

Posudek dizertační práce

"Vliv carbamazepinu na homeostázu hormonů štítné žlázy"

Autor dizertační práce: MUDr. Julius Šimko

Předložení dizertační práce je tvořena celkem 93 stranami. Obsahuje celkem 215 literárních citací, četné tabulky a grafy.

Je členěna logicky na úvodní kapitoly pojednávajícími o problematice onemocnění štítné žlázy, antiepileptické léčbě, epidemiologickými souvislostmi tyreopatií a epilepsie. Podrobný přehled je věnován lékovým vlivům na funkci štítné žlázy kde jsou uvedeny různé mechanismy např. ovlivnění vazebních proteinů, supresní vliv na sekreci TSH, působení na dejodázy, snížení rezorpce hormonů štítné žlázy z GIT a urychlený metabolismus tyreoidálních hormonů. Cenné na systematickém přehledu je i to, že uvádí důležité starší práce.

Práce se potom věnuje detailně působení carbamazepinu včetně jeho biotransformace různými cestami. Systematicky je popisována klinická aplikace carbamazepinu, jeho vlivy na gastrointestinální systém, možnost indukce systémového lupus erytematodes, ovlivnění krvetvorby - kde obávaná je aplastická anemie. Zvláštní kapitolu věnuje autor endokrinologickým vlivům. K nim patří hyponatremie a retence tekutin. Může docházet k poklesu bioaktivních androgenů a estrogenů vlivem zvýšené sekrece SHBG. Může dojít ke zvýšené clearanci nadledvinových steroidů. Existuje riziko patologických změn kostního metabolismu jejichž etiopatogeneza není zcela jasná, pravděpodobně se uplatňuje nedostatek vitamínu D. Dále autor upozorňuje na kardiovaskulární účinky (arytmogenní efekt) a další možné vlivy.

Závažné jsou interakce carbamazepinu s jinými léky, zejména s těmi, které ovlivňují aktivitu různých forem cytochromu P450. K nejzávažnějším interakcím dochází s antikoagulativy, některými antidepresivy, kalciovými blokátory, makrolidovými antibiotiky a antimykotiky. Interakce existují i mezi carbamazepinem cimetidinem a danazolem.

V další kapitole jsou diskutovány mechanismy ovlivnění homeostázy hormonů štítné žlázy. Z tohoto hlediska obecně dělí antiepileptika na látky typu induktorů a inhibitorů. Podrobně sledovaný carbamazepin patří mezi induktory. Jeho účinkům byla věnována vlastní předkládaná práce. Opírala se o analýzu vlivu krátkodobého podávání carbamazepinu rozdělených do dvou skupin podle funkce štítné žlázy: neporušená při zahájení léčby (skupina A) a hypothyreóza substituovaná tyreoidálními hormony (skupina B). Doba sledování činila 7 týdnů a 6 měsíců po vysazení byla provedena fenotypizace CYP3A4.

Výsledky:

U souboru A došlo k signifikantnímu poklesu celkového a po týdnu i volného tyroxinu. Náznak vzestupu TSH nedosáhl statistické významnosti.

Ve skupině B došlo rovněž k poklesu TT4 a po týdnu i FT4, ale také k signifikantnímu vzestupu hladiny TSH. Tento vzestup byl závislý na výchozí hodnotě TSH před zahájením léčby.

Pozitivitu TPO protilátek a TG protilátek mělo pouze 14 % sledovaných osob.

V diskuzi je zdůrazňována odlišnost situace tam, kde osa hypofýza štítná žláza je funkční a tam, kde štítná žláza nereaguje na stimulaci TSH. Autor dále diskutuje jednotlivé případy odchylného chování TSH. V těchto případech hraje důležitou úlohu hladina TSH před zahájením léčby carbamazepinem. Snaha o analýzu vlivu fenotypu CYP3A4 je zajímavá a přínosná, avšak k zanedbatelnému počtu vyšetření nelze z nálezů činit jednoznačné závěry.

Hodnocení

Práce je věnována klinicky důležité problematice. Je zřejmé, že při častém výskytu tyreopatií (u nás 5 - 10 % populace) a epilepsie se budeme setkávat s podáváním jednoho z nejběžnějších antiepileptických léků carbamazepinu u osob s tyreopatiemi poměrně často. Výsledky této studie ukazují, že carbamazepin ovlivňuje nesporně dynamiku funkce štítné žlázy, resp. metabolismus jejich produktů. Autor prokázal na poměrně dostatečně početném souboru vyšetřených osob, že carbamazepin může vést ke změnám hladin hormonů štítné žlázy. Za cenný poznatek považuji zjištění, že změny jsou odlišné u osob u kterých před zahájením léčby nebyla prokázána porucha štítné žlázy oproti osobám, které byly léčeny pro hypotyreozu substituční tyreoidální léčbou. Tato skupina se jeví jako rizikovější avšak záleží také na hodnotě TSH před nasazením carbamazepinu. Vyplývá z toho, že před zahájením této léčby je nutno upravit substituční dávku tyroxinu tak, aby hladina TSH byla blíže horní hranici normálu. To bude jistě vyžadovat úzkou spolupráci mezi endokrinologem a neurologem.

Cenným pokusem je posouzení vlivu aktivit cytochromu P450 a dalších enzymů. Získané výsledky je nutno hodnotit pouze orientačně. V budoucnosti by bylo užitečné se této problematice podrobněji věnovat.

Závěr

Dizertační práce Vliv carbamazepinu na homeostázu hormonů štítné žlázy vychází svou tematikou z klinicky důležité problematiky, které odpovídá adekvátní výběr vyšetřených osob. Použité metody včetně statistických analýz jsou moderní a spolehlivé. Získané výsledky jsou analyzovány v dostatečné hloubce a výsledky jsou uváděny realisticky a hodnoceny skromně. Práce přináší poznatky, které bude vhodné aplikovat v klinické praxi a může současně tvořit podklad pro další výzkumnou činnost např. v oblasti analýzy uvedených i dalších enzymatických systémů, delšího prospektivního sledování léčených osob atd.

Práce podle mého názoru splňuje beze zbytku kriteria kladená na dizertační doktorskou práci a doporučuji ji proto beze změn předat k dalšímu řízení.

Prof. MUDr. Václav Zamrazil, DrSc.

