlázu (1).

První kdo se domníval, že funkcí štítné žlázy je vnitřní sekrece, konkrétně sekrece „životně důležitých látek“ do krevního oběhu během kritických stavů, byl Thomas King (1809-1847) (4). Biologický význam štítné žlázy následně podporují experimentální i klinická pozorování: roku 1856 provádí Moritz Schiff (1823-1896) tyreoidektomii na psech a vepřích s fatálními důsledky (3); Ludwig Rehn (1849–1930) a Jacques-Louis Reverdin (1841–1917) popisují v letech 1882-1883 nástup symptomů hypotyreózy po tyreoidektomii u pacientů s Graves-Basedowovou chorobou (5) a roku 1884 Schiff opakuje tyreoidektomii u psů, tentokrát doplněnou o „transplantaci“ tkáně štítné žlázy na jiné místo těla zvířat; přičemž prokazuje pozitivní efekt tohoto zákroku na délku přežití (1). V tomto období je funkce štítné

žlázy spojována s neutralizací toxinů a předpokládá se, že její nedostatečná funkce vede k toxémii.

Jasný vztah štítné žlázy k regulaci metabolismu byl formulován na základě pozorování George Murraye (1865–1939), Hectora Mackenzie (1856–1938) a Edwarda Foxe (1856–1938) v letech 1886-1895 prokazujících v úspěšný léčebný efekt extraktů štítné žlázy u nemocných s myxedémem (6).

Konec 19.století představuje počátek studia biochemie a sekrece štítné žlázy. Průkopníkem v této oblasti se stal Eugen Baumann (1846-1897), který jako první zjistil v roce 1896 značný obsah jodu jak ve žláze, tak v preparátech z ní připravených (7). Z prášku sušených štítných žláz získal, podobně jako nezávisle Oswald bílkovinu obsahující jod, která měla klinickou účinnost podobnou jako preparáty sušené žlázy. Bílkovinu roku 1899 nazval Oswald termínem tyreoglobulin (8). Přítomnost organického jodu v plasmě prokázali Gley a Bourcet roku 1900 (3). Velký úspěch přišel roku 1914, kdy Edward Kendall (1886-1970) izoloval z tyreoglobulinu krystalickou látku, kterou pojmenoval tyroxin (9). Přípravu tyroxinu pak zdokonalil Charles Harrington (1878–1965), který v letech 1926-1927 zjistil, že tyroxin je 3,5,3',5', -tetrajod-p-hydroxyfenylether aminokyseliny tyrozinu (10). Triiodtyronin v plazmě a štítné žláze detekovali až roku 1952 Gross a Pitt-Rivers (11).

### **Hypofýza a štítná žláza**

První kdo si povšiml souvislosti mezi hypofýzou a endokrinními chorobami byl Pierre Marie, který roku 1890 upozornil na konstantně se vyskytující nálezy zvětšené hypofýzy u nemocných s akromegalií (3, 12). Crowe, Cushing a Homans roku 1910 provedli totální hypofyzektomii u psů a pozorovali charakteristický soubor symptomů: bradykardii, hypotermii, ataxii a ztrátu vědomí; přičemž obdobné symptomy byly pozorovány i po odstranění pouze předního laloku hypofýzy (13). V průběhu 30.let 20. století byla izolována řada hormonů předního laloku hypofýzy, jedním s nich byl i tyrotropin, který byl identifikován Collipem a Andersonem roku 1935 (14). Přesnou strukturu molekuly tyrotropinu popsal počátkem sedmdesátých let 20. století Pierce (15). Koncept řízení funkce hypofýzy mechanismem zpětné vazby představil poprvé Hoskins, který použil v této souvislosti termín tyrostat (16).

Ve 40. letech 20. století byla pro popis vztahu těchto dvou žláz též poprvé použita fráze „osa hypofýza-štítná žláza“ (17).

### **Hypotalamus a štítná žláza**

Předpoklad, že hypotalamus je oblastí, kde dochází k propojení mezi nervovým a endokrinním systémem formuloval roku 1948 Harris (18). Roku 1951 prokázal Monte Greer souvislost lézí určitých oblastí hypotalamu (eminentia mediana a paraventriculárních jader) s absencí obvyklé odpovědi hypofýzy (zvýšená produkce TSH) na tyreostatikum thiouracil (19). Předpoklad, že periferní hormony, resp. hormony „prvního řádu“ regulují sekreci hormonů hypofýzy interakcí s neurony hypotalamu s následným uvolněním „releasing faktorů“ formulovali poprvé roku 1955 Saffran, Schally a Benfey (20).

### **Struma a kretenismus**

Již z období 1500 př. n. l. pochází doporučení čínských lékařů léčit strumu popelem hub, či konzumací mořských řas (1). Ačkoli struma byla známa již Hippokratovi (460-377 př.n.l.), její jednoznačnou souvislost s patologickou symptomatikou formulovali v evropské historii až Caleb Parry a Giuseppe Flajani na počátku 19. století (21). Z tohoto období též pochází termín „toxická struma“. První kdo si povšiml vztahu mezi prevalencí strumy a obsahem jodu ve vodě, soli a vzduchu byl francouz Chatin roku 1853 (22). Tuto informaci potvrdil roku 1921 Fellenverg ve Švýcarsku a Orr v Anglii (1). Popel z hub a mořské řasy byly používány k léčbě strumy v Evropě již od 12. století přičemž až roku 1812 z těchto substancí extranoval francouzský chemik Bernard Courtois látku, kterou následně analyzoval Humphry Davy a pojmenoval ji jod (1). O čtyři roky později zkouší anglický lékař William Prout sám na sobě jodid draselný, aby se ujistil, že v nízkých dávkách není tato látka toxická a následně jej používá k léčbě strumy (1). První studii hodnotící léčebný vliv jodu u nemocných se strumou poté provedl Jean-Francois Coindet z Ženevy (1774–1834) roku 1820, který jod podával formou tinktury 150 nemocným (23).

V letech 1909 -1913 Marine a Lenhart v USA demonstrují souvislost strumy s deficitem jodu u zvířat (24) a během let 1917-1920 Marine a Kimball používají jodid sodný jako potravinový doplněk (2g rozdělené do dvou denních dávek po dobu 3

let) u 2000 šolaček v endemické oblasti strumy; s následnou redukcí případů strumy z 87,6% na 13,1% (25). Až tyto práce učinily z podávání jodu plně uznávanou léčbu v prevenci strumy.

Prvním chirurgem, který dosáhl úspěšného výsledku tyreoidektomií byl Theodor Billroth roku 1849 ve Vídni. Způsob provedení operace poté výrazně zlepšil Theodor Kocher, který provedl více než 7000 tyreoidektomií s mortalitou kolem 4,5% (1). Za patologii a chirurgii nemocí štítné žlázy mu byla roku 1909, jako prvnímu chirurgovi, udělena Nobelova cena.

## **Hypotyreóza**

Roku 1850 Thomas Blizzard Curling (1811–88) zaznamenal u dvou svých pacientů souvislost otoku tukové tkáně v oblasti krku s absencí štítné žlázy (24). Podrobný popis myxedému pochází od anglického patologa Williama Gulla (1816–90) z roku 1873, který jej popisuje u pěti dospělých žen s diagnosou kretenismu (25). Byl to ale až William Ord (1834–1902) kdo roku 1878 použil termínu “myxedém” při popisu extenzivních depozit mucinu v kůži svých pacientů (26). Po roce 1880 začíná výzkum zaměřený na příčiny a léčbu myxedému. 1882 referuje Reverdin o myxedému u svých pacientů po tyreoidektomii (27). Také Kocher roku 1883 uvádí myxedém u 30 ze 100 nemocných po tyreoidektomii (1). Přibližně ve shodném období pozoruje Victor Horsley (1857–1919) rozvoj myxedému po tyreoidektomii u psů (3).

Hypotyreózu s chronickým nemaligním průběhem popsal jako první Riedel roku 1896 (28), tato fibrózní tyreoiditida nese nyní jeho jméno. Chronickou lymfocytární tyreoiditidu popsal podrobně roku 1912 Hashimoto na čtyřech kazuistikách, přičemž histologický obraz byl charakteristický atrofií tyrocytů, zvětšením lymfatických folikulů a zmnožením vazivové tkáně (29). Protilátky proti štítné žláze u Hashimotovy tyreoiditidy byly prokázány roku 1956 (17), tato skutečnost se stala východiskem pro další výzkum autoimunitních mechanismů poškození štítné žlázy. Quervainova subakutní tyreoiditida byla popsána De Quervainem roku 1936 (30).

Pokud se týká léčby hypotyreózy, pokusy o transplantaci štítné žlázy nevedly k trvalejším výsledkům (1), jak již bylo zmíněno výše. S úspěchem zkouší George Murray roku 1891 a Howitz roku 1892 léčit myxedém injekcemi extraktu štítné žlázy

(31). Úspěšný je i Mackenzie s perorální aplikací extraktu štítné žlázy (6). Až izolace a syntéza tyroxinu o 35 let později (10) však přináší zásadní pozitivní zvrat v léčbě hypotyreózy.

## **Hypertyreóza**

Prvním kdo roku 1786 popsal klinickou symptomatiku hypertyreózy (později známou pod pojmem Gravesova-Basedowova choroba) byl alglický praktický lékař Caleb Hillier Parry (1755-1822) (32). První publikovaná práce pochází od Giuseppe Flajaniho z roku 1802 (3).

Roku 1833 publikoval Robert James Graves (1796–1853) natolik výstižný popis této choroby (33), že doposud nese jeho jméno, ačkoli skutečně první popis od Parryho je o 47 let starší. Obdobně jako Parry se i Graves domníval, že příčinou onemocnění je alterace srdeční činnosti. Druhé jméno v dnešním názvu choroby patří německému lékaři jménem Adolf von Basedow (1779–1854). Basedow upřesnil Gravesův popis klinické symptomatiky (34).

Prvním kdo předpokládal souvislost hypertyreózy s hyperfunkcí štítné žlázy byl Ludwig Rehn z Frankfurtu, který roku 1880 provedl tyreoidektomii u nemocného s Graves-Basedowovou tyreotoxikózou a pozoroval zlepšení klinické symptomatiky (5). Termín „hypertyreoidismus“ navrhl Charles Mayo roku 1907. Roku 1924 Henry Plummer a Walter Boothby již uvádějí jako příčinu Graves-Basedowovy choroby excesivní produkci tyroxinu štítnou žlázou (17).

Za zakladatele české endokrinologie je považován Josef Charvát (1897-1984). Roku 1935, tehdy jako docent II. interní kliniky v Praze, v rámci Pelnáňovy učebnice vnitřního lékařství vydává samostatný svazek týkající se chorob žláz s vnitřní sekrecí. Tento počín je považován za jeden z klíčových momentů, které umožnily vznik české endokrinologie jako relativně samostatného oboru vnitřního lékařství (35). Charvátovy práce zasahují do řady oborů vnitřního lékařství. Mimo jiné byl autorem původní koncepce o vztazích mezi hormony a centrální nervovou soustavou (36). Zabýval se též úlohou stresu při vzniku organických onemocnění (37-39). Z mnoha Charvátových vědeckých prací jsou nejvíce oceňovány výše zmíněná první česká učebnice endokrinologie *Choroby žláz s vnitřní sekrecí* (1935), dále pak *Vitamíny a hormony* (1938), *Život, adaptace a stres* (1969).

Pokud se týká štítné žlázy, byl to především Karel Šilink, který se po

2.světové válce věnoval mj. problematice epidemiologie a profylaxe strumy na území bývalého Československa (40, 41).

## 1.2 Antiepileptika – pohled do historie

Původ epileptických záchvatů byl dlouho spatřován v „posednutí děblem“ nebo naopak v „osvícení duchem svatým“. Podle toho, který z těchto dvou či mnoha dalších názorů v dané společnosti převládal se k lidem s epilepsií přistupovalo. Je vhodné podotknout, že i tímto dlouhým obdobím pověr probleskovaly okamžiky na svou dobu pokrokové. Již v roce 400 př.n.l. napsal Hippokrates: „*Myšlenka, že tato nemoc pochází od bohů je pouze zástěrkou pro nevědomost a podvodné praktiky těch, kteří tento názor kážou .....*“ (42).

Období „etiopatogenetického temna“ končí v případě epilepsie v polovině 19. století, poté co roku 1873 přichází John Hughlings Jackson s „elektrickou teorií“ epilepsie jako „excesivního výboje ohraničené oblasti šedé hmoty mozku“. Je vhodné připomenout, že „elektrickou teorií“ epilepsie prezentoval již Robert Bentley Todd roku 1849; ovlivněný především vědeckou prací svého současníka, anglického fyzika a chemika Michaela Faradaye (1791-1867) (43).

Do poloviny 19.století byly při léčbě epilepsie používány iracionální, povětšinou s pověrami spjaté metody, jejichž „účinnost“ dnes nelze spolehlivě ověřit. Můžeme ovšem předpokládat, že případné „léčebné úspěchy“ připadly spíše na vrub přirozenému průběhu epilepsie, který je dle epidemiologických údajů v případě neléčených epileptiků cca v 30% příznivý, se spontánní remisí (44).

11.května 1857 prezentoval Edward Sieveking své zkušenosti s úspěšnou léčbou katameniální epilepsie pomocí *bromidu draselného*. Postupně se začaly bromidy používat i v léčbě ostatních typů epilepsie. Bromid draselný se tak stává prvním skutečným antiepileptikem (45). Ačkoli léčba epilepsie bromidy je pro svou toxicitu již prakticky opuštěna, objevují se i v posledních desetiletích sporadické reference, naznačující možný léčebný potenciál bromidů u farmakorezistentní epilepsie; za předpokladu monitorace jejich hladin (46).

Objevem antikonvulsivních vlastností *fenobarbitalu (PB)*, který učinil Hauptmann (1881-1948) roku 1912 při studiu anxiolytických účinků různých léků, přichází do epileptologické praxe fenobarbital (47). Stává se antiepileptikem první volby v období mezi I. a II.světovou válkou. Do pozadí ustupuje s příchodem

ostatních antiepileptik a to především vzhledem k nežádoucí sedaci a negativnímu ovlivnění kognitivních funkcí. Přesto pro svou nízkou cenu je i v současnosti u pacientů rozvojových zemí antiepileptikem první volby (48).

Velmi dobrý antikonvulsivní účinek bez sedace přinesl do léčby epilepsie *fenytoin (PHT)*, který byl jako antiepileptikum uveden do praxe roku 1938 Merrittem a Putnamem (49).

V průběhu následujících, zhruba 30 let je škála antiepileptik rozšířena o *primidon* - zaveden do klinické praxe roku 1952 (50), *ethosuximid (ESM)* – v léčbě epileptiků od počátku 60.let - 1961 (51), *benzodiazepiny* – počátek 60. let – 1963 (52), *carbamazepin (CBZ)* – poprvé u lidí použit roku 1963 Holtzem a Westermannem (53) a konečně *valproát (VPA)* - první klinická studie 1964 Carraz et al. (54). Uvedením VPA je škála dnes tzv. „klasických antiepileptik“, resp. „antiepileptik I. a II.generace“ úplná.

„Nová antiepileptika“ (resp. antiepileptika III. generace) vstupují do klinické praxe r.1989, kdy je uveden na trh vigabatrin, po kterém v poměrně rychlém sledu následují felbamát (FBM), gabapentin (GB), lamotrigin (LTG), topiramát (TPM), tiagabin, oxcarbazepin (OCBZ), levetiracetam (LV), zonisamid a pregabalin (1).

Nesporným přínosem nové generace antiepileptik v porovnání s klasickými antiepileptiky je především jejich všeobecně lepší snášenlivost a menší množství lékových interakcí. Ačkoli některé studie poukazují na širší spektrum účinku nových antiepileptik, jejich vyšší účinnost při léčbě epilepsie doposud prokázána nebyla (55, 56).

### **1.3. Epidemiologické souvislosti :**

Choroby štítné žlázy patří mezi nejčastější endokrinopatie. V České republice tvoří 80 až 90% náplně činnosti endokrinologických pracovišť (57). Prevalence tyreopatií je výrazně závislá především na věku, pohlaví a přítomnosti jodu v potravě.

Pokud se týká obyvatel české republiky, uvádí Zamrazil et al. roku 1989 prevalenci klinicky manifestních onemocnění štítné žlázy u obyvatel Prahy 8 11.99%, v případě zaměstnanců podniku Škoda Mladá Boleslav pak u 0.35% mužů a 2.32% žen (58). Optimální saturace české populace jodem provázené rapidním snížením frekvence výskytu strumy v populaci bylo dosaženo kolem roku 1998 (59). Svou úlohu v tomto příznivém obratu sehrála mj. též činnost Mezioborovní komise pro řešení jódového deficitu, která působí v České republice od r.1995. Přesto dle



epidemiologické studie publikované roku 1992 prevalence tyreopatií v české populaci (resp. obyvatel území Prahy 8) zůstává poměrně vysoká : 3.60% mužů a 16.87% žen běžné populace léčených pro onemocnění štítné žlázy (velikost souboru 5870, skreening byl proveden pomocí dotazníku) (60); resp. dle další epidemiologické studie z roku 2005: prevalence hypotyreózy 6.8% mužů, 13.8% žen; subklinické hypotyreózy 3.0% mužů, 8.0% žen, neléčené hypertyreózy: 3.2% mužů, 3.0% žen, léčené hypertyreózy: 0.6% mužů a 2.8% žen (vyšetřeny byly hladiny hormonů štítné žlázy a protilátky proti tyreoperoxidáze; věkový průměr sledované populace byl 52,3 let, počet vyšetřených: 629 mužů, 611 žen ) (61). Též ženy v těhotenství tvoří populační skupinu s vyšším rizikem onemocnění štítné žlázy. Ačkoli tyreotoxikóza se vyskytuje v těhotenství poměrně vzácně (0,2%), zvýšená hodnota TSH byla zjištěna u 2,5% těhotných (62).

Dle literárních údajů zahraničních studií:

Od skreeningového stanovení hladin hormonů štítné žlázy v případě běžné populace můžeme očekávat přibližně 0,5% nově diagnostikovaných případů klinicky manifestní hypo / hypertyreózy, přičemž vyšší procento záchytu lze očekávat u žen po 40.roce věku - kolem 1%, v případě geriatrických nemocných se hodnota abnormních nálezů pohybuje mezi 2-5%, dle různých studií (63); s vědomím poměrně výrazné modifikace těchto procentuálních údajů v závislosti na věku vyšetřovaného souboru - elevace TSH nad referenční mez byla (při vyšetření souboru 1210 nemocných starších 60 let) zjištěna u 11.6% žen, 2.9% mužů, hladina TSH pod referenční mezí pak u 6.3% žen a 5.5% mužů (64), v případě Coloradské studie u žen starších 74 let byla incidence hypotyreózy dokonce 21% (65).

Dále je vhodné připomenout vyšší incidenci chronické autoimunitní tyreoiditidy – (Hashimotovy tyreoiditidy), případně imunogenní hypertyreózy (Gravesovy – Basedowovy choroby) jako komorbidit u pacientů s autoimunitním onemocněním, jmenovitě např: Sjögrenův syndrom, reumatoidní artritida, autoimunitní hemolytická anemie, diabetes mellitus, častěji 2. ale též 1. typu, Addisonova choroba, celiakie a difusní choroby pojiva (66, 67).

Nezanedbatelný podíl v populaci tvoří též subklinické poruchy funkce štítné žlázy. Odhaduje se, že subklinickou hypotyreózou je postiženo 2-5%, resp. 6% běžné populace, subklinickou tyreotoxikózou pak 0,2-0,5%, resp.1% (68, 69).

Lékům jako příčině alterace funkce štítné žlázy je věnována kapitola 1.4 – viz níže.

Prevalence epilepsie v běžné populaci se dle různých studií pohybuje kolem hodnot 5-10/1000, resp. 0,5-1% (s incidencí 20-70/100 000 obyv./rok) (70). Incidence se výrazně liší především v závislosti na věku. Pro ilustraci dle výsledků nedávného prospektivního sledování populace jihovýchodní Anglie byla incidence epilepsie 190/100 000 / rok u dětí ve věku 0-4 let, 30,8/100 000 u dospělých ve věku 45-64 let, a 58,7/100 000 v populaci osob starších 65 let; přičemž nebyl zjištěn rozdíl závislý na pohlaví a incidence epilepsie vykazovala inverzní korelaci se socioekonomickou úrovní obyvatel (71). Prevalence vykazuje podobnou, i když méně vyjádřenou závislost na věku. Podle analýzy evropských epidemiologických studií je odhadován počet osob s aktivní epilepsií v Evropě na: 0.9 mil. dětí a dospívajících (s prevalencí 4.5-5.0/1000), 1.9 mil. ve věku 20-64 let (s prevalencí 6/1000) a 0.6 mil. ve věku 65 a starších (s prevalencí 7/1000) (72).

U dětí je příčinou vyšší incidence epilepsie především výskyt věkově vázaných epileptických syndromů, malformací kortikálního vývoje, perinatálních encefalopatií, a postinfekčních encefalopatií (73). V případě seniorů pak jsou příčinou vyšší incidence epilepsie především vaskulární onemocnění mozku, metabolicko-toxické vlivy, mozkové nádory a neurodegenerativní onemocnění spojená s demencí (74).

Kromě epilepsie je CBZ používán i v jiných indikacích. Je tedy vhodné připomenout přinejmenším epidemiologická data týkající se neuropatické bolesti (v klinické praxi nejčastěji v souvislosti s diabetickou polyneuropatií a neuralgií trigeminu) a bipolární afektivní poruchy. Prevalence diabetu v dospělé populaci je odhadována na hodnotu kolem 5% (75); prevalence diabetické polyneuropatie u diabetiků je uváděna kolem 20% (76), v případě běžné populace pak cca 0,25% (77); přičemž asi 26% nemocných s diabetickou polyneuropatií trpí bolestivou senzitivní symptomatikou (78). Prevalence diabetu vzrůstá s věkem (79), stejně jako prevalence onemocnění štítné žlázy a epilepsie – viz výše. Prevalence trigeminální neuralgie je nízká, s hodnotou 0,01-0,02% (80). Prevalence bipolární afektivní poruchy se pohybuje kolem 1% (81).

### **Epidemiologické souvislosti – závěr**

Jak je patrné z uvedených epidemiologických údajů, lze předpokládat, že **pravděpodobnost koincidence carbamazepinu se substituční léčbou** pro primární hypotyreózu bude stoupat s věkem, bude vyšší u žen, zvláště pak

v endemických oblastech jodového deficitu; bude vyšší u zmíněných onemocnění, kde tyreopatie bývá relativně častou komorbiditou a dále též bude vyšší u nemocných medikujících léky s potenciálem alterace funkce štítné žlázy (viz kapitola 1.4). Obdobný předpoklad lze očekávat i v případě pravděpodobnosti koincidence CBZ se subklinickými, resp. doposud nedagnostikovanými poruchami funkce štítné žlázy, kde medikace CBZ může prohloubit deficit tyreoidálních hormonů a vést k „demaskování“ hypofunkce štítné žlázy.

## **1.4. Léky, které mohou ovlivnit funkci štítné žlázy**

Řada léků může ovlivnit funkci štítné žlázy a to různým mechanismem.

### **1.4.1 Interference s imunitním systémem**

a/ možnost indukce chronické lymfocitární tyreoiditidy (Hashimotovy tyreoiditidy) s hypothyreózou (v úvodu též s možnou přechodnou hypertyreózou) :  
interferon alfa-2b, peginterferon alfa-2b, interferon beta-1, interleukin-2, interferon gama-1b, leuprorelin, triptorelin, filgrastim, amiodaron, lithium.

b/ možnost indukce Gravesovy-Basedowovy tyreotoxikózy :  
alemtuzumab, buserelin, triptorelin, interleukin-2, sizofiran, amiodaron.  
(82-89).

### **1.4.2 Ovlivnění syntézy a sekrece hormonů štítné žlázy**

a/ možnost hypothyreózy následkem inhibice syntézy a sekrece T3 a T4 :  
preparáty obsahující jod (kontrastní látky, expektorancia), lithium, amiodaron, aminoglutethimid

b/ možnost hypertyreózy následkem zvýšené sekrece T3 a T4 :  
preparáty obsahující jod, amiodaron  
(82)

### **1.4.3 Ovlivnění kapacity vazebných proteinů pro T4 a T3, popř. vytěsnění T3, T4 z vazby :**

a/ vzestup celkového T4 a T3 následkem zvýšení hladiny vazebných proteinů  
estrogeny, tamoxifen, amiodaron, heroin, methadon, mitotan, fluorouracyl.

b/ pokles celkového T4 a T3 následkem snížení hladiny vazebných proteinů :  
androgeny, anabolické steroidy, kyselina nikotinová, glukokortikoidy.

c/ vytěsnění T4, T3 z vazby na vazebné proteiny (zpočátku vzestup volného T4,  
později pokles celkového T4 s normální hodnotou volného T4 a TSH) :  
diclofenac, salicyláty, kyselina mefenamová, heparin.

(82)

### **1.4.4 Centrální suprese TSH (mírná suprese TSH, s normálními hladinami volného T4 a volného T3, nemocní jsou eutyroidní) :**

Dopamin, glukokortikoidy, octreotid, lanreotid, interleukin-2.

(82)

### **1.4.5 Inhibice aktivity dejodázy I.typu (5´dejodázy) (nižší volný T3, vyšší volný T4) :**

Propylthiouracyl, amiodaron, beta-adrenergní agonisté, glukokortikoidy.

(82)

### **1.4.6 Snížení resorpce levotyroxinu ve střevě (u pacientů léčených pro hypotyreózu nutnost vyšších dávek substituční terapie):**

Síran železnatý, colestipol, cholestyramin, hydroxid hlinitý, ciprofloxacín.

(82)

### **1.4.7 Zvýšení metabolismu hormonů štítné žlázy (u pacientů léčených pro hypotyreózu nutnost vyšších dávek substituční terapie):**

Rifampicin.

Antiepileptika (phenobarbital, phenytoin, primidon, carbamazepin, oxcarbazepin).

(82 + kapitola 2 této práce)

## 1.5 Carbamazepin

CBZ byl syntetizován v 50. letech (Schindler), publikováno r. 1961 (90). Chemicky se jedná o 5H-dibenz(b,f)azepin-5-carboxamid, sumární vzorec:  $C_{15}H_{12}N_2O$ , molekulární hmotnosti 236,26, skupenství: bílý krystalický prášek, rozpustný v ethanolu, chloroformu a jiných organických rozpouštědlech, špatně rozpustný ve vodě (91).

CBZ je dostupný pouze v perorální formě. Absorpce CBZ z gastrointestinálního traktu je pomalá a velice variabilní. Maximální plazmatické koncentrace ( $C_{max}$ ) je po podání jedné dávky dosaženo mezi 4.-8. hodinou, ovšem referována byla též  $C_{max}$  i za déle jak 24 hodin. Po dosažení maxima trvá plató plazmatické koncentrace 10-30 hodin a poté koncentrace klesá, přičemž plazmatický poločas je u dospělých kolem 12 hodin, u dětí kolem 8,5 hodin. Interval nutný k dosažení steady-state plazmatických koncentrací CBZ činí 4-6 dní. Terapeutické hladiny CBZ činí 17-51  $\mu\text{mol/l}$  (91).

Jak CBZ, tak jeho hlavní metabolity se v různém poměru váží na plazmatické bílkoviny, převážně na albumin. CBZ se váže na plazmatické bílkoviny ze 70-80%. Koncentrace CBZ v cerebrospinálním moku kolísá od 17-31% plazmatické koncentrace. Koncentrace CBZ ve slinách je přibližně shodná s koncentrací volného CBZ v plazmě a činí 20-30% (91).

### 1.5.1 Metabolismus CBZ

CBZ je extenzivně metabolizován (obr. 1-1) (91) a následně vyloučen močí a stolicí (biliární exkrecí). Pouze méně než 2% jsou vyloučena v nezměněné formě močí (91). Biotransformace probíhá převážně v játrech a je katalyzována cytochromem P450.

Hlavní cesty biotransformace CBZ:

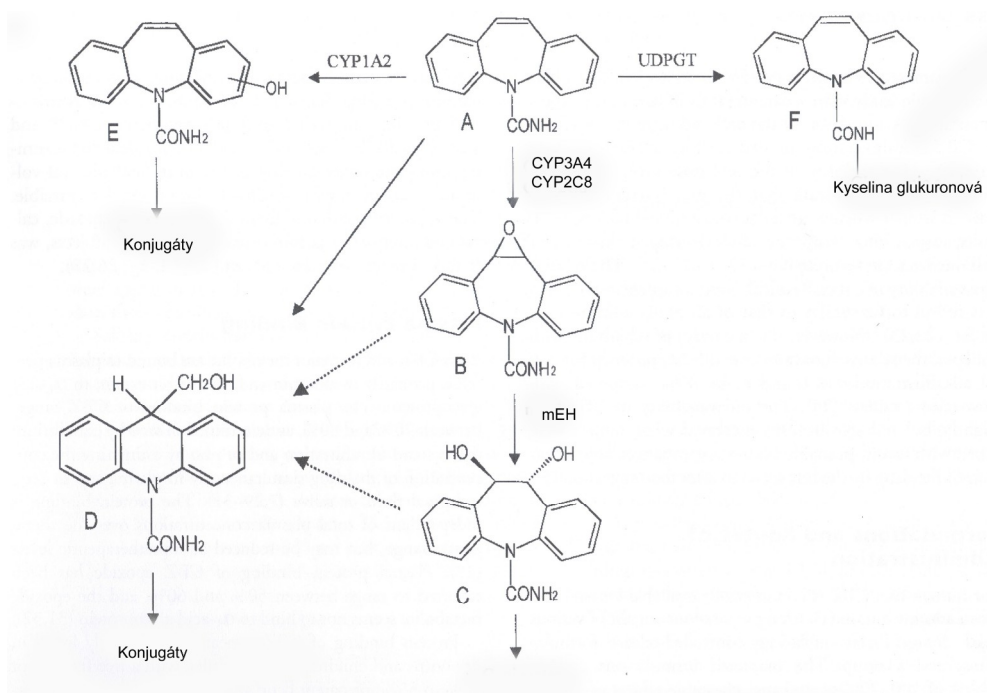
CBZ je

1. oxidován na CBZ-10,11 epoxid, který je farmakologicky aktivní. Vyjma méně než 1% CBZ-10,11 epoxidu, které se vyloučí močí je tento primární metabolit hydrolyzován na *trans*-CBZ-diol, tento je vyloučen močí zčásti nekonjugovaný, zčásti jako mono-O-glukuronid. Z menší části je CBZ-10,11 epoxid metabolizován na 9-hydroxymetyl-10-carbamoyl acridan, který je konjugován s kyselinou glukuronovou a vyloučen močí, většina tohoto metabolitu je ale tvořena přímo z CBZ.

2. kvantitativně méně významná je hydroxylace CBZ za vzniku fenolických sloučenin, konkrétně 1-,2-,3, a 4-hydroxycarbamazepinu. Tyto fenolické sloučeniny jsou konjugovány s kyselinou glukuronovou, v menší míře pak s kyselinou sírovou a vyloučeny močí.

3. CBZ může být též konjugován s kyselinou glukuronovou přímo.

CBZ indukuje svůj vlastní metabolismus (autoindukce). Autoindukce se rozvíjí během 24 hodin po expozici a maxima dosahuje během 3-5týdnů léčby. Podléhá jí především oxidace CBZ na CBZ-10,11 epoxid (z 60-80% katalyzuje tuto reakci CYP3A4, zbytek pak izoforma CYP2C8), méně pak následná hydrolýza CBZ-10,11 epoxidu na *trans*-CBZ-diol. Ostatní enzymy, které se účastní metabolismu CBZ: mikrosomální epoxidová hydroláza ( katalyzuje hydrolýzu CBZ-10,11 epoxidu na *trans*-CBZ-diol, enzym též podlého CBZ navozené indukci, ovšem v menší míře než CYP izoformy), Hlavním enzymem hydroxylace CBZ je izoforma CYP1A2. Přímá glukuronidace CBZ, stejně jako glukuronidace jeho metabolitů jsou pak katalyzovány mikrosomální uridindifosfátglukuronosyltransferázou (UDP-GT) (91,92,93).



Obr. 1-1

Metabolismus carbamazepinu a enzymy katalyzující hlavní metabolické reakce

A = carbamazepin; B = carbamazepin 10,11-epoxid; *trans*-10,11-dihydroxycarbamazepin; D = 9-hydroxymetyl-10-carbamoyl acridan; E = 1-,2-,3- a 4- hydroxycarbamazepin; F = carbamazepin N-glukuronid; CYP = cytochrom P450; mEH = mikrosomální epoxidová hydroláza; UDPGT = uridindifosfátglukuronosyltransferáza.

## 1.5.2 Carbamazepin v klinické praxi

Mnohostranné klinické využití CBZ lze vysvětlit strukturou CBZ, která je velmi podobná tricyklickým antidepresivům a jeho širokým mechanismem účinku, který spočívá nejen v blokádě napěťově řízených sodíkových kanálů, ale též v ovlivnění synaptické transmise interakcí s receptory pro monoaminy, puriny, acetylcholin a N-metyl-D-aspartát (94).

Pokud se týká léčby epilepsie je CBZ indikován a široce používán při léčbě ložiskové epilepsie, ať již v případě záchvatů se simplexní / komplexní symptomatikou, s nebo bez sekundární generalizace.

Je třeba na tomto místě připomenout všeobecně sílící tendenci preference nových antiepileptik v první volbě, která je zvláště patrna v případě určitých skupin nemocných: senioři, popř. terén polypragmázie (LTG,LV,GB), ženy fertilního věku (LTG), nemocní s komorbiditou deprese (LTG), s onemocněním ledvin (LTG), jater (LV,LTG), HIV pozitivní (LTG,LV) atp. (95-99). Též je vhodné v kontextu léčby epilepsie CBZ připomenout možnost paradoxního zhoršení frekvence či tíže některých typů záchvatů, v případě CBZ především záchvatů myoklonických a absencí (100-102). Nakonec - tento nikoli vzácný, nežádoucí účinek, může zkomplikovat medikamentózní léčbu epilepsie prakticky jakýmkoli antiepileptikem (103-105).

Další významnou neurologickou indikací pro léčbu CBZ je neuropatická bolest. Obdobně jako v případě epilepsie pozorujeme i zde ústup od první volby CBZ a to opět mj. i z důvodu vyhodnocení profilu nežádoucích účinků a bezpečnostních rizik spojených s dlouhodobým podáváním. Tato tendence byla jednoznačně formulována „Doporučením pro farmakologickou léčbu neuropatické bolesti“ r. 2006 v *European Journal of Neurology* (106).

Z ostatních, již vzácnějších, neurologických indikací se s CBZ (jako s jednou z možných alternativ) setkáváme při léčbě syndromu neklidných nohou, myotonie, poruch pozornosti a aktivity u dětí, v nižších-středních dávkách pak může být v některých případech indikován též k léčbě neklidu a agresivity nemocných s demencí (107).

Také u psychiatrických pacientů našel CBZ své poměrně široké uplatnění.

Je zde používán především jako thymoprofylaktikum v případě bipolární afektivní poruchy. Dále může představovat jednu z variant léčby k tlumení agresivní symptomatiky, či léčby „syndromu odnětí“ u pacientů podstupujících odvykací léčbu pro závislost na alkoholu. Je vhodné připomenout, že i v případě psychiatrických indikací jsou diskutovány nežádoucí účinky CBZ (108).

### **1.5.2.1 Nežádoucí účinky**

Po zahájení medikace CBZ v monoterapii byl popsán výskyt vedlejších účinků u 15,5% dospělých (109), u 22-70% dětí (110, 111). Většinou se však jednalo o mírné, v čase odeznívající vedlejší účinky.

#### **1.5.2.1.1 Neurologické**

K nejčastějším neurologickým nežádoucím účinkům CBZ patří nausea, bolest hlavy, závratě, vertigo, zvýšená únavnost, diplopie a poruchy koordinace. Obtíže jsou reverzibilní, závislé na dávce a rychlosti nasazení léku, objevují se častěji u seniorů a častěji v terénu polypragmatie, nežli na monoterapii. Velmi zřídka můžeme po nasazení CBZ pozorovat extrapyramidovou symptomatiku (tik, akrosy, dystonii) (109). O možnosti paradoxního zhoršení frekvence, tíže nebo nástupu jiného typu epileptických záchvatů v souvislosti s medikací CBZ již byla zmínka výše.

#### **1.5.2.1.2 Reakce časná a pozdní přecitlivělosti**

Incidence exantému v souvislosti s medikací CBZ kolísá dle literárních údajů v rozmezí 2-17%, přičemž u většiny pacientů se jedná o mírnou formu exantému bez známek systémového postižení. Exantém může vymizet přestože medikace CBZ nebyla přerušena. Vzhled exantému je rozmanitý, nejčastěji: makulopapulární, morbiliformní, či urtikariální. Jestliže exantém přetrvává doporučuje se vysazení léku vzhledem k možnosti výskytu sice vzácných, ale život ohrožujících komplikací ( exfoliativní dermatitida, Steven-Johnsonův syndrom a Lyellův syndrom). CBZ může být spojen též se zvýšeným výpadem vlasů (109).

V některých případech se může kromě exantému objevit i systémová symptomatika: horečka, hepatosplenomegalie a lymfadenopatie. Postiženy mohou



být též různé orgánové systémy (myokarditida, intersticiální pneumonie, membranósní glomerulonefritida, tubulointersticiální nefritida, pseudolymfom, vaskulitida). Symptomy typicky odezní po vysazení CBZ, přesto přechodně může být nutná léčba kortikoidy, či imunosupresivy. (109).

Přesná příčina této multiorgánové hypersenzitivity není známa. Předpokládá se, že jde o III. nebo IV. typ přecitlivělosti (112,113), nově je uváděna též asociace syndromu hypersenzitivity s reaktivací viru Epstein Barrové, resp. cytomegaloviru (114,115).

#### **1.5.2.1.3 Systémový lupus erythematoses**

Expozice CBZ může též indukovat vznik systémového lupus erythematoses. Na rozdíl od většiny ostatních kožních reakcí se systémový lupus erythematoses objeví později (6-12 měsíců) po expozici CBZ. Vysazení CBZ může vést k postupnému zlepšení a eventuelně i úplnému vymizení symptomatiky. Pozitivita antinukleárních protilátek může přetrvávat i po vysazení CBZ a odeznění klinické symptomatiky (109).

#### **1.5.2.1.4 Hepatální a gastrointestinální**

U 5-10% nemocných pozorujeme asymptomatickou elevaci jaterních enzymů, jejich lehká elevace je klinicky bezvýznamná. Vzácně jsou ovšem referovány případy dvou forem těžké hepatotoxicity. První forma: granulomatósní hepatitida s cholestázou – s rozvojem klinické symptomatiky (horečka, laboratorní známky jaterní léze, granulomatósní infiltráty v jaterní biopsii) během prvního měsíce medikace a jejím vymizením po vysazení léku (116). Druhá forma: akutní hepatitida s hepatocelulární nekrózou, bez cholestázy (116,117).

Většina případů hepatotoxicity v souvislosti s CBZ byla asociována s horečkou a exantémem a vyskytla se v průběhu prvního měsíce medikace. I po vysazení CBZ může být hepatotoxická léze fatální (109).

Běžnými gastrointestinálními nežádoucími účinky CBZ, které se vyskytují u 9-14% nemocných jsou: nevolnost, zvracení a průjem. Mezi ostatní gastrointestinální nežádoucí účinky, které jsou v souvislosti s CBZ vzácně referovány patří akutní cholangitida, eozinofilní kolitida, zácpa a inhibice absorpce kyseliny listové. Je pravděpodobné, že vzácně může být CBZ kauzální příčinou pankreatitidy (109,118).

### **1.5.2.1.5 Ovlivnění krvetvorby**

Postižení krvetvorby patří mezi obávané komplikace léčby CBZ. Těžké idiosynkratické reakce jako jsou aplastická anémie, megaloblastická anémie, agranulocytóza nebo trombocytopenie, jsou u nemocných léčených CBZ vzácné. Mortalita, zvláště v případě aplastické anémie je však vysoká (109).

Prevalence aplastické anémie je odhadována na 5,1/ 1 000 000 léčených, agranulocytózy na 1,4/ mil, úmrtí následkem hematologických nežádoucích účinků CBZ pak na 2,2/mil. Nebyla zjištěna závislost na trvání léčby ani na věku nemocných, není jasné zda výše dávky je v této souvislosti významná (109).

Tranzientní leukopenie se objeví přibližně u 10-20%, perzistentní leukopenie pak u 2% pacientů na CBZ. Výskyt leukopenie je častější u starších pacientů a dětí a nevykazuje závislost na dávce; poměr T a B lymfocytů nebývá alterován. Doporučený interval vyšetření krevního obrazu je po 6 týdnech, 3 měsících a následně každých 6 měsíců medikace CBZ, s modifikací dle výsledků krevního obrazu (109).

### **1.5.2.1.6 Endokrinologické**

#### **Antidiuretický hormon a retence vody**

Dobře známým nežádoucím účinkem CBZ je hyponatrémie a retence vody. Riziko této komplikace vzrůstá s věkem a hladinou CBZ v séru. U dětí je tento nežádoucí účinek vzácný. Ohledně mechanismu vzniku tohoto nežádoucího účinku je zvažováno: přímé působení CBZ na buňky renálních tubulů - obdobně jako antidiuretický hormon (ADH), či syndrom neadekvátní sekrece ADH. Vzhledem k tomu, že příznaky diluční hyponatrémie navozené CBZ (závratě, bolesti hlavy, ospalost, nausea) se mohou podobat neurologickým nežádoucím účinkům CBZ (viz výše 1.5.2.1.1) musí být i v těchto případech na možnost hyponatrémie pomýšleno (109).

#### **Tyroidní hormony**

Viz kapitola 2

## **Pohlavní hormony**

Testosteron je přítomen v séru jednak ve volné, jednak ve vázané - na albumin či sex hormone-binding globulin (SHBG) formě. Frakce vázaná na SHBG není biologicky aktivní. CBZ, stejně jako ostatní AE-IND (antiepileptika induktoři) indukuje syntézu SHBG v játrech a zvyšuje metabolismus volného testosteronu. Klesá tedy podíl bioaktivního (na SHBG nevázaného) testosteronu, ale též estradiolu; dále klesá též hladina dehydroepiandrosteron sulfátu (DHEA-sulfát) (119-121).

Uvedené změny jsou diskutovány jako jedna z možných příčin sexuálních / reprodukčních dysfunkcí nemocných medikujícími CBZ (119,121,122). V případě studií provedených s CBZ u epileptiků je nutné též uvažovat vliv epileptického onemocnění na hormonální homeostázu, která je ovlivněna především následkem propagace epileptické aktivity do oblasti hypothalamu(123).

## **Hormony kůry nadledvin**

CBZ a ostatní AE-IND mechanismem enzymatické indukce zvyšují clearanci steroidních hormonů, proto nemocní vyšetřovaní pro Cushingův syndrom mohou mít falešně pozitivní dexametazonový supresní test a nemocní s insuficiencí nadledvin na substituční léčbě steroidy mohou vyžadovat při léčbě vyšší dávku steroidů (124).

### **1.5.2.1.7 Kostní metabolismus**

V souvislosti s CBZ, resp. AE-IND bylo řadou prací referováno významné riziko osteomalacie. Používán je termín "osteopathia antiepileptica" (125) popřípadě termín "s antiepileptiky asociovaná osteomalacie" (126).

Nejvyšší vulnerabilitu k rozvoji "s antiepileptiky asociované osteomalacie" vykazují ženy po menopauze, starší muži, děti, nemocní v dlouhodobé ústavní péči, riziko stoupá s délkou antiepileptické terapie a kombinací AE (127). V literatuře doposud nejsou zprávy o alteraci kostního metabolismu, která by byla v přímé souvislosti s užíváním nových AE (128).

První patofyziologické představy o příčinách "s antiepileptiky asociované osteomalacie" se v případě AE-IND opíraly o poruchu metabolismu vitamínu D, resp. AE-IND navozený zvýšený metabolismus 25-hydroxycholecalciferolu, nekonstantně i

1,25-dihydroxycholecalciferolu, s následnou hypokalcemií a hyperparatyroidismem (129,130).

Význam hladiny vitamínu D v souvislosti s patofyziologií "s AE asociované osteomalacie" je však některými zpochybňován (131-133). Jsou uvažovány i jiné mechanismy alterace metabolismu kalcia (134).

Neméně významnou roli v etiopatogenezi „s AE asociované osteomalacie" může mít též změna hormonální homeostázy pohlavních hormonů a hormonů štítné žlázy. Význam hormonálních změn v kontextu kostního metabolismu potvrzují následující fakta: pokles koncentrace DHEA, resp. DHEA-sulfátu, či vzestup koncentrace SHBG má prognostický význam stran rizika fraktur (134-137); příznivý efekt na kostní denzitu je popisován jak v případě terapie DHEA tak v případě terapie estrogeny, resp. testosteronem (138-141).

Také terapie vitamínem D se zřejmě může uplatnit v prevenci "s AE asociované osteomalacie" (142). Jak je patrné z výše uvedeného, je otázka patofyziologie "s AE asociované osteomalacie" multifaktoriální a ne zcela objasněná. Klinickým faktem zůstává mírně zvýšené riziko fraktury v souvislosti s antiepileptickou medikací, s vyšším podílem AE-IND nežli neinduktorů dle rozsáhlé farmako-epidemiologické studie (143), s vědomím významné akcentace tohoto rizika u určitých skupin nemocných (127,144).

#### **1.5.2.1.8 Kardiovaskulární**

Ačkoli vzácně, může CBZ být příčinou některých NÚ na kardiovaskulární systém, konkrétně: městnavého srdečního selhání, zhoršení sick sinus syndromu, vzniku poruchy vedení vzruchu s bradykardií, včetně kolapsových stavů (Adamsovy-Stokesovy ataky); riziko poruchy vedení v souvislosti s medikací CBZ je vyšší u seniorů a může být závislé na vyšší dávky (109).

Zdá se, že porucha rytmu/vedení vzruchu vzniklá v souvislosti s CBZ má 2 klinické formy. První forma – sinusová tachykardie, v případě předávkování CBZ, bez preference pohlaví, nemocní s negativní kardiální anamnesou, mladšího-středního věku (145). Druhá forma – potenciálně život ohrožující bradyarytmie, či poruchy atrioventrikulárního vedení vzruchu, hladina CBZ v terapeutickém rozmezí, případně mírně elevována, téměř výhradně u starších žen (145).

#### **1.5.2.1.9 Renální**

Jedná se o ojedinělé kasuistiky : CBZ indukovaná akutní intersticiální nefritida, membranósní glomerulopatie, pravděpodobně v souvislosti s přecitlivělostí III.typu k CBZ (109).

#### **1.5.2.1.10 Syntéza hemu**

Některé studie naznačují, že CBZ může ovlivnit syntézu hemu a mít souvislost se vznikem atak nonhereditární porfyrie, navzdory tomu je některými autory medikace CBZ doporučována u pacientů s akutní intermitentní porfyrií (109).

#### **1.5.2.1.11 Imunoglobuliny**

Jsou referovány nižší hladiny podtřídy IgG<sub>2</sub> u pacientů na CBZ, klinický význam je nejistý – nebyl zjištěn signifikantní rozdíl v koncentraci sérových a nasálních imunoglobulinů, ani rozdíl ve frekvenci respiračních infekcí mezi pacienty na CBZ a kontrolami (tyto výsledky kontrastují s fenytoinem, kde IgA v séru i nasálním sekretu je signifikantně nižší) (109). Je však referována též kazuistika imunodeficitu spojeného s monoklonální gamapatií (146).

#### **1.5.2.1.12 Retinální abnormality**

Retinální abnormality: jsou referováni dva nemocní, více než 7 let užívající CBZ. Oba utrpěli náhlou ztrátu zrakové ostrosti bez jiných nežádoucích účinků CBZ, u obou byly zjištěny epiteliální léze retiny. Vysazení léku vedlo ke zlepšení zrakové ostrosti i epiteliálních lézí (109). Je uváděn dále četný výskyt poruch barevného vidění u nemocných na CBZ, přičemž žádný z nemocných si na tyto obtíže nestěžoval (147).

#### **1.5.2.1.13 Neuropsychiatrické**

CBZ může být příčinou řady psychických obtíží zahrnujících astenii, agitaci, insomnii a anxieta; sporadicky byla referována souvislost psychotických projevů s medikací

CBZ; všeobecně je ale incidence psychiatrické symptomatiky v souvislosti s CBZ nízká (109).

Ojedinelé kasuistiky upozorňují na možnost s CBZ asociované encefalopatie, včetně klinických obrazů napodobujících Creutzfeldt - Jakobovu chorobu (148). Pokud se týká kognice, je riziko zhoršení jejího zhoršení u netoxických dávek CBZ nízké, přesto u seniorů a dětí jsou, s ohledem na kognitivní funkce, preferována jiná AE (149,150).

### **1.5.2.2 Carbamazepin a jeho interakce s léky**

Jak již bylo uvedeno (kapitola 1.5.1) CBZ patří mezi léky, které jsou v organismu extenzivně metabolizovány a to především pomocí izoform cytochromu P450 (CYP3A4 a CYP2C8, CYP1A2) a mikrosomální UDP-GT. Ovlivnění aktivity těchto enzymatických systémů jinými léky ať již ve smyslu indukce či inhibice představuje mechanismus farmakokinetické interakce mezi těmito léky a CBZ. Důsledkem této farmakokinetické interakce je pak pokles, resp. vzestup hladiny CBZ v séru s patřičnými klinickými důsledky (neúčinnost terapie, resp. projevy toxicity léku).

Na druhé straně CBZ je též významným enzymatickým induktorem cytochromu P450 (izoform: CYP1A, CYP2A, CYP2B, CYP2C, a CYP3A ), stejně jako glutathion S-transferázy a UDPGT (151). Tímto mechanismem pak může CBZ výrazně ovlivnit farmakokinetiku jiných xenobiotik (léků) a tím i výsledek příslušné léčby (152-155), popřípadě může mít tímto způsobem nezanedbatelný vliv na homeostázu některých látek tělu vlastních ( viz kapitola 1.5.2.1.6, 1.5.2.1.7 a kapitola 2.2.1.1).

#### **1.5.2.2.1 Vliv ostatních léků na CBZ**

##### **Léky spojené s inhibicí metabolismu CBZ**

Antikonvulziva :

Remacemid : popisováno zvýšení plazmatických hladin CBZ o 20-30% ; stiripentol :

snižuje o 40-50% rychlost metabolizace CBZ na CBZ-10,11 epoxid ; kyselina

valproová : snižuje clearanci CBZ-10,11 epoxidu, zvýšení jeho hladin může zvyšovat

toxicitu CBZ; Vigabatrin : zvýšení hladiny CBZ uváděno pouze o cca 14% (156).

Antidepresiva :

Fluoxetin : nejednotná data-na jedné straně studie bez vlivu na hladinu CBZ, ovšem v jedné ze studií naopak popisováno zvýšení hladiny CBZ o 33-63%; viloxazin: popisováno 55% zvýšení plazmatické hladiny CBZ (156)

Blokátory kalciového kanálu:

Diltiazem zvyšuje plazmatickou hladinu CBZ přibližně o 50%; verapamil zvyšuje cca o 46% celkovou, o 33% volnou frakci CBZ (156)

Makrolidová antibiotika :

Erytromycin : popisováno dvou až čtyřnásobné zvýšení hladiny CBZ během 24-72hodin po zahájení léčby, obdobně výrazný efekt má též troleandomycin. Ostatní makrolidová antibiotika ovlivňují farmakokinetiku CBZ méně významně (156).

Isoniazid : pokles clearance CBZ cca o 45% (156).

Antimykotika :

V případě ketokonazolu je popisováno zvýšení plazmatické hladiny CBZ o 29%, v případě flukonazolu je referována kazuistika se vzestupem plazmatické koncentrace CBZ z 11,1 na 24,5 µg/mL (156).

Ritonavir :

Referovány sporadické kazuistiky toxicity po přidání ritonaviru k CBZ, např: vzestup hladiny CBZ z 9,5 µg/mL. Na 17,8 µg/mL 12 hodin po podání jediné (200mg) dávky ritonaviru (156).

Cimetidin :

Má pravděpodobně méně významný potenciál ohledně farmakokinetické interakce s CBZ (zvýšení hladiny cca o 17%) (156).

Danazol :

Referováno poměrně výrazné zvýšení hladiny CBZ, i o 91% (156).

## **Léky spojené s indukcí metabolismu CBZ**

Fenytoin, fenobarbital, primidon :

Tato AE-IND snižují přibližně o 50% plazmatické hladiny CBZ, přičemž v případě jejich kombinace dochází k potenciaci tohoto efektu (156).

Felbamát : snížení hladiny CBZ o 10-42% (156).

### **1.5.2.2.2 Vliv CBZ na ostatní léky**

Antikonvulziva :

Benzodiazepiny :

Alprazolam – signifikantní snížení hladiny po expozici CBZ (zvýšení clearance z 0,90 na 2,13 mL/min/kg, zkrácení plazmatického poločasu z 17,1 na 7,7hod.

Clobazam – pokles plazmatické steady state hladiny po CBZ o 61%

Clonazepam – pokles plazmatické steady state hladiny o 19-37% (156).

Ethosuximidy :

Clearance signifikantně zvýšena po 10 dnech medikace CBZ s poklesem plazmatického poločasu z 54 na 45hod (156)

Lamotrigine :

Plazmatický poločas zkrácen z 24 na 15hod (156).

Fenobarbital, primidon, kyselina valproová, topiramát, zonisamid – u všech těchto AE obdobně jako u výše uvedených CBZ zvyšuje jejich clearanci (156).

Zonisamid:

CBZ zvyšuje jeho clearanci, přičemž tento naopak nemá vliv na hladiny CBZ (157)

Fenytoin :

Kontroverzní údaje. Na jedné straně referován signifikantní pokles steady state hladin PHT po expozici CBZ. Na druhé straně též zvýšení hladin PHT (156).

Antidepresiva :

Tricyklická antidepresiva (amitriptylin, clomipramin, imipramin) : přibližně 50% snížení plazmatických hladin po expozici CBZ (156).

Bupropion : 90% pokles hladin (156).



Antipsychotika :

Clozapin, haloperidol, olanzapin: přibližně 50% snížení hladiny (156).

Cyklosporin :

Signifikantní pokles hladin po CBZ (57 ng/mL vs 162 ng/mL) (156).

Antikoagulancia p.o.

Jedná se o jednu z nejvýznamnějších farmakokinetických interakcí CBZ, kdy pokles hladin warfarinu v rámci jeho zvýšené clearance může vést k neúčinnosti antikoagulační terapie, popřípadě, (pokud je CBZ vysazen a dávka warfarinu není adekvátně snížena), k fatálním krvácivým komplikacím (156).

Ostatní léky se zvýšenou clearancí po expozici CBZ :

nimodipin, chemoterapeutika (doxycyklin, indinavir, itraconazol, vinkristin), fentanyl, myorelaxancia (156). Substituční hormonální T4/T3 terapie (viz kapitola 2.2.1.1.2).

## **2 Přehled současného stavu problematiky**

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, či antiepileptik-inhibitorů, můžeme očekávat klinicky signifikantní ovlivnění homeostázy xenobiotik, resp. léků a některých endogenních látek.

Klinické konsekvence enzymatické indukce navozené medikací 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 (viz kapitoly 1.5.2.1.6; 1.5.2.1.7; 1.5.2.2.2 a kapitola 2.2.1.1).

## **Carbamazepin a homeostáza hormonů štítné žlázy včetně kontextu ostatních antiepileptik**

### **2.1. Mechanismus ovlivnění homeostázy hormonů štítné žlázy AE medikací**

Konzistentní informace stran mechanismu ovlivnění homeostázy tyroidálních hormonů poskytují pouze práce sledující vliv AE-IND staré generace (PB, PRM, PHT a CBZ) na parametry funkce štítné žlázy. V případě AE nové generace práce na toto téma buď zcela chybí nebo jsou pouze ojedinělé (158).

Zpočátku byla zvažována role kompetice AE, jmenovitě CBZ a PHT s tyroxinem (T4) o vazebná místa tyroxin vazacího globulinu (TBG) (159), ovšem její význam byl zpochybněn: terapeutické dávky PHT nemají významný vliv na vazbu hormonů štítné žlázy s TBG (160); pokles koncentrace T4 v souvislosti s medikací PHT byl 10x vyšší in vivo, nežli bylo možno předpokládat dle výsledků studia efektu PHT na vytěsnění T4 z jeho vazebných míst in vitro (161) ; ani pokles vazebné kapacity v souvislosti s medikací CBZ/ PHT nebyl prokázán - hladina TBG povětšinou nebyla těmito induktory ovlivněna (161-163 ). Následoval „pohled metabolický“.

Hormony štítné žlázy jsou eliminovány deiodací, a tzv. nedejodativní cestou, tzn: konjugací (s kyselinou glukuronovou a sulfáty), deaminací či dekarboxylací (164). V případě zdravých dobrovolníků po expozici PHT byla zjištěna zvýšená eliminace T4 močí i stolicí (161); v případě substitučně léčených pro hypotyreózu se příčinou poklesu celkového tyroxinu (TT4), celkového trijodtyroninu (TT3), volného tyroxinu (FT4) a volného trijodtyroninu (FT3) během medikace PHT jeví zvýšená eliminace T4 stolicí a to především v souvislosti s akcelerací nedejodativní cesty, dále pak pokles intestinální absorpce orálně podávaného L-T4 (160). CBZ a PHT sice aktivitu 5'-dejodázy zvyšují (165), ovšem jak je patrné z výše uvedeného ovlivnění dejodativní cesty není v tomto případě podstatné, což podporují i výsledky studie aktivity dejodáz v případě ostatních mikrosomálních induktorů (166). Deaminace a dekarboxylace hormonů štítné žlázy je katalizována cytochromem P450 a lze předpokládat její ovlivnitelnost induktory (167). Literární údaje ohledně významu těchto cest eliminace hormonů štítné žlázy v kontextu expozice AE-IND ovšem chybí.

Nepravděpodobnost indukce cytochromu P450 jako příčiny alterace homeostázy tyroidálních hormonů je patrna z následujících zjištění: v případě studie zabývající se efektem dlouhodobé medikace OCBZ na funkci štítné žlázy nebyla zjištěna korelace mezi hladinami hormonů štítné žlázy v séru a hladinami  $\gamma$ -glutamyl transferázy u mužů užívajících CBZ nebo OCBZ a sérové hladiny tyroidálních hormonů byly obdobné u obou skupin pacientů, navzdory vyššímu potenciálu CBZ stran enzymatické indukce cytochromu P450 (168); poté co byl CBZ nahrazen OCBZ, plazmatický poločas antipyridinu se prodloužil a jeho clearance poklesla, následkem odeznění indukce cytochromu P450 (169); i přesto však byla medikace OCBZ spojena s obdobnými změnami hladin hormonů štítné žlázy jako medikace CBZ (168). Význam indukce cytochromu P450 v případě ovlivnění hladin hormonů ŠŽ u AE-IND tedy nebude velmi pravděpodobně směrodatný.

Ukazuje se, že základní příčinou poklesu koncentrace hormonů štítné žlázy v souvislosti s medikací induktory je velmi pravděpodobně indukce glukuronidace, resp. UDP-GT (158, 170-174). Přičemž s elevací TSH jsou zřejmě spojeny především induktory glukuronidace T3 (172).

Pokud se týká možnosti interference AE-IND s funkcí hypofýzy: odpovědi TSH na stimulaci thyrotropin-releasing hormonem (TRH) jsou u pacientů medikujících AE-IND normální (175-179) nebo jen s lehkou abnormitou (180,181). Klinicky významné ovlivnění funkce hypofýzy těmito léky se tedy nezdá pravděpodobné. Závislost hladin hormonů štítné žlázy na koncentraci protilátek proti tyreoperoxidáze a/nebo tyroglobulinu nebyla zjištěna, nepředpokládá se tedy ani ovlivnění funkce štítné žlázy autoimunitním mechanismem (168), s výjimkou kasuistických případů-viz kapitola 2.2.3 ESM.

Vliv AE, která jsou enzymatickými inhibitory (AE-INH) na homeostázu hormonů štítné žlázy je nevýrazný a pravděpodobně klinicky nevýznamný, viz níže kapitola 2.2.2 VPA.

Z výše uvedeného vyplývá, že s ohledem na homeostázu xenobiotik a některých endogenních látek, mezi nimi i hormonů štítné žlázy je vhodné rozdělit AE nikoli na stará a nová, ale na AE-IND, AE-INH a AE, která jsou stran enzymatických systémů neutrální, tedy jejichž podávání není spojeno s enzymatickou indukcí, resp. inhibicí.

## **2.2 Jednotlivá antiepileptika a štítná žláza**

### **2.2.1. Antiepileptika induktory**

Je ve všeobecném povědomí, že mezi významné AE-IND patří PB, PRM, PHT a CBZ.

Ovšem též některá z nových antiepileptik – FBM, OCBZ a TPM mají, byť nižší, potenciál rozvoje enzymatické indukce, který například v kontextu interference s hormonální kontracepcí může být klinicky významný (182).

#### **2.2.1.1 AE-IND I. a II. generace (PB, PRM, PHT a CBZ)**

##### **2.2.1.1.1 AE-IND u nemocných s normálními parametry funkce štítné žlázy**

Byl to Oppenheimer et al. (183) kdo roku 1961 jako první popsal signifikantní pokles hladiny jódu vázaného na protein v séru u nemocných léčených PHT. Následovala řada prací věnujících se problematice homeostázy hormonů štítné žlázy u AE-IND. Z četných referencí v případě CBZ, PHT, PB, PRM vyplývá :

vždy dochází k poklesu hladin TT4 a FT4; efekt na hladinu TT3 a FT3 je variabilní; nedochází k signifikantní změně hladiny TSH – nemocní zůstávají eutyroidní ( 177,179,180,184-193). Jak je patrné z výsledků prací monitorujících FT4, TT4, TSH v prvních týdnech medikace (161,162,175) a ze studia autoindukce PHT, resp. CBZ (194,195) dochází ke změnám výše uvedených parametrů funkce štítné žlázy v průběhu především prvních 2 týdnů od zahájení medikace. Přibližně do 5 týdnů po zahájení medikace AE-IND je již nastolen nový ustálený stav (steady-state), který zůstává dlouhodobě nenarušen, jak ukazuje pětileté sledování hladin TT4 a FT4 u nemocných medikovaných CBZ (169).

Řada prací v souvislosti s medikací AE-IND I. a II. generace nachází mezi sledovanými významný podíl pacientů s poklesem TT4, FT4 pod referenční rozmezí při normálních hodnotách bazálních nebo TRH-stimulovaných hladin TSH (168,169, 176,177,185,188). Argumentem pro tento dlouhé roky trvající paradox nízkých sérových koncentrací FT4 a FT3 u zjevně eutyroidních nemocných léčených CBZ, resp. PHT bývá uváděna laboratorní chyba komerčního kitu s podhodnocením hladin FT3, FT4 (196).

Nepříliš čteně nacházíme zmínky o lehké elevaci TSH v souvislosti s poklesem hladin hormonů štítné žlázy během medikace AE-IND, resp. o hyperdynamické odpovědi hladin TSH na TRH (197-200); přičemž metodiky těchto studií nevylučují možnost náhodného zařazení pacientů s onemocněním štítné žlázy do sledovaných souborů – parametry funkce štítné žlázy nebyly vyšetřeny před zahájením AE medikace.

Klinický význam poklesu hladin hormonů štítné žlázy v souvislosti s medikací AE-IND je nejistý. Podrobné studium parametrů závislých na funkci štítné žlázy u pacientů léčených dlouhodobě CBZ a / nebo PHT vedlo k závěru, že u těchto nemocných nedochází ke klinicky významným změnám a T4 substituční léčbu u těchto pacientů tedy nelze všeobecně doporučit (178). Obdobný závěr vyplývá i z přehledu věnovanému otázce léčby subklinických poruch funkce štítné žlázy, který shrnuje výsledky 197 studií za posledních 7 let (publikován v časopise JAMA r. 2004) (201).

Lze tedy konstatovat: pokud nemocný netrpí onemocněním štítné žlázy, je pravděpodobnost klinicky manifestní hypotyreózy v souvislosti s medikací AE-IND prakticky rovna nule - v literatuře lze nalézt pouze jednu kazuistiku (202); přičemž počet dohledaných pacientů, u nichž byly hladiny hormonů štítné žlázy v kontextu s medikací AE-IND sledovány činí 956 pacientů, z toho 467 na monoterapii CBZ .

#### **2.2.1.1.2 AE-IND u nemocných substitučně léčených pro hypotyreózu**

Situace v případě pacientů léčených T4(T3) substituční léčbou pro hypofunkci / afunkci štítné žlázy je zásadně odlišná.

Enzymatická indukce navozená AE-IND má za následek rychlejší eliminaci T4(T3), kterou štítná žláza v případě těchto nemocných není schopna kompenzovat. Zda dojde, či nedojde k rozvoji klinické hypotyreózy pak závisí na stupni zachovalé funkce štítné žlázy a pravděpodobně též na enzymatickém fenotypu daného pacienta. Literární data řešící tuto otázku, tzn. otázku „individualizace rizika“ klinicky manifestní hypotyreózy u nemocných T4(T3) substitučně léčených chybí.

Doposud pouze čtyři práce sledovaly hladiny hormonů štítné žlázy po expozici AE-IND u pacientů substitučně T4 léčených (160, 183, 203, 204). Dvě z těchto prací po expozici PHT (160, 183). Dvě po expozici CBZ (203, 204).

Pokud se týká zhodnocení rizika rozvoje hypotyreózy po expozici PHT, resp. CBZ, je validita prací 160, 183 a 204 nižší z následujících důvodů: práce 160 (6 pacientů) - během sledování sice došlo k signifikantnímu poklesu (přibližně o 30%) hladin hormonů štítné žlázy, s návratem hladin k původním hodnotám po vysazení PHT, ovšem doba sledování byla pouze 14 dní, vyšetřeny byly pouze hladiny hormonů štítné žlázy, resp. hladina jódu vázaného na protein (protein-bound iodine), přičemž hladina TSH nebyla stanovena; práce 183 (5 pacientů) – souběžně s poklesem celkového T4 a T3 a volného T4 a T3 je sice pozorován signifikantní vzestup TSH, ovšem doba sledování je opět pouze 2 týdny; v případě práce 204 (9 pacientů) není soubor pacientů dostatečně reprezentativní (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).

Práce De Luca et al. (203), kasuistická sdělení (202, 205, 206), i sledování souboru substitučně T4 léčených zvířat (207) upozorňují na možnost významného rizika farmakokinetické interakce AE-IND (konkrétně CBZ a PHT) s T4 substituční terapií, včetně rozvoje klinicky manifestní hypotyreózy.

De Luca et al. (203) sledoval změnu parametrů funkce štítné žlázy u pěti dětí léčených T4-substituční léčbou pro primární hypotyreózu, hladiny hormonů štítné žlázy byly hodnoceny před a dva měsíce po zahájení medikace CBZ. Byl zjištěn signifikantní pokles hladin TT4, FT4, přičemž u 3 dětí byl pokles hladin hormonů štítné žlázy provázen poměrně výrazným vzestupem TSH nad referenční mez. Hodnoty TSH u těchto 3 dětí byly po 2 měsících terapie CBZ : 10; 17,8; resp. 18,5 mIU/l.

Kasuistiky: první kasuistika (202): 54 letá pacientka s psychogenními záchvaty léčena kombinací PHT a CBZ, v anamnése stp resekci štítné žlázy pro nodózní strumu. Devátý rok antiepiletické léčby došlo k rozvoji hypotyreózy (TSH 11,1mIU/l), byla nasazena T4-substituční léčba, poté byl CBZ i PHT vysazen. Následně autoři popisují tyreotoxikózu, která odeznívá po vysazení T4-substituční medikace.

Druhá kasuistika (205): 32 letá žena na T4 substituční terapii, 2měsíce po zahájení terapie PHT klinická symptomatika hypotyreózy (TSH 21mIU/l), odeznění hypotyreózy po zvýšení dávky T4 substituční terapie.

S farmakokinetickou interakcí mezi AE-IND a T4 substituční terapií jsme se setkali též my v naší klinické praxi. Jednalo se o 72 letou nemocnou léčenou T4 substituční terapií 100mg/den (Euthyrox ), která byla hospitalizována na Neurologické klinice FN v Hradci Králové pro ischemickou CMP v povodí pravé vnitřní karotidy. V den přijetí došlo k rozvoji epileptické symptomatiky, pro kterou byla zahájena parenterální léčba PHT. Po bolusovém podání PHT došlo k plné regresi epileptické symptomatiky, která se již dále neobjevila. Proto byl PHT čtvrtý den vysazen a nemocná byla převedena na CBZ per os (čtvrtý den hospitalizace 400mg/den, od následujícího dne po celou hospitalizace 800mg/den). Parametry funkce štítné žlázy v den přijetí byly normální. Čtrnáctý den hospitalizace ovšem vykazoval laboratorní nález obraz primární hypotyreózy: TSH 43,5 mIU/l, FT4 6,29 pmol/l, FT3 neměřitelný. Dávka L-tyroxinu byla zvýšena ze 100 na 200 mg/den, přesto 18. den hospitalizace laboratorní nález vykazoval progresi hypotyreózy: TSH 91,4 mIU/l, FT4 3,73 pmol/l, FT3 neměřitelný. Klinická diagnostika hypotyreózy byla obtížná vzhledem k základnímu onemocnění, jehož průběh nebyl příznivý. Třicátý den hospitalizace nemocná umírá na urosepsi (206).

Lze tedy konstatovat : pokud je nemocný léčen substituční terapií pro hypotyreózu, je pravděpodobnost dekompenzace hypotyreózy v souvislosti s medikací AE-IND velmi pravděpodobně vysoká – k rozvoji klinicky manifestní hypotyreózy dle literárních údajů a naší kasuistické zkušenosti došlo po zahájení medikace AE-IND, (konkrétně CBZ, resp. PHT) u 5 z 27 nemocných.

### **2.2.1.2 AE-IND III. generace (FBM, OCBZ, TPM)**

Homeostáza hormonů štítné žlázy v případě FBM a TPM doposud studována nebyla.

Po expozici OCBZ vykazují hladiny FT4 a TT4 obdobné změny jako v případě CBZ (168, 190, 208) a pro původně nadějný OCBZ (169) tak z hlediska problematiky homeostázy hormonů štítné žlázy platí obdobná doporučení jako pro AE-IND I. a II. generace-viz kapitola 5.

### **2.2.2 Antiepileptika inhibitory**

Sulthiam - data monitorující homeostázu hormonů štítné žlázy chybí.

Expozice VPA přináší s ohledem na parametry funkce štítné žlázy nejednotné výsledky.

Povětšinou nebyla monoterapie VPA spojena s jakoukoli alterací parametrů funkce ŠŽ, konkrétně hladin TT4, FT4, TT3, TSH (168, 176, 179, 185, 198); jedna práce referuje vzestup hladin FT4, TT3 i TSH, bez abnormit hladin TSH po TRH stimulaci (177).

Naproti tomu autoři jiných prací uvádějí v souvislosti medikace VPA pokles hladin TT4, FT4, TT3 bez, či s mírnou elevací TSH (191, 200), popřípadě mírnou elevací TSH bez signifikantní změny hladin hormonů ŠŽ (190, 208) a postulují možnost mírné subklinické hypotyreosy u nemocných léčených VPA. Pokud se týká autoprotilátek proti štítné žláze – jejich signifikantní vzestup nebyl v souvislosti s medikací VPA pozorován (168, 208).

S ohledem na event. klinický význam výše uvedených nejednotných výsledků pacientů léčených VPA lze konstatovat : podrobné hodnocení parametrů závislých na funkci štítné žlázy u pacientů léčených dlouhodobě VPA doposud , (na rozdíl od CBZ/PHT) provedeno nebylo. Chybí též studie hodnotící vliv VPA na homeostázu hormonů štítné žlázy u pacientů léčených pro onemocnění štítné žlázy, tedy pacientů z daného hlediska potenciálně rizikových.

Autorem nebyla zjištěna v literatuře žádná reference o klinicky manifestní hypotyreóze v souvislosti s medikací VPA. Vzhledem k nejednotným a méně výrazným výsledkům lze předpokládat nižší rizikovost VPA v porovnání s AE-IND.

### **2.2.3 Antiepileptika, která nejsou spojena s významnější enzymatickou indukcí / inhibicí**

V případě ESM byla dohledána pouze jedna kasuistika upozorňující na možnost indukce, či exacerbace autoimunitní thyreoiditidy (protilátky proti štítné žláze před nasazením ESM nebyly vyšetřeny) (209).

U lamotriginu, tiagabinu, vigabatrinu, levetiracetamu, zonisamidu a pregabalínu data monitorující homeostázu hormonů štítné žlázy chybí, významnější vliv těchto AE na funkci štítné žlázy se ale nepředpokládá (158); s vědomím absence dat ohledně možné enzymatické indukce / inhibice, v případě zonisamidu (182).



## **2.2.4. Kombinace antiepileptik navzájem, resp. s jinými léky**

Vzájemná kombinace AE-IND je spojena s potenciací účinku na snížení hladin hormonů štítné žlázy (162, 186, 197, 202), též kombinace s VPA může mít za následek obdobný efekt (177, 179).

Riziková je též kombinace CBZ, resp. AE-IND s lithiem (210-212).

Lze předpokládat též akceleraci rizika dekompenzace stávajícího, resp. manifestace subklinického onemocnění štítné žlázy v případě kombinace CBZ, resp. AE-IND s amiodaronem a řadou dalších léků uvedených v kapitole 1.4.

### **Souhrn kapitoly 2 :**

Literární rešerší byla nalezena pouze 1 nemocná (z celkového počtu 956 sledovaných), u které autoři neuvádějí onemocnění štítné žlázy v anamnéze a u které po nasazení antiepileptika, konkrétně CBZ došlo k rozvoji hypotyreózy (202).

Literární rešerší bylo nalezeno 5 nemocných na substituční T4 terapii (z celkového počtu 27 sledovaných, včetně 2 kasuistik), u kterých po nasazení AE-IND, konkrétně PHT či CBZ došlo k rozvoji hypotyreózy mechanismem farmakokinetické interakce CBZ, resp. PHT s T4 substitucí. Ve všech 5 případech se hypotyreóza rozvinula do 2 měsíců po zasazení výše uvedených AE-IND.

Dále byla zjištěna 1 pacientka, která neměla v anamnéze T4 substituční léčbu, ale „pouze“ parciální resekci štítné žlázy pro nodózní strumu (202); pouze u této nemocné došlo k rozvoji hypotyreózy až po 9 letech medikace.

Ostatní antiepileptika (AE-INH a AE, která jsou stran enzymatických systémů neutrální): zjištěna pouze 1 kasuistika klinicky manifestní hypotyreózy, jmenovitě po expozici ESM, kdy je postulována možnost indukce, či exacerbace autoimunitní tyreoiditidy.

Klíčovým faktorem ovlivnění homeostázy hormonů štítné žlázy antiepileptiky se jeví být enzymatická indukce. Ke změnám hladin hormonů štítné žlázy dochází především během prvních 2 týdnů od zahájení medikace. Přibližně do 5 týdnů po zahájení medikace AE-IND je již nastolen nový ustálený stav (steady-state), který zůstává dlouhodobě nenarušen.

Pouze AE-IND nesporně ovlivňují hladiny hormonů štítné žlázy. V případě pacientů bez onemocnění štítné žlázy v anamnéze není tento vliv velmi pravděpodobně klinicky významný (literární soubor je dostatečně velký, resp. nepoměrně větší nežli soubor T4 substitučně léčených nemocných exponovaných AE-IND). Kombinace AE-IND navzájem a dále pak s lithiem je spojena s potenciací účinku na snížení hladin hormonů štítné žlázy. U kombinací s řadou ostatních léků lze toto riziko předpokládat (viz kapitola 1.4).

V případě pacientů na substituční terapii pro hypofunkci / afunkci štítné žlázy literární data naznačují možnost klinicky významné farmakokinetické interakce AE-IND se substituční terapií, ovšem literární soubor pacientů je velmi malý a hůře validní pro uvedené chyby v metodice některých studií (viz výše kapitola 2.2.1.1.2).

### 3 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 anamnése ?**

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.**

## 4 Prospektivní studie:

### Carbamazepin a riziko vzniku hypotyreózy

#### 4.1 Materiál a metoda

Všichni nemocní byli informováni o postupech, které budou použity při realizaci studie, byli jim vysvětleny případné problémy, které by se mohli u nich vyskytnout během jejich účasti ve studii, byly jim vysvětleny způsoby jakými se případné problémy budou řešit a souhlasili se zařazením do studie. Byli informováni, že jejich osobní data budou uchována s plnou ochranou důvěrnosti. Porozuměli tomu, že údaje obsažené v jejich lékařské dokumentaci jsou nutné ke zhodnocení výsledků studie. Porozuměli tomu, že se jejich jméno nebude nikdy vyskytovat v referátech o této studii a že oni naopak nebudou proti použití výsledků z této studie. Byli poučeni, že v případě výskytu jakéhokoli neobvyklého nebo nečekaného příznaku budou ihned informovat lékaře. Porozuměli tomu, že svou účast ve studii mohou kdykoli přerušit, aniž by to jakkoli ovlivnilo jejich další léčbu.

Do studie bylo zařazeno celkem 42 nemocných, z nichž 6 nesplnilo vstupní kritéria (pro patologické hodnoty hladin hormonů štítné žlázy v nultém týdnu), 7 bylo vyřazeno v průběhu sledování (2 pro exantém, 5 pro nespolečnost).

Sledování tedy dokončilo celkem 29 nemocných, u nichž byla indikována léčba CBZ z důvodu ložiskové epilepsie (n=22), neuralgie trigeminu (n=4), či z důvodu symptomatické léčby diabetické polyneuropathie (n=3).

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), medián výšky 168cm (162-183 cm), medián hmotnosti 72kg (68-80 kg), medián BMI 26,1kg/m<sup>2</sup> (24,8-26,9 kg/m<sup>2</sup>).

**Soubor B:** nemocní léčení pro primární hypotyreózu, aktuálně kompenzovanou na stabilní dávce substitiční T4 event. T3 terapie, medián dávky 100µg/den, u kterých byla indikována terapie CBZ, Počet 10, pohlaví: ženy. Medián věku nemocných 42 let (interquartilové rozmezí 39-48), medián výšky 170cm (163-176 cm), medián hmotnosti 74kg ( 68-82 kg ), medián BMI 26,2 kg/ m<sup>2</sup> ( 24,6-27,6 kg/ m<sup>2</sup> ).

**Vylučovací kritéria:** Věk méně než 18 let, těhotenství, polypragmazie, polymorbidita, terapie enzymatickým induktorem či inhibítoem. Abnormní hodnota byt pouze jednoho ze sledovaných parametrů funkce štítné žlázy (TSH, FT4, T4) v nultém týdnu.

Před zahájením terapie CBZ (nultý týden) provedeno vyšetření hladin TSH, T4, FT4, metodou RIA (radioimmunoassays), kity Beckman Coulter Company (France). Referenční rozmezí laboratoře pro TSH: 0,150 – 5,000 mIU/l, pro FT4 11,00 – 25,00 pmol/l, pro T4 70,0 – 140,0 nmol/l), metodou ELISA 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 nabírány hladiny TSH, T4, FT4 (do 7.týdne). S posledním odběrem (7. týden sledování) metodou HPCL (high pressure liquid chromatography) byla vyšetřena též hladina CBZ (referenční rozmezí laboratoře pro terapeutickou hladinu CBZ : 17 – 47 µmol/l). Doba sledování činila 7 týdnů.

#### **V případě souboru B navíc:**

vzhledem k abnormním vstupním hodnotám FT4,T4 u jedné nemocné (tato nemocná byla léčena T3 substituční terapií a její hodnota T3 v nultém týdnu i hodnota TSH byly normální, byla tedy eutyroidní – nemocná B 10) byl vyšetřen a sledován u této nemocné též T3 (referenční rozmezí laboratoře 1 – 3 nmol/l).

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).

#### **Popis nitrendipinového testu :**

nemocným v dopoledních hodinách je na lačno podána 1 tableta hypotenziva – Bypress (obsahuje 20mg nitrendipinu), za 2 hodiny poté odběr venósní krve k vyšetření hladiny nitrendipinu metodou HPCL (high pressure liquid chromatography). Den před testem se testovaná osoba vyvarovala požívání grapefruitu, resp. potravin či nápojů z tohoto plodu či jeho částí, připravených (213).

## 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. kvartilem.

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 – Tabulka 2.1.6 ) byl použit neparametrický Mann-Whitneyův test.

Výsledek statistického porovnání skupiny „a“ a „c“ viz obr. 2.1.1

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. 2.2.1.

## 4.2 Výsledky

### 4.2.1 Soubor A:

#### 4.2.1.1 Data (abnormní hodnoty označeny červeně)

Tabulka 4.2.1.1 - 1 Soubor A 0. týden (před nasazením CBZ)

Pacient	0. týden						
	TGAb	TPOAb	T3/4 dávka	TSH	TT4	FT4	CBZ dávka
	IU/ml	IU/ml	µg	mIU/l	nmol/l	pmol/l	mg
J.Ju	496,9	9,1	0	1,5	92,2	14,29	0
G.M	27	0,7	0	1,03	127,3	15,09	0
M.C	20,2	2,7	0	1,83	114,9	12,06	0
L.K	7,3	5,3	0	1,06	125	15,7	0
L.Š	62,6	8,8	0	1,8	113,9	18,52	0
D.K	37,8	1,4	0	3,38	110,5	16,31	0
M.J	45,2	3,9	0	3,35	79	16,07	0
I.L	20,1	0,3	0	1,69	90,4	15,28	0
J.M	272,1	0,7	0	0,59	105,8	14,78	0
M.V	11,3	22,9	0	1,53	93,8	13,5	0
J.V	11,2	2,3	0	1,71	90,3	14,24	0
J.J	31,3	6,5	0	1,66	112,7	14,69	0
V.S	22,8	0,1	0	2,32	106,5	13,03	0
Z.Š	37,4	0,1	0	1,48	101,9	12,67	0
A.V	43,3	0,7	0	1,68	91,4	15,41	0
B.H	4,8	7,7	0	1,14	128,1	16,85	0
E.S	8,6	0,2	0	0,8	105,4	10,49	0
J.S	31,7	0,5	0	1,02	106,7	14,63	0
V.Srpk	9,9	402	0	2,13	133,4	15,44	0

**Tabulka 4.2.1.1 – 2 Soubor A 1. týden a 2. týden medikace CBZ**

Pacient	1. týden				2. týden			
	TSH	TT4	FT4	CBZ dávka	TSH	TT4	FT4	CBZ dávka
	mIU/l	nmol/l	pmol/l	mg	mIU/l	nmol/l	pmol/l	mg
J.Ju	1,71	73,8	13,6	150	2,14	70,7	14,06	450
G.M	1,39	89,3	14,01	150	1,63	<b>68,1</b>	<b>10,54</b>	450
M.C	3,37	<b>63,4</b>	11,37	150	2,08	<b>68,2</b>	11,34	450
L.K	1,62	99,8	16,98	150	0,9	<b>69,8</b>	15,86	450
L.Š	1,61	101,2	17,61	150	3,58	94	15	450
D.K	2,88	83,3	13,29	150	4,03	71,3	12,03	450
M.J	2,69	<b>58,8</b>	14,51	150	2,49	77	14,28	450
I.L	1,73	89,7	15,66	150	2,18	78,3	14,06	450
J.M	1,05	89,9	15,37	150	0,81	70,5	11,59	450
M.V	1,49	88,8	11,39	150	2,2	82,3	<b>10,91</b>	450
J.V	4,45	88,8	13,74	150	2,9	85,2	<b>10,85</b>	450
J.J	1,82	97,4	15,59	150	2,24	75,7	13,02	450
V.S	1,41	106,7	14,09	150	1,96	91,3	12,06	450
Z.Š	2,06	93,3	11,99	150	3,66	83,1	11,81	450
A.V	2,53	103,2	19,07	150	1,95	93,7	16,7	450
B.H	1,08	98,8	14,69	150	0,97	100,3	14,31	450
E.S	1,1	88,4	11,86	150	0,74	106,8	12,87	450
J.S	2,43	93	16,51	150	2	82	13	450
V.SrpK	2,59	109,6	14,9	150	2,13	96	15,46	450



**Tabulka 4.2.1.1- 3 Soubor A 3. týden a 4. týden medikace CBZ**

Pacient	3. týden				4. týden			
	TSH	TT4	FT4	CBZ dávka	TSH	TT4	FT4	CBZ dávka
	mIU/l	nmol/l	pmol/l	mg	mIU/l	nmol/l	pmol/l	mg
J.Ju	1,33	92,8	13,32	450	2,14	75,3	12,03	450
G.M	2,1	108,3	12,81	450	2,5	90,4	12,61	450
M.C	2,61	<b>65,4</b>	13,27	450	1,27	<b>58,5</b>	11,74	450
L.K	1,11	77,1	14,04	450	1,49	<b>67,6</b>	11,78	450
L.Š	3,67	90,7	14,93	450	3,82	88,7	14,84	450
D.K	2,39	82,1	12,1	450	3,25	<b>66,2</b>	12,38	450
M.J	3,31	<b>68,6</b>	13,35	450	3,67	<b>63,1</b>	12,41	450
I.L	1,8	88,9	14,01	450	1,66	73,7	13,51	450
J.M	1,31	99	13,2	450	1,15	82,2	14,01	450
M.V	2,51	75,8	11,24	450	1,92	<b>60,9</b>	<b>10,92</b>	450
J.V	3,85	72,1	<b>10,86</b>	450	3,17	72,1	11,05	450
J.J	2,02	81,3	12,95	450	1,73	86	13,44	450
V.S	2,22	92	11,61	450	2,34	82,6	12,21	450
Z.Š	2,55	81,5	11,5	450	3,89	83,8	11,89	450
A.V	1,92	104,8	16,56	450	2,46	86,3	16,29	450
B.H	0,74	92,9	14,46	450	0,95	126,6	14,76	450
E.S	0,98	94	13,06	450	0,97	88,9	14,85	450
J.S	2,89	78,9	15,29	450	1,79	84	13,4	450
V.Srpk	3,76	90,8	14,48	450	1,28	80,1	13,42	450

**Tabulka 4.2.1.1- 4 Soubor A 5.týden a 6. týden medikace CBZ**

Pacient	5. týden				6. týden			
	TSH	TT4	FT4	CBZ dávka	TSH	TT4	FT4	CBZ dávka
	mIU/l	nmol/l	pmol/l	mg	mIU/l	nmol/l	pmol/l	mg
J.Ju	1,85	81,1	13,53	450	1,79	<b>67,9</b>	12,16	450
G.M	1,04	78,1	12,4	450	1,18	87,2	12,63	450
M.C	2,09	72,5	<b>10,56</b>	450	2,31	70	13,37	450
L.K	1,34	<b>65,8</b>	14,54	450	2,1	75,1	14,88	450
L.Š	3,56	76	<b>10,95</b>	450	3,05	75,2	12,66	450
D.K	3,63	73,4	13,57	450	2,29	<b>69,8</b>	10,59	450
M.J	2,03	73,4	12,54	450	3,11	<b>66,7</b>	13,45	450
I.L	1,75	<b>69,8</b>	13,48	450	2,16	<b>67,8</b>	14,14	450
J.M	1,04	<b>69,6</b>	12,37	450	1,04	74,6	12,27	450
M.V	2,14	<b>68,4</b>	<b>9,6</b>	450	1,85	84,8	11,46	450
J.V	4	82,5	11,51	450	2,59	70,1	<b>10,87</b>	450
J.J	2,12	80,8	12,54	450	2,43	95	12,76	450
V.S	1,48	82,9	11,54	450	1,63	79,9	13,46	450
Z.Š	1,87	86,6	11,42	450	3,55	82,5	12	450
A.V	2,03	103,2	16,02	450	2,73	80,2	15,43	450
B.H	1,13	87,9	11,34	450	1,53	86	13,16	450
E.S	0,99	97,1	12,01	450	0,97	97,4	12,99	450
J.S	2,36	89	15,74	450	1,93	99,5	14,43	450
V.Srpk	3,96	107,4	14,01	450	3,01	95,8	13,19	450

**Tabulka 4.2.1.1- 5 Soubor A 7.týden medikace CBZ**

Pacient	7.týden			
	TSH	TT4	FT4	CBZ dávka
	mIU/l	nmol/l	pmol/l	mg
J.Ju	2,01	83,2	13,08	450
G.M	1,22	66,4	13,83	450
M.C	3,48	87	11,83	450
L.K	1,39	<b>65,1</b>	14,25	450
L.Š	3,27	84,6	14,35	450
D.K	2,21	<b>62,5</b>	<b>10,66</b>	450
M.J	2,27	<b>63,4</b>	14,23	450
I.L	1,53	89,8	12,71	450
J.M	1,06	<b>65,2</b>	12,19	450
M.V	1,45	<b>69,9</b>	<b>10,68</b>	450
J.V	2,26	<b>67</b>	12,07	450
J.J	2,54	76,4	11,93	450
V.S	1,28	70,2	11,96	450
Z.Š	3,04	79,1	11,5	450
A.V	2,72	95,3	16,87	450
B.H	1,53	98,4	13,96	450
E.S	1,09	113,7	15,59	450
J.S	1,72	96,2	18,23	450
V.Srpk	3,28	103,6	14,52	450

**Tabulka 4.2.1.1- 6 Soubor A – přehledný výběr nemocných s poklesem FT4 a / nebo TT4 pod referenční mez během medikace carbamazepinem, n=11 .**

Týdny		0	1	2	3	4	5	6	7
iniciály	Sledované parametry								
A 1	TSH	1,5	1,71	2,14	1,33	2,14	1,85	1,79	2,01
	FT4	14,29	13,6	14,06	13,32	12,03	13,53	12,16	13,08
	T4	92,2	73,8	70,7	92,8	75,3	81,1	<b>67,9</b>	83,2
A 2	TSH	1,03	1,39	1,63	2,1	2,5	1,04	1,18	1,22
	FT4	15,09	14,01	<b>10,54</b>	12,81	12,61	12,4	12,63	13,83
	T4	127,3	89,3	<b>68,1</b>	108,3	90,4	78,1	87,2	<b>66,4</b>
A 3	TSH	1,83	3,37	2,08	2,61	1,27	2,09	2,31	3,48
	FT4	12,06	11,37	11,34	13,27	11,74	<b>10,56</b>	13,37	11,83
	T4	114,9	<b>63,4</b>	<b>68,2</b>	<b>65,4</b>	<b>58,5</b>	72,5	70,0	87,0
A 4	TSH	1,06	1,62	0,9	1,11	1,49	1,34	2,1	1,39
	FT4	15,7	16,98	15,86	14,04	11,78	14,54	14,88	14,25
	T4	125,0	99,8	<b>69,8</b>	77,1	<b>67,6</b>	<b>65,8</b>	75,1	<b>65,1</b>
A 5	TSH	1,8	1,61	3,58	3,67	3,82	3,56	3,05	3,27
	FT4	18,52	17,61	15,0	14,93	14,84	<b>10,95</b>	12,66	14,35
	T4	113,9	101,2	94,0	90,7	88,7	76,0	75,2	84,6
A 6	TSH	3,38	2,88	4,03	2,39	3,25	3,63	2,29	2,21
	FT4	16,31	13,29	12,03	12,1	12,38	13,57	<b>10,59</b>	<b>10,66</b>
	T4	110,5	83,3	71,3	82,1	<b>66,2</b>	73,4	<b>69,8</b>	<b>62,5</b>
A 7	TSH	3,35	2,69	2,49	3,31	3,67	2,03	3,11	2,27
	FT4	16,07	14,51	14,28	13,35	12,41	12,54	13,45	14,23
	T4	79	<b>58,8</b>	77,0	<b>68,6</b>	<b>63,1</b>	73,4	<b>66,7</b>	<b>63,4</b>
A 8	TSH	1,69	1,73	2,18	1,8	1,66	1,75	2,16	1,53
	FT4	15,28	15,66	14,06	14,01	13,51	13,48	14,14	12,71
	T4	90,4	89,7	78,3	88,9	73,7	<b>69,8</b>	<b>67,8</b>	89,8
A 9	TSH	0,59	1,05	0,81	1,31	1,15	1,04	1,04	1,06
	FT4	14,78	15,37	11,59	13,2	14,01	12,37	12,27	12,19
	T4	105,8	89,9	70,5	99,0	82,2	<b>69,6</b>	74,6	<b>65,2</b>
A 10	TSH	1,53	1,49	2,2	2,51	1,92	2,14	1,85	1,45
	FT4	13,5	11,39	<b>10,91</b>	11,24	<b>10,92</b>	<b>9,6</b>	11,46	<b>10,68</b>
	T4	93,8	88,8	82,3	75,8	<b>60,9</b>	<b>68,4</b>	84,8	<b>69,9</b>
A 11	TSH	1,71	4,45	2,9	3,85	3,17	4,0	2,59	2,26
	FT4	14,24	13,74	<b>10,85</b>	<b>10,86</b>	11,05	11,51	<b>10,87</b>	12,07
	T4	90,3	88,8	85,2	72,1	72,1	82,5	70,1	<b>67,0</b>
Pokles FT4 a/nebo T4 počty nemocných		<b>0</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>7</b>

#### 4.2.1.2 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.

Podobně v případě hladin FT4 došlo k signifikantnímu ( $p < 0,001$ ) poklesu hladin též a to o týden později nežli v případě TT4, tedy od 2. týdne sledování.

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. V průběhu CBZ medikace byl pozorován mírný, statisticky nesignifikantní vzestup TSH ( $p = 0,073$ ). (Tabulka 4.2.1.2-1).

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

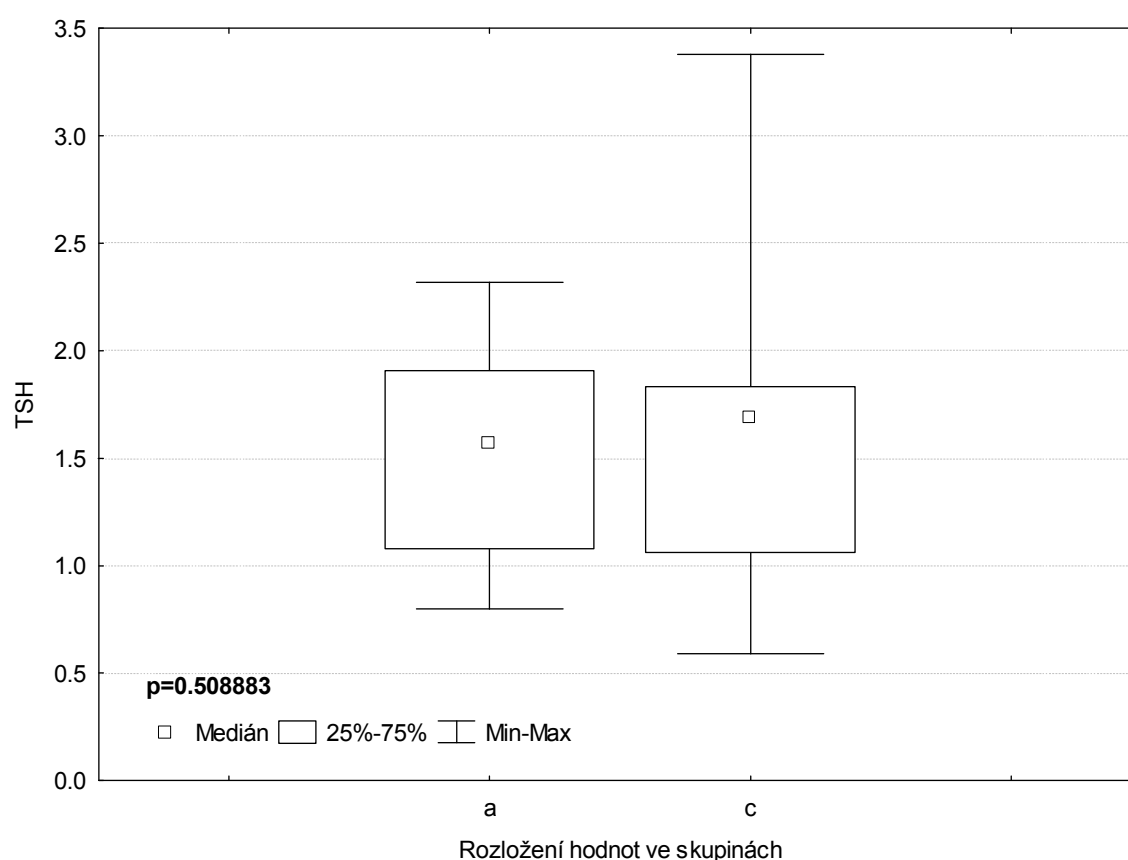
**Tab 4.2.1.2 - 1 Hladiny hormonů štítné žlázy v týdenních intervalech před (nultý týden) a po zahájení medikace carbamazepinem, (soubor A; n=19).**

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

Statistika: Friedman Student-Newman-Keuls test

U 11 nemocných (Tabulka 4.2.1.1- 6) došlo během sledování k poklesu FT4 a/nebo T4 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, n=11 – Tabulka 4.2.1.1- 6) , byly porovnány hodnoty TSH skupiny „a“ vs „c“. Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl. ( viz obr. 4.2.1.2-1).

**Obr. 4.2.1.2 - 1**



Statistika: Mann-Whitneyův test

Hladina CBZ souboru A: u všech v terapeutickém rozmezí s průměrnou hodnotou : 25,38 µmg/l .

## 4.2.2 Soubor B:

### 4.2.2.1 Data (abnormní hodnoty označeny červeně, resp. tučně)

Tabulka 4.2.2.1 – 1 Soubor B 0. týden (před nasazením CBZ)

Pacient	0. týden						
	TGAb	TPOAb	T3/4 dávka	TSH	TT4	FT4	CBZ dávka
	IU/ml	IU/ml	µg	mIU/l	nmol/l	pmol/l	mg
B 1	<b>1315</b>	<b>2469</b>	100	2,41	118,2	13,72	0
B 2	69,2	19	100	2,9	99,9	19,08	0
B 3	27,7	15,8	100	2,85	103,8	17,21	0
B 4	15,5	1	100	0,97	109	14,12	0
B 5	3	0,1	50	1,3	168,8	16,26	0
B 6	80,1	13,8	100	0,88	114,2	15,23	0
B 7	<b>445,9</b>	20,5	50	0,65	105,5	16,29	0
B 8	145,2	1,7	100	1,17	120,6	15,27	0
B 9	29,7	<b>179,7</b>	100	2,02	129,4	17,84	0
B 10	67,8	8,7	20 (T3)	2,06	39,9	6,82	0

**Tabulka 4.2.2.1 - 2 Soubor B 1. týden a 2. týden medikace CBZ**

Pacient	1. týden				2. týden			
	TSH	TT4	FT4	CBZ dávka	TSH	TT4	FT4	CBZ dávka
	mIU/l	nmol/l	pmol/l	mg	mIU/l	nmol/l	pmol/l	mg
B 1	2,46	130,4	15,69	150	6,56	117,6	15,05	450
B 2	2,43	93,3	19,42	150	3,05	79,9	11,84	450
B 3	1,39	102	19,03	150	2,25	76,1	15,95	450
B 4	0,36	124,6	18,56	150	1,01	104,8	11,3	450
B 5	0,44	139,5	18,5	150	1,28	130,4	15,62	450
B 6	3	70,8	12	150	3,23	110,2	14,12	450
B 7	1,3	89,7	13,05	150	1,38	88,3	14,78	450
B 8	1,32	111,3	16,84	150	2,24	84,7	12,83	450
B 9	1,88	167	19,51	150	1,67	112,4	15,36	450
B 10	3,38	39,6	7,29	150	2,16	31	5,96	450

**Tabulka 4.2.2.1- 3 Soubor B 3. týden a 4. týden medikace CBZ**

Pacient	3. týden				4. týden			
	TSH	TT4	FT4	CBZ dávka	TSH	TT4	FT4	CBZ dávka
	mIU/l	nmol/l	pmol/l	mg	mIU/l	nmol/l	pmol/l	mg
B 1	3,54	98,5	14,34	450	13,1	85	10,13	450
B 2	7,88	77,8	15,98	450	15,99	52,2	6,74	450
B 3	3,56	62,9	15,24	450	4,81	74,3	13,91	450
B 4	1,63	101,3	12,11	450	1,66	90,2	12,63	450
B 5	1,52	131,8	13,25	450	1,96	136,5	14,19	450
B 6	2,71	104,7	15,48	450	1,62	86,6	13,49	450
B 7	0,97	95,9	14,12	450	1,73	77,7	14,46	450
B 8	3,89	92,1	13,62	450	3,64	97,1	14,63	450
B 9	5,98	112,5	15,77	450	3,08	101,6	14,73	450
B 10	2,36	21,3	6,26	450	2,3	30,4	5,69	450



**Tabulka 4.2.2.1- 4 Soubor B 5. týden a 6. týden medikace CBZ**

Pacient	5. týden				6. týden			
	TSH	TT4	FT4	CBZ dávka	TSH	TT4	FT4	CBZ dávka
	mIU/l	nmol/l	pmol/l	mg	mIU/l	nmol/l	pmol/l	mg
B 1	4,82	96,2	12,96	0	6,19	134	16,1	0
B 2	25,13	68,6	10,49	300	34,53	62,3	11,12	0
B 3	3,84	58,8	14,02	450	5,91	67,9	12,08	450
B 4	1,64	122,7	16,59	450	0,95	104,6	13,84	450
B 5	2,24	113,9	13,99	450	1,55	128,1	12,51	450
B 6	2,8	91,5	13,81	450	2	121,7	15,33	450
B 7	1,8	87,8	15,57	450	1,22	88,2	13,41	450
B 8	3,25	85,7	13,66	450	4,05	80,3	12,95	450
B 9	5,08	84,8	14,9	450	1,67	74,5	14,34	450
B 10	1,46	40,5	6,79	450	1,81	36,1	6,27	450

**Tabulka 4.2.2.1 – 5 Soubor B 7. týden medikace CBZ**

Pacient	7. týden			
	TSH	TT4	FT4	CBZ dávka
	mIU/l	nmol/l	pmol/l	mg
B 1	12,49	118,9	14,27	0
B 2	28,63	89,9	13,19	0
B 3	5,79	58,3	12,7	450
B 4	1,45	99,1	10,77	450
B 5	1,82	123,1	13,62	450
B 6	0,6	96,1	15,92	450
B 7	1,13	83,9	13,98	450
B 8	1,61	93,3	14,74	450
B 9	1,4	85,6	15,18	450
B 10	2,22	43,5	5,31	450

#### 4.2.2.2 Výsledky zpracování dat souboru B

V souboru B (pacientů substitučně léčených pro primární hypotyreózu) - Tabulka 4.2.2.2 - 1, 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.

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.

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.

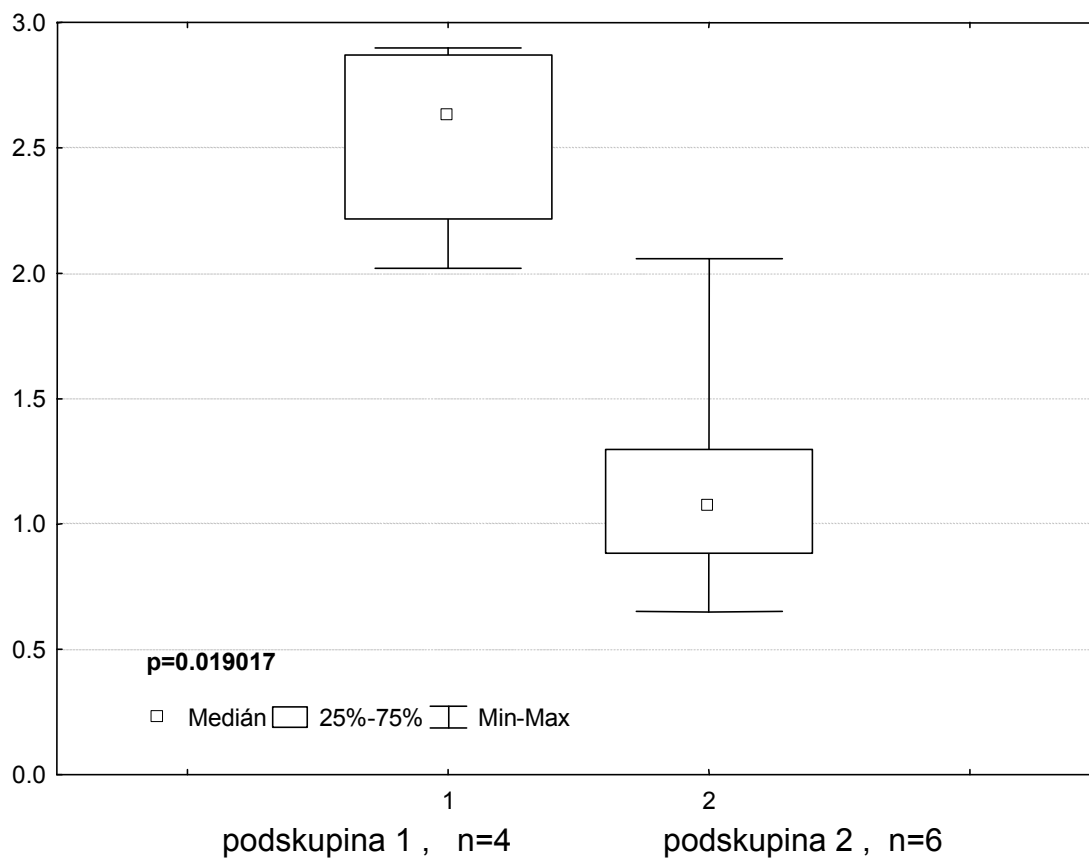
Soubor B byl rozdělen na podskupinu „1“ (vzestup TSH nad referenční mez v průběhu medikace CBZ,  $n = 4$ ) a podskupinu „2“ (normální hodnoty TSH během medikace CBZ,  $n = 6$ ). Statistickým porovnáním skupin „1“ a „2“ byl zjištěn signifikantní rozdíl ve výši hodnoty TSH v nultém týdnu. Skupina „1“, (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. 4.2.2.2. - 1. 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 4.2.2.2 - 1 Hladiny hormonů štítné žlázy v týdenních intervalech před (nultý týden) a po zahájení medikace carbamazepinem, nemocní na substituční terapii pro primární hypotyreosu ( soubor B; n=10).**

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

Statistika: Friedman Student-Newman-Keuls test

**Obr. 4.2.2.2.- 1 Porovnání hodnot TSH v nultém 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 4.2.2.2 - 7 a Graf 4 došlo po zahájení medikace CBZ během našeho sledování **k jednomu případu hypotyreózy** (nemocná B 2), k jednomu případu **tranzientní hypotyreózy** s následnou nespoluprací 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 ? (viz diskuse, práce č. 101).

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 pulsní 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, která byla eutyroidní po celou dobu sledování (TSH i TT3 s normálními hodnotami).

U zbylých čtyř byly sledované parametry funkce štítné žlázy po celou dobu sledování ve fyziologickém rozmezí.

**Tabulka 4.2.2.2 - 7** Přehled hodnot parametrů funkce štítné žlázy nemocných souboru B

týdny		0	1	2	3	4	5	6	7	Dávka T4/T3
Kód pacienta	Parametry funkce ŠŽ									
<b>B 1 *</b>	<b>TSH</b>	2,41	2,46	6,56	3,54	13,1	4,82	6,19	12,49	T4
	<b>FT4</b>	13,72	15,69	15,05	14,34	10,13	12,96	16,1	14,27	100mg
	<b>T4</b>	118,2	130,4	117,6	98,5	85,0	96,2	134,0	118,9	
<b>B 2**</b>	<b>TSH</b>	2,9	2,43	3,05	7,88	15,99	25,13	34,53	28,63	T4
	<b>FT4</b>	19,08	19,42	11,84	15,98	6,74	10,49	11,12	13,19	100mg
	<b>T4</b>	99,9	93,3	79,9	77,8	52,2	68,6	62,3	89,9	
<b>B 3 ***</b>	<b>TSH</b>	2,85	1,39	2,25	3,56	4,81	3,84	5,91	5,79	T4
	<b>FT4</b>	17,21	19,03	15,95	15,24	13,91	14,02	12,08	12,7	100mg
	<b>T4</b>	103,8	102,0	76,1	62,9	74,3	58,8	67,9	58,3	
<b>B 10****</b>	<b>TSH</b>	2,06	3,38	2,16	2,36	2,3	1,46	1,81	2,22	T3
	<b>FT4</b>	6,82	7,29	5,96	6,26	5,69	6,79	6,27	5,31	20µg
	<b>T4</b>	39,9	39,6	31,0	21,3	30,4	40,5	36,1	43,5	
<b>B 4</b>	<b>TSH</b>	0,97	0,36	1,01	1,63	1,66	1,64	0,95	1,45	T4
	<b>FT4</b>	14,12	18,56	11,3	12,11	12,63	16,59	13,84	10,77	100mg
	<b>T4</b>	109,0	124,6	104,8	101,3	90,2	122,7	104,6	99,1	
<b>B 5</b>	<b>TSH</b>	1,3	0,44	1,28	1,52	1,96	2,24	1,55	1,82	T4
	<b>FT4</b>	16,26	18,5	15,62	13,25	14,19	13,99	12,51	13,62	50mg
	<b>T4</b>	168,8	139,5	130,4	131,8	136,5	113,9	128,1	123,1	
<b>B 6</b>	<b>TSH</b>	0,88	3,0	3,23	2,71	1,62	2,8	2,0	0,6	T4
	<b>FT4</b>	15,23	12,0	14,12	15,48	13,49	13,81	15,33	15,92	100mg
	<b>T4</b>	114,2	70,8	110,2	104,7	86,6	91,5	121,7	96,1	
<b>B 7</b>	<b>TSH</b>	0,65	1,3	1,38	0,97	1,73	1,8	1,22	1,13	T4
	<b>FT4</b>	16,29	13,05	14,78	14,12	14,46	15,57	13,41	13,98	50mg
	<b>T4</b>	105,5	89,7	88,3	95,9	77,7	87,8	88,2	83,9	
<b>B 8</b>	<b>TSH</b>	1,17	1,32	2,24	3,89	3,64	3,25	4,05	1,61	T4
	<b>FT4</b>	15,27	16,84	12,83	13,62	14,63	13,66	12,95	14,74	100mg
	<b>T4</b>	120,6	111,3	84,7	92,1	97,1	85,7	80,3	93,3	
<b>B 9</b>	<b>TSH</b>	2,02	1,88	1,67	5,98	3,08	5,08	1,67	1,4	T4
	<b>FT4</b>	17,84	19,51	15,36	15,77	14,73	14,9	14,34	15,18	100mg
	<b>T4</b>	129,4	167,0	112,4	112,5	101,6	84,8	74,5	85,6	

### **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).

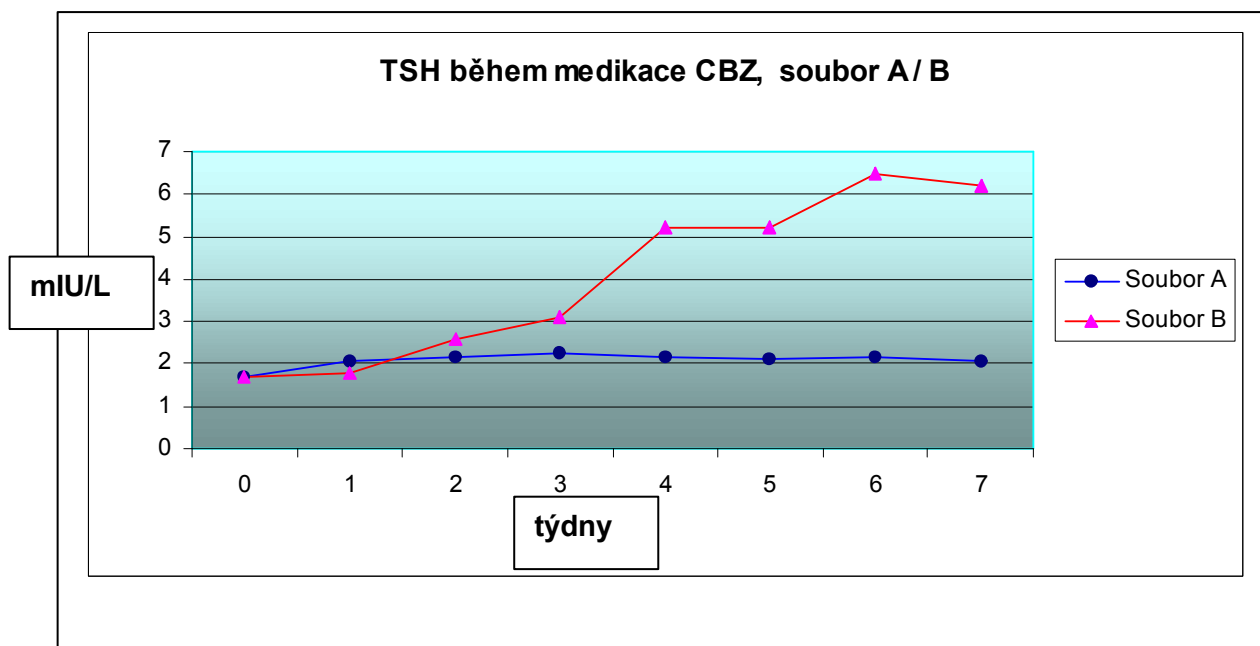
### **Hladina CBZ**

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**

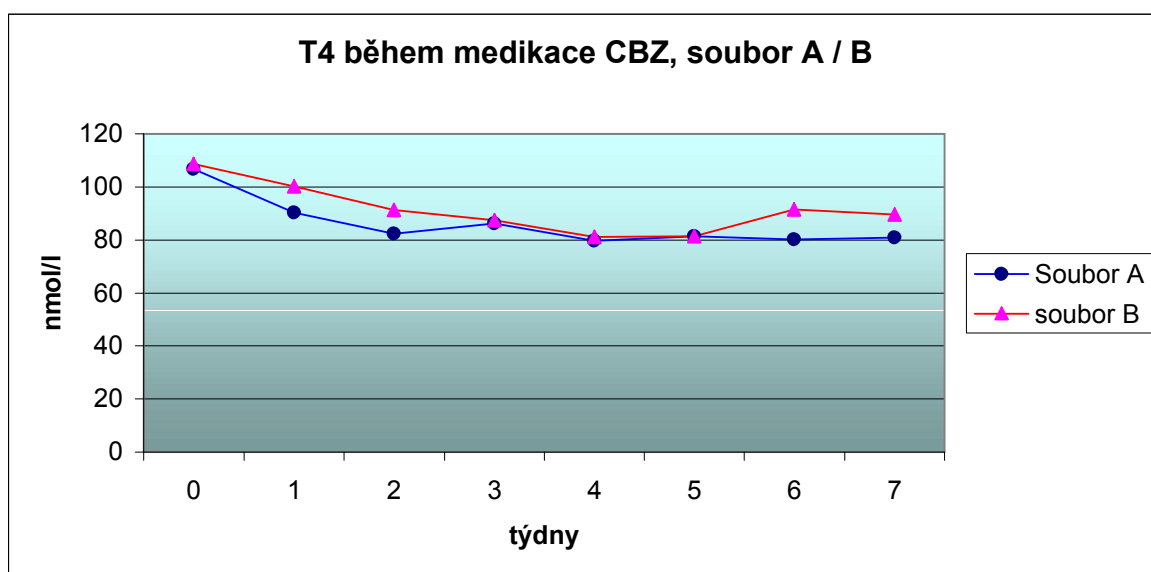
Z celkového počtu 29 nemocných, kteří studii dokončily mělo pozitivní protilátky proti TG-Ab a/nebo TPO-Ab 4 nemocných (2 ze souboru B, 2 ze souboru A), tedy 14,3%.

### 4.3 Grafy



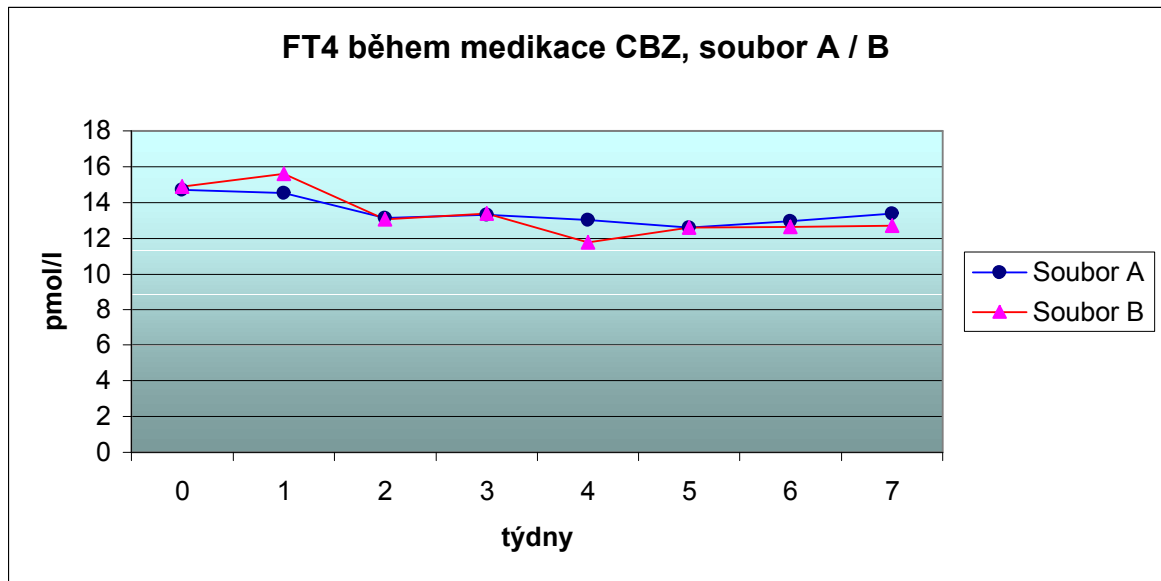
**Graf 1**

**Graf 2**

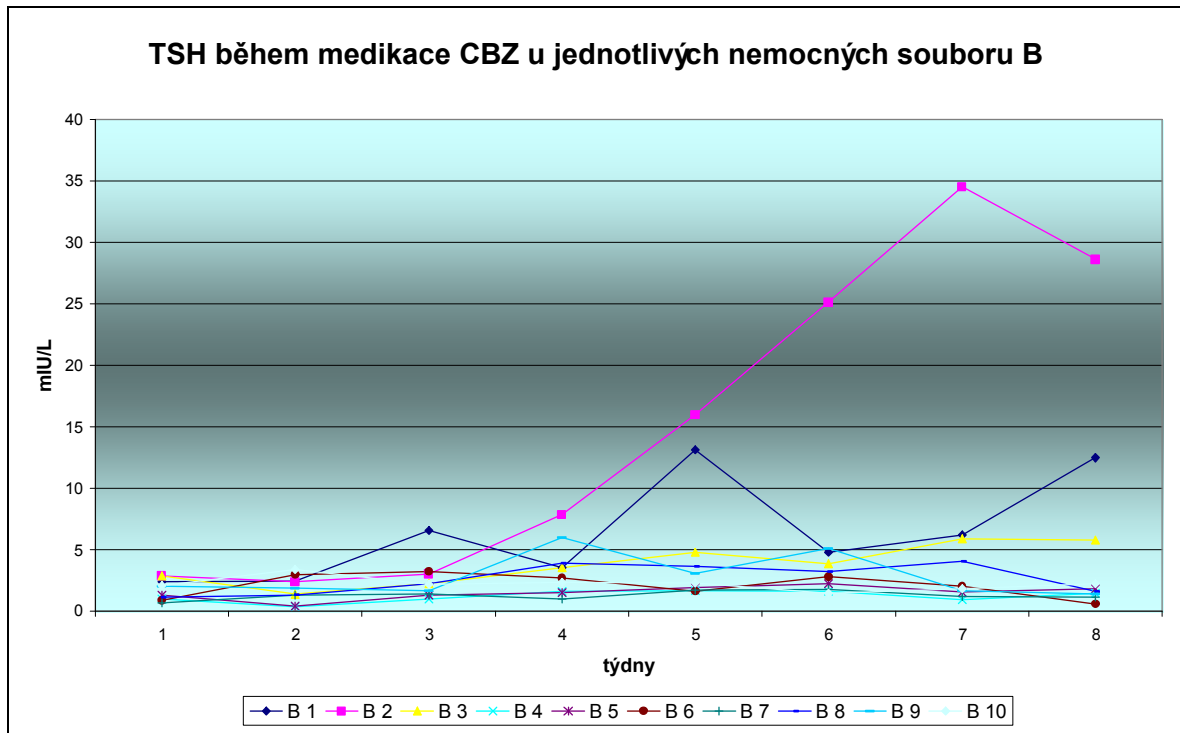




**Graf 3**



**Graf 4**



## 4.4 Diskuse

Během medikace CBZ jsme pozorovali pokles hladin TT4, obdobně jako ostatní (162,163,168,169,175-179,181,184,187,190,191,198, 200, 214). U obou skupin nemocných (souboru A i B) došlo k tomuto poklesu již v úvodu medikace – byl prokázán již po prvním týdnu léčby, přičemž poté již hladina TT4 zůstala stacionární. V obdobně uspořádané studii Rootwelt et al (162) je též referován přibližně 30% pokles hladiny TT4 během prvních dvou týdnů medikace u pacientů po nasazení CBZ, resp. PHT.

Signifikantní zvýšení poměru FT4/TT4 v případě souboru A je velmi pravděpodobně následkem kompetice CBZ a T4 o vazbu na TBG, resp. následkem vytěsnění určitého podílu T4 z vazby na TBG (159,196).

Podobně jako řada ostatních (162,168, 169,175,176-179, 181,184,187, 190,191,198,200,214) nacházíme i my pokles jak hladin TT4, tak FT4, přičemž pokles hladiny FT4 je méně výrazný a jeho nástup je oproti TT4 lehce opožděn.

Za hlavní příčinu poklesu hladin TT4 i FT4 je považována zvýšená biodegradace hormonů štítné žlázy. Je zřejmě dána jednak vytěsněním T4 z vazby na TBG, což má za následek vyšší podíl FT4 dostupného k biodegradaci a především pak enzymatickou indukci navozenou CBZ. Bližší poznámka k problematice CBZ navozené enzymatické indukce :

CBZ je induktorem jak cytochromu P450, tak UDP-GT (151,156). Isojärvi et al. (168) při studiu hormonálních parametrů funkce štítné žlázy u nemocných užívajících dlouhodobě OCBZ nenalezl korelaci mezi hladinami hormonů štítné žlázy a hladinami  $\gamma$ -glutamyl transferázy (GGT) u pacientů užívajících CBZ nebo OCBZ ; přičemž hladiny hormonů štítné žlázy byly podobné u CBZ- i OCBZ-léčených, přestože CBZ je výrazně účinnější induktor jaterních enzymů nežli OCBZ, z těchto důvodů autoři předpokládají jiný mechanismus poklesu TT4, FT4 nežli indukci jaterních enzymů. Tento předpoklad je kompatibilní též se závěry jedné z předchozí studie Isojärvi et al. (169), ve které CBZ byl nahrazen OCBZ. Poté došlo k prodloužení plazmatického poločasu antipyrinu a poklesu clearance antipyrinu, tedy změnám signalizujícím ústup, resp. zeslabení indukce jaterních enzymů (cytochromu P450), ovšem i přes tuto skutečnost byla medikace OCBZ spojena s obdobnými změnami hladin hormonů štítné žlázy jako medikace CBZ.

Význam indukce cytochromu P450 v případě ovlivnění hladin hormonů štítné žlázy tedy nebude velmi pravděpodobně směrodatný, na rozdíl od indukce glukuronidace, resp. UDP-GT (158, 170-172). Přičemž s elevací TSH jsou zřejmě spojeny především induktory glukuronidace T3 (172). *(Též ostatní, velmi pravděpodobně již méně významné příčiny poklesu hladin hormonů štítné žlázy v souvislosti s medikací AE jsou diskutovány v úvodu kapitoly 2 této práce).*

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 (169). V soulase s tímto mechanismem navození nového steady state popisují někteří autoři nevýraznou (178,198,200) nebo jen tranzientní (162) 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 (konkrétně CBZ či PHT podporuje též práce Hegedüse et al.(215), který referuje o zvýšeném objemu štítné žlázy (medián objemu 25 ml) pacientů na CBZ v porovnání s kontrolami (medián 16 ml).

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 anamnése) významný podíl pacientů s poklesem TT4,FT4 pod referenční rozmezí při normálních hodnotách bazálních nebo TRH-stimulovaných hladin TSH (168,169,176,177,185,188). 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. (196) 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, v porovnání s přesnější metodou stanovení FT4 a FT3 pracující na principu ultrafiltrace neředěného séra. 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) (pokud se týká poklesu TT4 – byl již diskutován výše v souvislosti s vytěsněním T4 z vazby na TBG).

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 (178) proto provedl studii, ve které byly u 35 nemocných na AE-IND (7 na PHT, 27 na CBZ, 1 na kombinaci CBZ+PHT) kromě hladin hormonů štítné žlázy podrobně vyšetřeny parametry závislé na její funkci, resp. na hladině hormonů štítné žlázy ( alanin aminotransferáza, gama glutamyltransferáza, kreatinin, kreatinkináza, SHBG, cholesterol, HDL cholesterol, TAG, angiotenzin konvertáza, somatomedin-C, typ III prokolagen aminoterminální propeptid (PIIINP), osteokalcin, prolaktin, čas trvání systoly ), 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, dvojitě slepé studii k posouzení efektu substituční T4 léčby x placebo na výše uvedené parametry závislé na funkci štítné žlázy. 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 (201). 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. (202) po své referenci o dvou případech hypotyreózy spojené s medikací CBZ, resp. kombinací CBZ+PHT, realizuje prospektivní studii s 9 nemocnými na substituční T4 léčbě (204), nachází signifikantní pokles hladin hormonů štítné žlázy, ovšem bez elevace TSH, výhrady ohledně reprezentativnosti souboru nemocných této práce jsou uvedeny v kapitole 2.2.1.1.2.

De Luca et al. (203) 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. Též 3 kasuistiky (107, 110, 111) a sledování souboru substitučně T4 léčených zvířat (207) podporují domněnku zvýšeného rizika medikace AE-IND pro nemocné s primární hypotyreózou.

Funkční rezerva štítné žlázy, která by umožnila kompenzovat zvýšenou clearanci tyroidálních hormonů je u těchto 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 (práce 203; 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. (204) (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 výše zmíněné diskuse ohledně vztahu enzymatické indukce k eliminaci hormonů štítné žlázy však vyplývá, že izoformy cytochomu P450 nebudou mít zásadní význam na akceleraci clearance tyroidálních hormonů po expozici CBZ.

Pokud se týká pokusu o procentuální odhad rizika hypotyreózy u substitučně léčených v souvislosti s AE-IND, jsou data, jak bylo zmíněno, velmi sporá. V případě CBZ validní data poskytuje pouze práce De Luca (203) (u 3 z 5 dochází k hypotyreóze) a domnívám se, že též data naší práce jsou k dané problematice validní. K práci Aanderud (204) jsou metodologické námitky, ovšem též ji nelze zcela opominout. Práce s PHT (160, 183) nelze zahrnout pro krátkou dobu sledování. Pokud počítáme výsledky práce (203) + naše výsledky, pak z 15 nemocných dochází u 7 k hypotyreóze-riziko tedy 46,7%, pokud počítáme i pacienty práce (204) 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.

## 4.5 Závěr

**4.5.1 Zodpovězení otázky č. 1 z odd. C (cíle práce): Je riziko vzniku hypotyreózy po expozici CBZ shodné u pacientů na T4 substituční terapii pro primární hypotyreózu, kteří jsou před zahájením medikace CBZ eutyroidní při porovnání s pacienty bez onemocnění štítné žlázy v anamnéze ?**

### 4.5.1.1 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.

### 4.5.1.2 Medikace CBZ u nemocných, kteří užívají substituční terapii 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 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) **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.

**4.5.2 Detekce v praxi snadno vyšetřitelného biologického markeru individuální rizikovosti jednotlivých nemocných** (rozumí se rizikovosti pro rozvoj hypotyreózy v souvislosti s medikací CBZ).

Z našeho pozorování vyplývá, že nemocní s primární hypotyreózou, u kterých během medikace CBZ došlo k rozvoji subklinické či klinicky manifestní hypotyreózy měli v nultém týdnu, tedy před zahájením medikace CBZ signifikantně vyšší hodnotu hladiny TSH nežli nemocní u kterých medikace CBZ nebyla spojena s elevací TSH nad referenční mez (viz výše kapitola 4.5.1.2 bod 2). Toto pozorování je (dle provedené literární rešerše problematiky vlivu antiepileptik na homeostázu hormonů štítné žlázy) první svého druhu.

Pravděpodobně především nemocní s primární hypotyreózou s hodnotou vyšší než přibližně 2 mIU/L by mohli patřit do skupiny s vysokou mírou rizika rozvoje hypotyreózy v souvislosti s expozicí CBZ. K bližšímu posouzení významnosti výše hladiny TSH v nultém týdnu by však bylo třeba provést rozšíření sledovaného souboru.

**Hodnota TSH v nultém týdnu** u nemocných s primární hypotyreózou může tedy představovat hodnotný, jednoduše vyšetřitelný, byť, na této úrovni poznatků, pouze orientační biologický marker individuální rizikovosti nemocného pro rozvoj hypotyreózy v souvislosti s 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 stanovení TSH s následnou kontrolou v čase je jistě, z hlediska běžné klinické praxe metodou volby.

**4.5.3 Rozšíření literárního souboru pacientů na T4 substituční terapii, u kterých jsou prospektivně sledovány parametry funkce štítné žlázy po expozici AE-IND, jmenovitě CBZ.**

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.

## 5. 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, viz kapitola 1.4) 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 řadou dalších léků (viz kapitola 1.4).

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 PHT, pravděpodobně též PB, PRM a zřejmě i OCBZ. Nová AE-IND (TPM a FBM) 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 PHT.

#### *Poděkování*

*Prof.MUDr.Karlu Šonkovi,DrSc za zkušené vedení mé přípravy a cenné připomínky k textu práce, Doc.MUDr.Jiřímu Horáčkovi,CSc za ochotu a oboustranně přínosnou spolupráci na tomto mezioborovém tématu, Doc.MUDr.Waberžinkovi,CSc a prim.MUDr.Talábovi,CSc za možnost práce v epileptologické poradně Neurologické kliniky FN v Hradci Králové, jejíž nemocní tvoří podstatnou část sledovaného souboru, zdravotním sestřám ambulance Neurologické kliniky FN v Hradci Králové za pomoc při získávání dat a v neposlední řadě paní Ing.Blance Hawlíkové za pomoc při formální úpravě textu.*

## 6. Literatura:

1. Singer C, Underwood EA. A short history of medicine, 2nd ed. Oxford; Oxford University Press.1962:519–34.
2. Bernard C. Piqure diabetes. Memorna societa de biologica.1849;1:80–92.
3. Hughes AF. A history of endocrinology. Journal of the history of medicine and allied sciences.1977;32:292–313.
4. King TW. Observations on the thyroid gland. Guy's Hospital report.1856;1: 429–47.
5. Rehn L. Uber die extirpation des Kropfs bei morbus Basedowii. Berlin Klinica Wescher.1884.21:163–6.
6. Mackenzie HWG. A case of myxoedema treated with great benefit by feeding with fresh thyroid glands. British medical journal.1892;2:940–1.
7. Baumann E. Uber das normale Vorkommen Von Jod in Thierkorper. Hoppe-Seyler's Zeitschrift fur physio-logische Chemie;1895–1896.21:319–30.
8. Oswald A. Die Eiweisskorpor der Schilddruse. Hoppe-Seyler's Zeitschrift fur physiologische Chemie.1899;27:14–21.
9. Kendall EC. The isolation of a compound containing iodine in the thyroid. Journal of the American Medical Association.1915;64:2042–3.
10. Harrington CR, Barger G. Constitution and synthesis of thyroxine. Biochemistry journal.1927;21:169–81.
11. Gross J, Pitt-Rivers R. Tri-iodothyronine in relation to thyroid physiology. Recent progress in hormone research.1954;10:109–24.
12. Marie P. Acromegaly. Brain, 1890;12:59–81.
13. Crowe SJ, Cushing H, Homans J. Experimental hypophysectomy. Bulletin of the Johns Hopkins Hospital.1910;21:121–69.
14. Collip JB, Anderson EM. Studies on the thyrotropic hormone of the anterior pituitary. Journal of the American Medical Association.1935;104:965–6.

15. Pierce JG. The chemistry of pituitary thyrotropin. In : Li.Ch.H: Hormonal proteins and peptides 1.1973:17-57.
16. Hoskins RG. The thyroid–pituitary apparatus as a servo (feed-back) mechanism. *Journal of clinical endocrinology*, 1949;9:1429–31.
17. Ahmed AM, Ahmed NH. History of disorders of thyroid dysfunction. *Health. East Mediterr Health J.* 2005;11:459-69.
18. Harris GW. Natural control of the pituitary gland. *Physiological review*, 1948;28: 139–79.
19. Greer M. Evidence of a hypothalamic control of pituitary release of thyrotrophin. *Proceedings of the Society of Experimental and Biological Medicine*, 1951;77:603–8.
20. Saffran M, Schally AV, Benfey BG. Stimulation of the release of corticotropin from the adenohypophysis by a neurohypophysial factor. *Endocrinology*, 1955;57: 439–49.
21. Parry CH. Collections from the unpublished medical writings of the late Caleb Hillier Parry (volume 2). London, Underwoods, 1825:111.
22. Chatin M. Presence de iode dans les eaux pluviales, les plantes des Antilles et des cotes de la Mediterranee. *CR Academa Scienca*, 1853;37:723–4.
23. Coindet JF. Iodine: on its application as a medicine. *Quarterly journal of science*, 1821;11:408.
24. Curling TB. Two cases of absence of the thyroid body, and symmetrical swellings of fat tissue at the sides of the neck, connected with defective cerebral development. *Medico-chirurgical transactions*, 1850;33:303–6.
25. Gull WO. On a cretinoid state supervening in adult life in women. *Transactions of the Clinical Society of London*, 1873;7:180–5.
26. Ord WM. On myxoedema, a term proposed to be applied to an essential condition in the cretinoid affection occasionally observed in the middle-aged women. *Medico-chirurgical transactions*, 1878;61:57–78.
27. Reverdin JL. Accidents consécutifs à l'ablation totale du goitre. *Reviara medica suisse rom.*1882;2:539.
28. Riedel B. Vorstellung eines Kraken mit chronischer Strumitis. *Ver Deutsch Ges Chirurgica.*1897;26:127–31.

29. Hashimoto H. Zur Kenntniss der lympho-matosen Veränderung der Schilddrüse (struma lymphomatosa). Archiv für klinische Chirurgie, 1912, 97:219–25.
30. De Quervain F, Giordanengo G. Die akute and subacute nicht Eiterige. Thyroiditis. Mitt Grenzgeb Medica Chi-rurgica, 1936, 44:588–93.
31. Murray G. Notes on the treatment of myxoedema. British medical journal, 1891; 2:796–7.
32. Parry CH. Collections from the unpublished medical writings of the late Caleb Hillier Parry (volume 2). London, Underwoods, 1825:111.
33. Graves RJ. Newly observed affection of the thyroid gland. London medical and surgical journal, 1835, 7:516–7.
34. Von Basedow CA. Exophthalmus durch Hypertrophie des Zellgewebes in der Augenhöhle. Wochenschrift für die gesammte Heilkunde, 1840, 6:197–204.
35. Bleha O. Vzpomínky na prehistorii a vznik dnešního Endokrinologického ústavu. Dostupné na: <http://web2.endo.cz/cz/index.php/historie-ustavu/kapitoly-z-historie/vzpominky-na-prehistorii-a-vznik-dnesniho-endokrinologickeho-ustavu/>
36. Charvát J. Neurohumoral concepts in endocrinology. Sb Lek. 1954;56:150-60.
37. Charvát J. Adaptation and stress. Rev Czech Med. 1964;10:229-37.
38. Charvát J. Mental stress as the cause of organic diseases. Bratisl Lek Listy. 1969;52: 625-9.
39. Charvát J. Various problems in psychosomatics. Vnitr Lek. 1979;25:308-11.
40. Silink K, Reisenauer R, Chaloupsky J. The problem of mapping endemic goitre in Czechoslovakia. Rev Czech Med. 1959;5:73-88
41. Silink K, Reisenauer R. Mapping of goiter. II. Objective standards for mapping of goiter. Cas Lek Cesk. 1959;98:1218-9.
42. Schott H. Kronika medicíny. Praha: Fortuna Print; 1994: 40.
43. Reynolds E. Todd, Hughlings Jackson, and the electrical basis of epilepsy Lancet. 2001;358:575-7.
44. Kwan P, Sander JW. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;75:1376-81.

45. Pearce JMS. Bromide, the first effective antiepileptic agent . Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry 2002;72:412.
46. Woody RC. Bromide therapy for pediatric seizure disorder intractable to other antiepileptic drugs. J Child Neurol. 1990;5:65-7.
47. Hauptmann A. Luminal bei epilepsie. Munchiner Medizin Wochenschrift 1912;59:1907-9.
48. Scott RA, Lhatoo SD, Sander JW. The treatment of epilepsy in developing countries: where do we go from here? Bull World Health Organ. 2001;79:344-51.
49. Merritt HH, Putnam TJ. A new series of anticonvulsant drugs tested by experiments on animals. Arch Neurol Psychiatry. 1938;39:1003-15.
50. Handley R, Stewart AS. Mysoline; a new drug in the treatment of epilepsy. Lancet. 1952;1:742-4.
51. Heathfield KW, Jewesbury EC. Treatment of petit mal with ethosuximide. Br Med J. 1961;2:565-7.
52. Gross H, Kaltenbäck E. Benzodiazepine derivatives in epilepsy treatment. Helv Med Acta. 1963;30:660.
53. Faber J. Epilepsie a epileptózy. Praha: Maxdorf-Jessenius;1995:102.
54. Carraz G, Fau R, Chateau R, Bonnin J. Communication concerning first clinical tests of the anticonvulsive activity of N-dipropylacetic acid (sodium salt). Ann Med Psychol (Paris). 1964;122:577-85.
55. LaRoche SM, Helmers SL. The New Antiepileptic Drugs: scientific review. JAMA 2004;291:605-14.
56. Bialer M. The pharmacokinetics and interactions of new antiepileptic drugs: an overview. Ther Drug Monit 2005;27:722-26.
57. Němec J, Zamrazil V. Štítná žláza. V: Stárka L. Endokrinologie. Praha: Maxdorf; 1997:77-96.
58. Zamrazil V, Pohunková D, Vavrejšnová V, Němec J, Vána S. Prevalence of thyroid diseases in two samples of Czech population. A preliminary study. Endocrinol Exp. 1989;23: 97-104.
59. Zamrazil V, Bilek R, Cerovska J, Delange F. The elimination of iodine deficiency in the Czech Republic: the steps toward success. Thyroid. 2004;14:49-56.

60. Pohunková D, Stárka L, Zamrazil V, Vondra V. Prevalence of glucose metabolism disorders and thyropathies in the population of District 8 in Prague. *Cas Lek Cesk.* 1992;131:81-6
61. Mayer O, Simon J, Hrbková J, Pikner R, Topolcan O. Epidemiological study of hypothyroidism as cardiovascular risk in population. *Cas Lek Cesk.* 2005;144:459-64.
62. Hauerová D, Pikner R, Topolcan O, Mrázová D, Holubec L, Pecen L. Prevalence of thyroid gland disorders in pregnant women in the West Bohemia Region during their 2nd trimester of pregnancy in the year 2000--pilot study. *Vnitr Lek.* 2002;48:629-31.
63. Helfand M, Crapo LM. Screening for thyroid disease. *Ann Intern Med.* 1990;112:840-9.
64. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotropin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol* 1991;34:77-83.
65. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway C. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000;160:526-34.
66. Lapcević M. Autoimmune thyroid disease and associated diseases. *Srp Arh Celok Lek.* 2005;133 Suppl 1:84-7.
67. Kasperlik-Zaluska A, Czarnocka B, Czech W. High prevalence of thyroid autoimmunity in idiopathic Addison's disease. *Autoimmunity.* 1994;18:213-6.
68. Zamrazil V. Subklinické tyreopatie. *Interní medicína pro praxi.* 2004;6:295-99.
69. Wiersinga WM. Subclinical hypothyroidism and hyperthyroidism. I. Prevalence and clinical relevance. *Neth J Med.* 1995;46:197-204
70. Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol.* 2003;16:165-70.
71. Heaney DC, MacDonald BK, Everitt A, Stevenson S, Leonardi GS, Wilkinson P et al. Socioeconomic variation in incidence of epilepsy: prospective community based study in south east England. *BMJ* 2002;325:1013-1016
72. Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpää M. The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. *Eur J Neurol.* 2005;12:245-53.



73. Guerrini R. Epilepsy in children *Lancet*. 2006;367:499-524.
74. Krämer G. Epilepsy in the Eldery. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1999: 26-53.
75. Janka HU, Michaelis D. Epidemiology of diabetes mellitus: prevalence, incidence, pathogenesis, and prognosis *Z Arztl Fortbild Qualitätssich*. 2002;96:159-65.
76. Baska TV, Nemcová J, Martinka E, Straka S, Mad'ar R. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in Slovakia, 1992-2002 *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 2006;55:68-72.
77. Savettieri G, Rocca WA, Salemi G, Meneghini F, Grigoletto F, Morgante L et al. Prevalence of diabetic neuropathy with somatic symptoms: a door-to-door survey in two Sicilian municipalities. Sicilian Neuro-Epidemiologic Study (SNES) Group. *Neurology*. 1993;43:1115-20.
78. Davies M, Brophy S, Williams R, Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:1518-22.
79. Weber P, Vaník J, Kocourková B. The prevalence of diabetes mellitus in the elderly in two regions of the Czech Republic. *Z Gerontol*. 1993;26:195-8.
80. Manzoni GC, Torelli P. Epidemiology of typical and atypical craniofacial neuralgias. *Neurol Sci*. 2005;26 Suppl 2: 65-7.
81. Wacker HR. Epidemiology and comorbidity of depressive disorders. *Ther Umsch*. 2000;57:53-8.
82. Surks MI, Sievert R. Drugs and thyroid function. *N Engl J Med*. 1995;333:1688-94
83. Sauter NP, Atkins MB, Mier JW, Lechan RM. Transient thyrotoxicosis and persistent hypothyroidism due to acute autoimmune thyroiditis after interleukin-2 and interferon-alpha therapy for metastatic carcinoma: a case report. *Am J Med*. 1992;92: 441-4.
84. de Luis DA, Romero E. Reversible thyroid dysfunction with filgrastim. *Lancet*. 1996;348:1595-6.
85. Coles AJ, Wing M, Smith S, Corradu F, Greer S, Taylor C et al. Pulsed monoclonal antibody treatment and autoimmune thyroid disease in multiple sclerosis. *Lancet*. 1999;354:1691-5.

86. Morita S, Ueda Y. Graves' disease development during siofiran treatment. *Intern Med.* 2002;41:977-8.
87. Jimenez C, Moran SA, Sereti I, Wynne S, Yen PM, Falloon J. et al. Graves' disease after interleukin-2 therapy in a patient with human immunodeficiency virus infection. *Thyroid.* 2004;14:1097-102.
88. Doi F, Kakizaki S, Takagi H, Murakami M, Sohara N, Otsuka T et al. Long-term outcome of interferon-alpha-induced autoimmune thyroid disorders in chronic hepatitis C. *Liver Int.* 2005;25:242-6.
89. Amino N, Hidaka Y, Takano T, Tatsumi KI, Izumi Y, Nakata Y. Possible induction of Graves' disease and painless thyroiditis by gonadotropin-releasing hormone analogues. *Thyroid.* 2003;13:815-8.
90. Schindler W. 5H-Dibenz (b,f) azepines. *Chemical Abstract* 1961;55:1671.
91. Spina E. Carbamazepine; chemistry, biotransformation, and pharmacokinetics. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E, editors. *Antiepileptic drugs.* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 236-46.
92. Kudriakova TB, Sirota LA, Rozova GI, Gorkov VA. Autoinduction and steady-state pharmacokinetics of carbamazepine and its major metabolite
93. Kerr BM, Thummel KE, Wurden CJ, Klein SM, Kroetz DL, Gonzales FJ et al. Human liver carbamazepine metabolism. Role of CYP3A4 and CYP2C8 in 10,11-epoxide formation. *Biochem Pharmacol.* 1994;47:1969-79.
94. MacDonald. Carbamazepine; Mechanisms of Action. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E, editors. *Antiepileptic drugs.* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 227-235.
- s. *Br J Clin Pharmacol.* 1992;33:611-5.
95. Karceski S, Morrell MJ, Carpenter D. Treatment of epilepsy in adults: expert opinion. *Epilepsy Behav.* 2005;7 Suppl 1: 1-64.
96. Harden CL, Leppik I. Optimizing therapy of seizures in women who use oral contraceptives. *Neurology.* 2006; 67 (12 Suppl 4): S 56-8.
97. Sajatovic M, Ramsay E, Nanry K, Thompson T. Lamotrigine therapy in elderly patients with epilepsy, bipolar disorder or dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2007;27.
98. Lacerda G, Krummel T, Sabourdy C, Ryvlin P, Hirsch E. Optimizing therapy of seizures in patients with renal or hepatic dysfunction *Neurology.* 2006; 67

(12 Suppl 4): S28-33.

99. Simpson DM, McArthur JC, Olney R, Clifford D, So Y, Ross D et al. Lamotrigine for HIV-associated painful sensory neuropathies: a placebo-controlled trial.

Neurology. 2003;60:1508-14.

100. Liu L, Zheng T, Morris MJ, Wallengren C, Clarke AL, Reid CA, et al. The mechanism of carbamazepine aggravation of absence seizures. J Pharmacol Exp Ther. 2006;319:790-8.

101. Thomas P, Valton L, Genton P. Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsy. Brain. 2006;129:1281-92.

102. Thomas P, Valton L, Genton P. Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsy. Brain. 2006;129:1281-92.

2006;129:1281-92.

102. Genton P, Gelisse P, Thomas P, Dravet C. Do carbamazepine and phenytoin aggravate juvenile myoclonic epilepsy? Neurology. 2000;55:1106-9.

103. Ošlejšková H. Zhoršování epileptických záchvatů a epilepsií antiepileptiky – je to možné ?. Cesk Slov Neurol N.2007;70:137-42.

104. Chaves J, Sander JW. Seizure aggravation in idiopathic generalized epilepsies. Epilepsia. 2005;46 Suppl 9:133-9

105. Sazgar M, Bourgeois BF. Aggravation of epilepsy by antiepileptic drugs. Pediatr Neurol. 2005;33:227-34.

106. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, Sampaio C, Sindrup S, Wiffen P. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. Eur J Neurol 2006; 13: 1153-69.

107. Beghi E. Carbamazepine; Clinical efficacy and use in other neurologic disorders.

In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E, editors. Antiepileptic drugs. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 273-77.

108. Trimble MR. Carbamazepine; Clinical efficacy and use in psychiatric disorders.

In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E, editors. Antiepileptic drugs. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p.278-83.

109. Holmes GL. Carbamazepine; Adverse effects. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E, editors. Antiepileptic drugs. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 285-97.

110. Pellock JM. Carbamazepine side effects in children and adults.

Epilepsia. 1987;28 Suppl 3:S64-70.

111. Okuno T, Ito M, Nakano S, Hattori H, Fujii T, Go T et al. Carbamazepine therapy and long-term prognosis in epilepsy of childhood. *Epilepsia*. 1989;30:57-61.
112. Schiavino D, Nucera E, Buonomo A, Musumeci S, Pollastrini E, Roncallo C, et al. A case of type IV hypersensitivity to topiramate and carbamazepine. *Contact Dermatitis*. 2005;52:161-2.
113. Roujeau JC. Immune mechanisms in drug allergy. *Allergol Int*. 2006;55:27-33.
114. Chang JY, Kim SC. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome associated with Epstein-Barr virus reactivation. *Yonsei Med J*. 2007;48:317-20.
115. Jamali M, El Ouazzani T, Zouhair K, Lakhdar H. Carbamazepine hypersensitivity syndrome associated with cytomegalovirus reactivation. *Ann Dermatol Venereol*. 2007;134:72-3
116. Jamali M, El Ouazzani T, Zouhair K, Lakhdar H. Acute hepatotoxicity after excessively high doses of carbamazepine on two occasions. *Pharmacotherapy*. 1986;6:108-11.
117. Soffer EE, Taylor RJ, Bertram PD, Haggitt RC, Levinson MJ. Carbamazepine-induced liver injury. *South Med J*. 1983;76:681-3.
118. Trivedi CV, Pitchumoni CS. Drug-induced pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39:709-16.
119. Isojärvi JI, Tauboll E, Herzog AG. Effect of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function in individuals with epilepsy. *CNS Drugs*. 2005;19:207-223.
120. Herzog AG, Drislane FW, Schomer DL, Pennell PB, Bromfield EB, Dworetzky BA, et al. Differential effects of antiepileptic drugs on sexual function and hormones in men with epilepsy. *Neurology*. 2005;65:1016-20.
121. Kuba R, Pohanka M, Zakopcan J, Novotna I, Rektor I. Sexual dysfunctions and blood hormonal profile in men with focal epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47:2135-40.
122. Harden CL. Sexuality in men and women with epilepsy. *CNS Spectr*. 2006;11 Suppl 9:13-8.
123. Bauer J, Stoffel-Wagner B, Flugel D, Kluge M, Schramm J, Bidlingmaier F, et al. Serum androgens return to normal after temporal lobe epilepsy surgery in men. *Neurology*. 2000;55: 820-4.
124. Putignano P, Kaltsas GA, Satta MA, Grossman AB. The effects of anti-convulsant drugs on adrenal function. *Horm Metab Res*. 1998;30:389-97.

125. Vahar-Matiar M, Froscher W. Osteopathia antiepileptica in adolescents and adults. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 1988; 56:216-30.
126. Frame B. Hypocalcemia and osteomalacia associated with anticonvulsant therapy. *Ann Intern Med.* 1971;74:294-5.
127. Pack AM, Morrell MJ. Adverse effects of antiepileptic drugs on bone structure: epidemiology, mechanisms and therapeutic implications. *CNS Drugs.* 2001;15:633-42.
128. Pack AM, Morrell MJ. Epilepsy and bone health in adults. *Epilepsy Behav.* 2004 Feb;5 Suppl 2:S24-9.
129. Christiansen C, Rodbro P, Tjellesen L. Pathophysiology behind anticonvulsant osteomalacia. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1983;94:21-8.
130. Tjellesen L, Christiansen C. Serum vitamin D metabolites in epileptic patients treated with 2 different anti-convulsants. *Acta Neurol Scand.* 1982;66:335-41.
131. Mosekilde L, Christensen MS, Lund B. The interrelationships between serum 25-hydroxycholecalciferol, serum parathyroid hormone and bone changes in anticonvulsant osteomalacia. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1977;84:559-65.
132. Weinstein RS, Bryce GF, Sappington LJ. Decreased serum ionized calcium and normal vitamin D metabolite levels with anticonvulsant drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984;58:1003-9.
133. Farhat G, Yamout B, Mikati MA. Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. *Neurology.* 2002;58:1348-53.
134. Feldkamp J, Becker A, Witte OW. Long-term anticonvulsant therapy leads to low bone mineral density--evidence for direct drug effects of phenytoin and carbamazepine on human osteoblast-like cells. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2000;108:37-43.
135. Garcia-Perez MA, Moreno-Mercer J, Tarin JJ. Relationship between PTH, sex steroid and bone turnover marker measurements and bone density in recently postmenopausal women. *Maturitas.* 2003;45:67-74.
136. Brody S, Carlstrom K, Lagrelus A. Serum sex hormone binding globulin (SHBG), testosterone/SHBG index, endometrial pathology and bone mineral density in postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1987;66:357-60.
137. Lormeau C, Soudan B, d'Herbomez M. Sex hormone-binding globulin, estradiol, and bone turnover markers in male osteoporosis. *Bone.* 2004;34:933-9.

138. Sun Y, Mao M, Sun L. Treatment of osteoporosis in men using dehydroepiandrosterone sulfate. *Chin Med J (Engl)*. 2002;115:402-4.
139. Gordon CM, Grace E, Emans SJ. Effects of oral dehydroepiandrosterone on bone density in young women with anorexia nervosa: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:4935-41.
140. Vondracek SF, Hansen LB. Current approaches to the management of osteoporosis in men. *Am J Health Syst Pharm*. 2004;61:1801-11.
141. Boivin G, Vedi S, Purdie DW. Influence of estrogen therapy at conventional and high doses on the degree of mineralization of iliac bone tissue: a quantitative microradiographic analysis in postmenopausal women. *Bone*. 2005;36:562-7.
142. Pedrera JD, Canal ML, Carvajal J. Influence of vitamin D administration on bone ultrasound measurements in patients on anticonvulsant therapy. *Eur J Clin Invest*. 2000;30:895-9.
143. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with use of antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2004;45:1330-7.
144. Ensrud KE, Walczak TS, Blackwell T. Antiepileptic drug use increases rates of bone loss in older women: a prospective study. *Neurology*. 2004;62:2051-7.
145. Kasarskis EJ, Kuo CS, Berger R, Nelson KR. Carbamazepine-induced cardiac dysfunction. Characterization of two distinct clinical syndromes. *Arch Intern Med*. 1992;152:186-91.
146. Moreno-Ancillo A, Cosmes Martin PM, Dominguez-Noche C, Martin-Nunez G, Fernandez-Galan MA, Lopez-Lopez R et al. Carbamazepine induced transient monoclonal gammopathy and immunodeficiency. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2004;32:86-8.
147. Verrotti A, Lobefalo L, Tocco AM, Spalice A, Gallenga PE, Chiarelli F, et al. Color vision and macular recovery time in epileptic adolescents treated with valproate and carbamazepine. *Eur J Neurol*. 2006;13:736-41.
148. Horvath J, Coeytaux A, Jallon P, Landis T, Temperli P, Burkhard PR. Carbamazepine encephalopathy masquerading as Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 2005 23;65:650-1.
149. Hirsch E, Schmitz B, Carreno M. Epilepsy, antiepileptic drugs (AEDs) and cognition. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2003;180:23-32

150. Bergey GK. Initial treatment of epilepsy: special issues in treating the elderly Neurology. 2004;63(10 Suppl 4):S 40-8.
151. Oscarson M, Zanger UM, Rifki OF, Klein K, Eichelbaum M, Meyer UA. Clin Pharmacol Ther. Transcriptional profiling of genes induced in the livers of patients treated with carbamazepine 2006;80:440-56.
152. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. Lancet Neurol 2003;2: 473-81.
153. Spina E, Perucca E. Clinical significance of pharmacokinetic interactions between antiepileptic and psychotropic drugs. Epilepsia. 2002;43 Suppl 2:37-44.
154. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. Lancet Neurol. 2003;2:347-56.
155. Vecht CJ, Wagner GL, Wilms EB. Interactions between antiepileptic and chemotherapeutic drugs. Lancet Neurol. 2003;2:404-9.
156. Wurden CJ, Levy RH. Carbamazepine; Interactions with other drugs. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E, editors. Antiepileptic drugs. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 247-61.
157. Sills G, Brodie M. Pharmacokinetics and drug interactions with zonisamide Epilepsia. 2007;48:435-41.
158. Benedetti MS, Whomsley R, Baltes 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.
159. Oppenheimer JH, Tavernetti RR. Studies on thyroxine-diphenylhydantoin interaction: effect of 5,5'-diphenylhydantoin on the displacement of L-thyroxine from thyroxine binding globulin (TGB). Endocrinology 1962;71:496-04.
160. 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.
161. Larsen PR, Atkinson AJ, Wellman HN, Goldsmith RE. The effect of diphenylhydantoin on thyroxine metabolism in man. J Clin Invest 1970;49: 1266-79.

162. 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.
163. Ericsson UB, Bjerre I, Forsgren M, Ivarsson SA. Thyroglobulin and thyroid hormones in patients on long-term treatment with phenytoin, carbamazepine, and valproic acid. *Epilepsia* 1985;26:594-96.
164. Kelly GS. Peripheral metabolism of thyroid hormones: a review. *Altern Med Rev* 2000;5:306-33.
165. Premachandra BN, Radparvar A, Burman K, Williams IK. Apparent increase in type I 5'-deiodinase activity induced by antiepileptic medication in mentally retarded subjects. *Horm Res* 2002;58:273-78.
166. Hood A, Klaassen CD. Effects of microsomal enzyme inducers on outer-ri deiodinase activity toward thyroid hormones in various rat tissues. *Toxicol Appl Pharmacol* 2000;163: 240-48.
167. Park BK. Assessment of the drug metabolism capacity of the liver. *Br J Clin Pharmacol* 1982;14:631-51.
168. 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.
169. 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.
170. Hood A, Allen ML, Liu Y, Liu J, Klaassen CD. Induction of T(4) UDP-GT activity, serum thyroid stimulating hormone, and thyroid follicular cell proliferation in mice treated with microsomal enzyme inducers. *Toxicol Appl Pharmacol* 2003;188: 6-13.
171. Liu J, Liu Y, Barter RA, Klaassen CD. Alteration of thyroid homeostasis by UDP-glucuronosyltransferase inducers in rats: a dose-response study. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;273:977-85.
172. Hood A, Klaassen CD. Differential effects of microcomal enzyme inducers on in vitro thyroxine(T(4)) and triiodothyronine (T(3)) glucuronidation. *Toxicol Sci* 2000;55:78-84.
173. Findlay KA, Kaptein E, Visser TJ, Burchell B. Characterization of the uridine diphosphate-glucuronosyltransferase-catalyzing thyroid hormone glucuronidation in man. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2879-83.



174. Curran PG, DeGroot LJ. The effect of hepatic enzyme-inducing drugs on thyroid hormones and the thyroid gland. *Endocr Rev.* 1991;12:135-50.
175. Connell JMC, Rapeport WG, Gordon S, Brodie MJ. Changes in circulating thyroid hormones during short-term hepatic enzyme induction with carbamazepine. *Eur J Clin Pharmacol* 1984;26:453-56.
176. Larkin JG, Macphee GJ, Beastall GH, Brodie MJ. Thyroid hormone concentrations in epileptic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;36:213-216.
177. Isojärvi JI, Pakarinen AJ, Myllylä VV. Thyroid function with antiepileptic drugs. *Epilepsia.* 1992;33:142-48.
178. 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.
179. Verrotti A, Basciani F, Morresi S, Morgese G, Chiarelli F. Thyroid hormones in epileptic children receiving carbamazepine and valproic acid. *Pediatr Neurol* 2001; 25:43-6.
180. Yuksel A, Kartal A, Cenani A, Yalcin E. Serum thyroid hormones and pituitary response to thyrotropin-releasing hormone in epileptic children receiving anti-epileptic medication. *Acta Paediatr Jpn* 1993;35:108-12.
181. Isojärvi JI, Pakarinen AJ, Myllylä VV. Thyroid function in epileptic patients treated with carbamazepine. *Arch Neurol* 1989;46:1175-78.
182. Benedetti MS. Enzyme induction and inhibition by new antiepileptic drugs: a review of human studies. *Fundam Clin Pharmacol* 2000;14:301-19.
183. 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.
184. 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.
185. Zhu SQ, Liu XM, Ruan XZ, Cai Z. Changes of thyroid hormone levels in epileptic patients. *J Tongji Med Univ* 1994;14:119-23.
186. Yeo PP, Bates D, Howe JG, Ratcliffe WA, Schardt CW, Heath A et al. Anticonvulsants and thyroid function. *Br Med J* 1978;1:1581-83.

187. Liewendahl K, Majuri H, Helenius T. Thyroid function tests in patients on long-term treatment with various anticonvulsant drugs. *Clin Endocr* 1978;8:185-91.
188. 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.
189. Maheshwari MC, Kouchupillai A, Jaikhani BL, Gupta SK. Effect of carbamazepine & its combinations on thyroid functions in epileptics. *Indian J Med* 1984;79:76-9.
190. Vainionpää LK, Mikkonen K, Rättyä J, Knip M, Pakarinen AJ, Myllylä VV et al. Thyroid function in girls with epilepsy with carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate monotherapy and after withdrawal of medication. *Epilepsia* 2004;45:197-203.
191. Bentsen KD, Gram L, Veje A. Serum thyroid hormones and blood folic acid during monotherapy with carbamazepine or valproate. A controlled study. *Acta Neurol Scand* 1983;67:235-41.
192. Franklyn JA, Sheppard MC, Ramsden DB. Measurement of free thyroid hormones in patients on long-term phenytoin therapy. *Eur J Clin Pharmacol*. 1984;26:633-4
193. Herman R, Obarzanek E, Mikalauskas KM, Post RM, Jimerson DC The effects of carbamazepine on resting metabolic rate and thyroid function in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 1991;29:779-88.
194. Cusack BJ, Tesnohlidek DA, Loseke VL, Eggerth RM, Olson RD. Phenytoin pharmacokinetics in the rabbit: evidence of rapid autoinduction. *Res Commun Pathol Pharmacol* 1987;58: 269-72.
195. Bertilsson L, Tomson T., Tybring G. Pharmacokinetics: time-dependent changes – autoinduction of carbamazepine epoxidation. *J Clin Pharmacol* 1986;26: 459-62.
196. Surks MI, DeFesi CR. Normal serum free thyroid hormone concentrations in patients treated with phenytoin or carbamazepine. *JAMA* 1996;275:1495-98.
197. Fichsel H, Knöpfle G. Effects of anticonvulsant drugs on thyroid hormones in epileptic children. *Epilepsia* 1978;19:323-36.
198. Tanaka K, Kodama S, Yokoyama S, Komatsu M, Konishi H, Momota K et al. Thyroid function in children with long-term anticonvulsant treatment. *Pediatr Neurosci* 1987;13:90-94.

199. Connacher AA, Borseley DQ, Browning MC, Davidson DL, Jung RT. The effective evaluation of thyroid status in patients on phenytoin, carbamazepine or sodium valproate attending an epilepsy clinic. *Postgrad Med J* 1987;63:841-45.
200. Eirís-Punal J, Del Río-Garma M, Del Río-Garma MC, Lojo-Rocamonde S, Novo-Rodríguez I, Castro-Gago M. Long-term treatment of children with epilepsy with valproate or carbamazepine may cause subclinical hypothyroidism. *Epilepsia* 1999;40:1761-66.
201. 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.
202. Aanderud S, Strandjord RE. Hypothyroidism induced by anti-epileptic therapy. *Acta Neurol Scand* 1980;61:330-2.
203. De Luca F, Arrigo T, Pandullo E, Siracusano MF, Benvenga 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.
204. 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.
205. Blackshear JL, Schultz AL, Napier JS, Stuart DD. Thyroxine replacement requirements in hypothyroid patients receiving phenytoin. *Ann Intern Med* 1983;99:341-42.
206. Simko J, Horacek J, Waberzinek G. Severe hypothyroidism as a complication of anticonvulsant treatment. *Epilepsia*. 2004;45:292-93.
207. Schroder EJP, Heide D, Bent C, Kaptein E, Visser TJ, Sefano JJ. Effects of 5,5'-diphenylhydantoin on the thyroid status in rats. *Eur J Endocrinol* 1996;134:221-24.
208. Cansu A, Serdaroglu A, Camurdan O, Hirfanoglu T, Bideci A, Gucuyener K. The evaluation of thyroid functions, thyroid antibodies, and thyroid volumes in children with epilepsy during short-term administration of oxcarbazepine and valproate. *Epilepsia* 2006;47:1855-59.
209. Nishiyama S, Matsukura M, Fujimoto S, Matsuda I. Reports of two cases of autoimmune thyroiditis while receiving anticonvulsant therapy. *Eur J Pediatr*. 1983;140:116-17.

210. Vieweg WV, Yank GR, Steckler TL, Clayton MT. Grades 1 and 2 hypothyroidism in a state mental hospital: risk factors and clinical findings. *Psychiatr Q* 1986;87;58:135-43.
211. Johnston AM, Eagles JM. Lithium-associated clinical hypothyroidism. Prevalence and risk factors. *Br J Psychiatry* 1999;175:336-39.
212. Bocchetta A, Bernardi F, Pedditzi M, Loviselli A, Velluzi F, Martino E et al. Thyroid abnormalities during lithium treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1991;83:193-98.
213. Garg SK, Kumar N, Bhargava VK, Prabhakar SK. Effect of grapefruit juice on carbamazepine bioavailability in patients with epilepsy. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64:286-8.
214. Isojärvi JIT, Pakarinen AJ, Yliparosaari, Myllylä VV. Serum hormones in male epileptic patients receiving anticonvulsant medication. *Arch Neurol* 1990;47:670-6.
215. 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.

## 7. Seznam použitých zkratk

<b>AE</b>	antiepileptika
<b>AE-INH</b>	antiepileptika inhibitory
<b>AE-IND</b>	antiepileptika induktory
<b>ADH</b>	antidiuretický hormon
<b>CBZ</b>	carbamazepin
<b>CYP</b>	cytochrom P450
<b>DHEA-sulfát</b>	dehydroepiandrosteron sulfát
<b>ESM</b>	ethosuximid
<b>FBM</b>	felbamat
<b>GB</b>	gabapentin
<b>FT3</b>	trijodtyronin volný
<b>FT4</b>	tyroxin volný
<b>LTG</b>	lamotrigin
<b>LV</b>	levetiracetam
<b>OCBZ</b>	oxcarbazepin
<b>PB</b>	fenobarbital
<b>PHT</b>	fenytoin
<b>PRM</b>	primidon
<b>SHBG</b>	globulin vázající se k pohlavním hormonům (sex hormone-binding globulin)
<b>T3</b>	trijodtyronin
<b>T4</b>	tyroxin
<b>TBG</b>	globulin vázající se k tyroxinu (thyroxin binding globulin)
<b>TPM</b>	topiramat
<b>TSH</b>	tyrotropin
<b>TT3</b>	trijodtyronin celkový
<b>TT4</b>	tyroxin celkový
<b>UDP-GT</b>	uridindifosfátglukuronosyltransferáza
<b>VPA</b>	valproát

